

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GEFULVİN® Forte 500 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Griseofulvin 500 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkte bir yüzü DİF yazılı, diğer yüzü çentikli tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Duyarlı fungusların neden olduğu *Tinea Corporis*, *T. Cruris*, *T. Capitis*, *T. Barbae*, *T. Pedis*, *T. Unguinum* vb. olarak adlandırılan deri, saç ve tırnakların fungal enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.

Dikkat: Lokal antifungal preparatlara cevap verebilecek minör deri (kılısız) enfeksiyonlarında griseofulvin kullanılmamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hastaların çoğunda *Tinea Corporis*, *T. Cruris*, *T. Capitis* için günde yalnız bir GEFULVİN tablet yeterlidir.

Tinea Pedis, *Tinea Unguinum* gibi bazı vakalarda tedaviye yüksek dozla başlayıp (günde 2 tablet) etki görülmeye başlandığında, günde 1 tablet ile tedaviye devam etmek gerekir.

Çok ender olarak günde 2 tabletlik dozun tüm tedavi süresince devam ettirilmesi gerekebilir.

Günlük doz bir defada ya da bölünmüş dozlar halinde verilebilir. Doz enfeksiyonun şiddetine ve hastaya göre düzenlenmelidir. Ancak vücut ağırlığına göre günde 10 mg/kg dozun altına düşülmemelidir.

Tedavi enfeksiyon belirtileri ortadan kalktıktan sonra en az 2 hafta sürdürülmelidir. Tedavi süresi *Tinea Capitis* için 4-8 hafta, *Tinea Corporis* için 2-4 hafta, *Tinea Pedis* için 4-8 hafta, *Tinea Unguinum* için 6-12 aydır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Tabletler bir bardak suyla yutulmalıdır.

Enfeksiyonun tam olarak iyileşmesi için GEFULVİN tatbikinin yanı sıra genel hijyen ve temizlik kaidelerine uyulmalıdır. Enfeksiyonun muhtemel rezervuarları elbiseler ve yatak takımlarıdır. Saçlı derinin tedavisi ile beraber saçlar kesilmelidir.

Başın saçlı derisinin düzenli olarak temiz tutulması ve lokal antifungal preparatların tatbiki fungusların ve sporların temizlenmesi hızlandırır.

Özellikle yağlı yiyecekler ile birlikte alındığında griseofulvin konsantrasyonları yükselebilir. Yemeklerden sonra alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir; böbrek yetmezliği birikmeye neden olmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Yalnızca tablet yutabilecek yaştaki çocuklarda kullanılabilir. Çocuklarda genellikle günde kilogram başına 10 mg bölünmüş dozlar halinde verilir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekmemektedir. Bu hastalarda bir ölçüde karaciğer yetmezliği de görülebileceği dikkate alınmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Griseofulvine veya ilacın içindeki maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite
- Porfiri
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Sistemik lupus eritematozus (SLE)
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.6)
- Laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- 2 yaş ve altındaki çocuklarda güvenli kullanımı kanıtlanmamıştır.
- Fungal enfeksiyonların profilaksisi için emin ve elverişli olmadığından GEFULVİN bu amaçla kullanılmamalıdır.
- GEFULVİN ile birlikte alkol "Antabus" tipi reaksiyona yol açabilir. İstenmeyen etkileri artıracağından, tedavi süresince alkollü içecek ya da alkol içeren ilaç alınmaması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.5).
- Başka antibiyotik ve kemoterapötik maddelerle tedavi sırasında olduğu gibi, uzun süreli (1 ayı geçen) ve yüksek dozdaki (> 1,5 g/gün) tedavi süresince hastaların belli aralarla tıbbi kontrol (karaciğer, böbrek, kan tablosu) altında bulundurulması tavsiye edilir.
- Agranülositopeni gibi hallerde tedavi kesilmelidir.

- Fotosensitivite oluşabileceğinden tedavi süresince hasta güneş ışınlarına fazla maruz kalmamalıdır.
- Aynı zamanda barbitürat, fenilbütazon kullanımı griseofulvinin etkisini azaltır.
- Varfarin tipi ilaç alanlarda, antikoagülan etki azalacağından doz ayarlaması yapılmalıdır.
- Penisilinler ile çapraz aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir.
- Emilimin artması ve gastrointestinal rahatsızlıkların en az indirilmesi için GEFULVİN'in yağlı bir yemekten sonra alınması önerilir.
- GEFULVİN hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda hepatik fonksiyonların kötüleşmesine yol açabilir. Bu nedenle bu hastalarda dikkatli kullanılması ve periyodik olarak karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması önerilir.
- GEFULVİN sistemik lupus eritematozusu olan hastalarda kontrendikedir ve bu hastalarda hastalığı kötüleştirdiği bildirilmiştir. Tedavi öncesi SLE hastalarının saptanmasına dikkat edilmelidir.
- GEFULVİN karaciğer mikrozomal enzim indükleyicisi olduğundan oral kontraseptiflerin etkisini azaltabilir. Bu nedenle oral kontraseptif kullanan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların tedavi süresinde ve tedavi bitiminden sonra 4 hafta süre ile ek kontrasepsiyon yöntemi kullanması gerekir (Bkz. Bölüm 4.6).
- GEFULVİN hayvanlarda kromozom anomalilerine neden olmaktadır (Bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle cinsel yönden aktif erkekler tedavi süresinde ve tedavi bitiminden sonra 6 ay süre ile etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanması için uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).
- Diğer antibiyotiklerle de olduğu gibi GEFULVİN tedavisi özellikle tinea pedis enfeksiyonlarında birlikte bulunan duyarlı olmayan bakteri, maya ya da dermatofit olmayan mantarların üremesine yol açabilir. Bu mikroorganizmaların kontrolü ya da eradikasyonu için ilave tedavi gerekir.
- Griseofulvin Candida albicans, Aspergillus sp., M.Malassezia furfur (Pitriazis versikolor) ve Nocardia sp. üzerine etkili değildir. Antibakteriyel etkisi yoktur.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tıbbi ürünler: Griseofulvin plazma düzeylerini düşürebilmesi nedeniyle eş zamanlı olarak uygulanan, sitokrom P450 3A4 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerin etkililiğini azaltabilmektedir.

Önerilmeyen kombinasyonlar

- Alkol ve alkol içeren tıbbi ürünler: "Antabus etkisi" (sıcak basması, kızarıklık, kusma, taşikardi)

Hastaların alkollü içecekleri ve alkol içeren tıbbi ürünleri tüketmekten kaçınması gerekmektedir.

- Östrojen-progestin kontraseptifler (oral kontraseptifler): Griseofulvin tedavisi boyunca ve tedavinin sonlandırılmasından sonra bir siklus boyunca kontraseptif etkililiğinde azalma meydana gelmektedir.

Diğer bir kontrasepsiyon yöntemi, özellikle mekanik bir yöntem kullanılmalıdır.

Dikkatle kullanılması gereken kombinasyonlar

- Enzim indüksiyonuna yol açan diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanımda griseofulvin plazma düzeyi ve böylece etkililiği azalabilir. Bu ilaçlar fenobarbiton gibi barbitüratlardır.
- Oral antikoagülanlar: Oral antikoagülanların etkisinde azalma (hepatik katabolizmada artış); protrombin zamanı ve INR daha sık takip edilmelidir. Griseofulvin tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonraki 8 gün boyunca oral antikoagülan dozunun ayarlanması gerekmektedir.
- Siklosporin, takrolimus: Rifampisine dayanan tahminlere göre: hepatik metabolizmadaki artışa bağlı olarak kombinasyon boyunca immünosupresan aktivitesindeki azalma ile birlikte plazma düzeylerinde azalma meydana gelmektedir.

İmmünosupresan dozları, plazma düzeyleri izlenerek artırılmalıdır.

İndükleyici kesildikten sonra doz azaltılmalıdır.

- Östrojenler: hepatik metabolizmadaki artışa bağlı olarak östrojen etkililiğinde azalma meydana gelmektedir.

Griseofulvin tedavisi sırasında ve tedaviden sonra östrojenin klinik olarak takip edilmesi ve olası doz ayarlaması gerekmektedir.

- Metadon: Hepatik metabolizmada artışa bağlı olarak yoksunluk sendromu riski ile birlikte plazma metadon konsantrasyonlarında azalma.

Metadonun uygulama sıklığı günde bir kereden günde 2 ila 3 kereye artırılmalıdır.

- Zidovudin: Rifampisine dayanan tahminlere göre: hızlanan hepatik metabolizmaya bağlı olarak zidovudinin etkililiğinde azalma riski.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptif kullananlar birlikte Griseofulvin aldıklarında, ara kanamaların, amenorenin olduğu ve kontraseptif etkinin başarısız kaldığı görüldüğünden, kadınların başka koruyucu tedbir almaları gerekir.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, GEFULVİN tedavisi sırasında ve tedaviden 1 ay sonrasına kadar etkin bir doğum kontrol yöntemi (kondom gibi ek bir bariyer yöntemi) kullanmalıdırlar.

Erkekler için de tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 6 ay içinde aynı uyarılar yapılmalıdır.

Gebelik dönemi

Yapılan hayvan çalışmalarında griseofulvinin teratojenik olduğu görülmüştür. Klinik uygulamada griseofulvin kullanılan birkaç gebelik olgusu, griseofulvinin malformasyonlara neden olabildiğini gösterir niteliktedir. Bugüne kadar dışlanamayan bu riskin doğrulanması için ek hayvan çalışmaları gerekmektedir.

Dolayısıyla, griseofulvin gebelikte kullanılmamalıdır. GEFULVİN gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.). Griseofulvin ile tedavinin endike olduğu durumlarda tedaviye doğumdan sonra başlanmalıdır.

Tıbbi ürün alındıktan sonra şans eseri gebeliğin fark edilmesi durumunda, gebeliğin sistematik bir biçimde sonlandırılması gerektirmemektedir ancak dikkatli olunmalı ve uygun doğum öncesi takibe başlanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Griseofulvinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak olasılık mevcuttur. Emzirme döneminde griseofulvinin güvenliliği hakkında yetersiz veri mevcuttur ve çocuğa potansiyel riski değerlendirilememektedir. Bu sebeple, GEFULVİN emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/ Fertilite

Griseofulvinin, hamile sıçanlara oral olarak uygulandığında embriyotoksik ve teratojenik olduğu bildirilmiştir. Griseofulvin uygulanan dişi köpeklerin yavrularında anomaliler bildirilmiştir. Sıçanlarda, spermatogenezde baskılanma meydana geldiği bildirilmesine rağmen erkeklerdeki araştırmalarda bu durum kanıtlanamamıştır. Griseofulvinin hayvanlarda spermatozoidlerde kromozomal aberasyonları indüklediği gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nadiren sersemlik, konfüzyon ve baş dönmesi yapabileceğinden bu gibi durumlarda araba ve makine kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklıklar; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:

Seyrek: Lökopeni, nütropeni, anemi (bunlar genellikle tedavi kesildikten sonra düzelir)

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Koordinasyon bozukluğu, periferik nöropati, konfüzyon, baş dönmesi, sersemlik, uykusuzluk, irritabilite

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma, gastrik rahatsızlık

Yaygın olmayan: Anoreksi, tat duyusu değişikliği

Hepatobilyer hastalıklar:

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde normal değerinin üst sınırının 3 katı kadar artış, intrahepatik kolestaz, hepatit

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, doğal ya da yapay güneş ışığına karşı fotosensitivite

Seyrek: Sistemik Lupus Eritematosus alevlenmesi, Lyell sendromu dahil büllöz reaksiyonlar, ürtiker reaksiyonları, deri döküntüleri

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir anlamlı doz aşımı olgusu bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antifungaller
ATC kodu: D01BA01

Griseofulvin ince partiküllü bir preparattır, mitotik iğsi yapıyı parçalayarak fungal hücre bölünmesini inhibe eder.

Yalnızca dermatofitlerle sınırlı bir aktivite spektrumu olan (in vivo) fungostatik antibiyotik. Griseofulvin üç dermatofit mantarı cinsine karşı etkilidir: Microsporum, Epidermophyton ve Trichophyton.

Aşağıdaki mantarlar griseofulvine duyarlıdır.

Microsporum audouinii

Microsporum canis

Microsporum distortum

Microsporum ferrugineum

Microsporum fulvum

Microsporum gypseum

Epidermophyton floccosum

Trichophyton mentagrophytes

Trichophyton rubrum

Trichophyton schoenleinii

Trichophyton soudanense

Trichophyton tenurans

Trichophyton verrucosum

Trichophyton violaceum

Griseofulvin bakteriyel enfeksiyonlarda, candidiasis (monoliasis), histoplasmosis, actinomycosis, sporotrichosis, chromoblastomycosis, *tinea versicolor*, nocardiosis, coccidioidomycosis, cryptococcosis'de (torulosis) etkin olmadığından kullanılmamalıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

1 g griseofulvinin oral yolla alımını takiben plazma doruk konsantrasyonuna (1.5-3mg/ml) 2-4 saatte ulaşılır. Yağ bakımından zengin yiyeceklerle birlikte alınması anti-fungal ajanın emilmesini artırır.

Bağırsaktan absorpsiyonu hızlıdır ve birçok endikasyonda günde yalnız bir tablet ile optimal kan düzeyleri sağlanır. Deri, tırnak ve saç mikozlarında, hastanın herhangi bir nedenle ilacını almayı unutması ve ihmal etmesiyle tedavi sık sık başarısızlığa uğrar.

Dağılım: Griseofulvinin dağılım hacmi 0.7 l/kg'dır ve plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır. GEFULVİN tablet günde yalnız 1 defa alındığı için, önemli bir avantaj sağlar. Griseofulvinin serumdaki yarı ömrü yaklaşık 24 saat olduğundan günde 1 defa verilen 500 mg'lık bir tablet GEFULVİN, etkili deri antibiyotik yoğunlukları sağlayabilmektedir.

Biyotransformasyon:

Metabolizasyonu karaciğer yoluyla olur. En önemli metaboliti mikrobiyolojik olarak inaktif olan 6-dimetil griseofulvindir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü 9-24 saattir. Metabolitler başlıca idrarla atılır, değişmemiş griseofulvin ise feçesle atılıma uğrar. Dozun %1'den daha az oranı idrar ile değişmeden atılır ve bu sebeple böbrek yetersizliği olan durumlarda birikme görülmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Griseofulvin oral yüksek dozlarda (≥ 250 mg/kg) uygulandığında fare oositlerinde anöploidi ve mayozda gecikmeye yol açabilir. Ayrıca griseofulvin ≥ 500 mg/kg dozlarda fare spermatozoidlerinde sayısal ve yapısal olarak kromozom aberasyonunda artışa neden olmuştur.

Anöploidi 1500mg/kg dozlarda gözlenmiştir.

Griseofulvin gebelikte sıçan ve farelere uygulandığında fetotoksisite ve fetal malformasyonlarla ilişkili bulunmuştur. Gıda ile uygulanan uzun süreli yüksek doz griseofulvinin farelerde hepatoma ve sıçanlarda tiroit tümörüne yol açtığı ve bu etkilerin hamsterda gözlenmediği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3). Farelerdeki etkiler porfirin metabolizması üzerindeki türe özgü etkilere bağlı olabilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Nişasta
CMC Ca
Polivinilpirolidon
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

30 tabletlik içeren Al/PVC blister ambalajlarda kullanıma sunulmuřtur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Aventis İlaçları Ltd. şti.
Büyükdere Cad. No: 193
Levent 34394
řiřli - İstanbul
Tel: 212 339 10 00
Faks: 212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

215/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2008
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ