

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TERBİN[®] 250 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

250 mg terbinafin'e eşdeğer 281,25 mg terbinafin HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat.....45 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Sarı - beyazımsı renkte, yuvarlak, bir yüzü çentikli tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Onikomikozis
- Tinea capitis
- Tinea pedis
- Tinea corporis
- Tinea cruris

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi süresi endikasyona ve enfeksiyonun şiddetine göre değişir.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Çocuklar:

İki yaşın altındaki (genellikle <12 kg) çocuklarda kullanımıyla ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

20-40 kg arası çocuklar : Günde tek doz 1/2 tablet TERBİN (125 mg)

40 kg'ın üzerindeki çocuklar : Günde tek doz 1 tablet TERBİN (250 mg)

Yetişkinler:

Günde tek doz TERBİN 250 mg tablet verilir.

Deri enfeksiyonlarında:

Tavsiye edilen tedavi süreleri:

Tinea pedis (interdijital, plantar/mokasen tipte): 2-6 hafta

Tinea corporis, cruris: 2-4 hafta

Enfeksiyon belirti ve bulgularının tamamen düzelmesi mikolojik iyileşmenin sağlanmasından sonra birkaç hafta alabilir.

Saç ve kafa derisi enfeksiyonlarında:

Tavsiye edilen tedavi süresi:

Tinea capitis: 4 hafta

Tinea capitis özellikle çocuklarda görülür.

Onikomikoz:

Başarılı tedavi süresi çoğu hastalarda 6 -12 haftadır.

El tırnağı onikomikozu:

Çoğu vakada el tırnağı enfeksiyonları için 6 haftalık tedavi yeterlidir.

Ayak tırnağı onikomikozu:

Çoğu vakada ayak tırnağı enfeksiyonları için 12 haftalık tedavi yeterlidir. Tırnak büyümesi yavaş olan bazı hastalarda daha uzun tedavi gerekebilir. Optimum klinik etkinliğe, mikolojik iyileşmeden ve tedavinin sonlandırılmasından birkaç ay sonra ulaşılır. Bu durum sağlıklı tırnak büyümesi için gerekli süre ile ilgilidir.

Uygulama şekli:

Çentikli tabletler su ile oral yoldan alınır. Tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır ve aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği: TERBİN tabletler kronik ya da aktif karaciğer hastalığı bulunan hastalar için önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Böbrek yetmezliği:

TERBİN tabletlerin kullanımı böbrek bozukluğu olan hastalarda yeterince araştırılmamıştır; bu nedenle bu popülasyonda önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda kullanımının güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) farklı dozaj gerektiğine ve yan etkilerin gençlerde görülenlerden farklı olduğuna dair bulgu yoktur. Bu yaş grubunda hastalara TERBİN tablet reçete ederken, önceden mevcut bir karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olabileceği akılda tutulmalıdır (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

Terbinafine ve kullanılan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer fonksiyonu

TERBİN'in kronik veya aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Karaciğer toksisitesi, daha önceden karaciğer hastalığı olan veya olmayan hastalarda meydana gelebilmesi sebebiyle, TERBİN tablet reçete edilmeden önce, daha önceden karaciğer hastalığı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testlerinin (4-6 haftalık tedaviden sonra) periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme durumunda TERBİN hemen bırakılmalıdır. TERBİN tabletlerle tedavi edilen hastalarda çok nadir olarak ciddi karaciğer bozukluğu (bazıları fatal sonuçlu ya da karaciğer transplantasyonu gerektiren) bildirilmiştir. TERBİN tabletlerle tedavi edilen hastalarda çok nadir olarak ciddi karaciğer bozukluğu (bazıları fatal sonuçlu ya da karaciğer transplantasyonu gerektiren) bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliği vakalarının çoğunda, hastalarda altta yatan ciddi sistemik koşullar saptanmıştır ve TERBİN tabletlerin alınmasıyla karaciğer yetmezliği gelişmesi arasındaki nedensel ilişki kesin değildir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Eğer hastada açıklanamayan inatçı bulantı, anoreksi, yorgunluk, kusma, sağ üst kadranda abdominal ağrı, sarılık, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gibi bulgu ve belirtiler görülürse TERBİN tedavisine son verilmeli ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Dermatolojik etkiler

TERBİN tabletleri alan hastalarda ciddi cilt reaksiyonları (örn. Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlar ile ilaç döküntüsü) çok nadir bildirilmiştir. Eğer ilerleyici cilt döküntüsü oluşursa TERBİN tabletleriyle tedavi kesilmelidir.

Terbinafin, daha önce psöriyazis veya lupus eritematozusu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır çünkü pazarlama sonrası dönemde psöriyazis ve kutanöz ve sistemik lupus eritematozus yatkınlığı ve alevlenmesi bildirilmiştir.

Hematolojik etkiler

TERBİN tabletlerle tedavi edilen hastalarda çok nadir kan diskrazisi (nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni) vakaları bildirilmiştir. TERBİN tabletlerle tedavi edilen hastalarda oluşan herhangi bir kan diskrazisinin etiyojisi değerlendirilmeli ve TERBİN tabletleriyle tedavinin bırakılması da dahil olmak üzere ilaç rejiminde olası bir değişiklik hakkında karar verilmelidir.

Böbrek fonksiyonu

Böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50 ml/dak altında olanlar veya serum kreatinini 300 mikromol/ L olanlar) TERBİN tabletlerin kullanımı yeterince araştırılmamıştır, bu nedenle de önerilmez (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Diğer ilaçlarla etkileşimler

İn vitro ve *in vivo* çalışmalar, terbinafinin CYP2D6 metabolizmasını inhibe ettiğini göstermiştir. Bu nedenle, özellikle terbinafin ile birlikte trisiklik antidepressanlar, beta blokerler, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), antiaritmikler (1A, 1B ve 1C sınıfı içeren) ve B tipi monoamin oksidaz inhibitörleri gibi başlıca CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçları kullanan hastalar eğer birlikte kullandıkları ilacın tedavi aralığı da darsa takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Diğer

Retina ve oküler değişiklik, pansitopeni, nötropeni, Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrozis görülmesi durumunda tedaviye son verilmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin terbinafin üzerindeki etkisi:

Terbinafinin plazma klerensi, metabolizmayı indükleyen ilaçlar tarafından hızlandırılabilir ve sitokrom P450'yi inhibe eden ilaçlar tarafından inhibe edilebilir. Bu ilaçların birlikte kullanılması gerektiğinde, TERBİN dozajının uygun şekilde ayarlanması gerekebilir.

Aşağıdaki tıbbi ürünler terbinafinin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:
Simetidin terbinafinin klerensini %30 azaltmıştır.

Flukonazol hem CYP2C9 hem de CYP3A4 enzimlerinin inhibisyonu ile terbinafinin Cmaks ve EAA değerlerini sırasıyla % 52 ve % 69 artırmıştır. Maruziyette benzer bir artış, ketokonazol ve amiodaron gibi hem CYP2C9 hem de CYP3A4'ü inhibe eden diğer ilaçlar terbinafin ile eşzamanlı olarak kullanıldığında meydana gelebilir.

Aşağıdaki tıbbi ürünler terbinafinin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu azaltabilir:
Rifampisin terbinafinin klerensini % 100 artırmıştır.

Terbinafinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi:

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

Kafein:

Terbinafin intravenöz yoldan uygulanan kafeinin klerensini % 21 azaltmıştır.

Varfarin:

Terbinafin varfarinin etkilerini artırabilir.

Ağırlıklı olarak CYP2D6 ile metabolize edilen bileşikler:

İn vitro ve *in vivo* çalışmalar terbinafinin CYP2D6 aracılı metabolizmayı inhibe ettiğini göstermiştir. Bu bulgu, aynı zamanda dar bir terapötik pencereye sahip olan ve özellikle ağırlıklı olarak CYP2D6 ile metabolize edilen trisiklik antidepresanlar (TCA'lar), β-blokerler, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI'lar), antiaritmikler (1A, 1B ve 1C sınıfını içeren) ve B tipi monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-I'ler) ilaç sınıflarının belirli üyeleri gibi bileşikler için, klinik açıdan anlamlı olabilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Terbinafin desipraminin klerensini %82 azaltmıştır (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kapsamlı dekstrometofan (öksürük giderici ilaç ve CYP2D6 prob substratı) metabolizörleri olarak karakterize edilen sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, terbinafin idrardaki dekstrometofan/dekstorofan metabolik oranını ortalama 16 ila 97 kat artırmıştır. Böylece, terbinafin güçlü CYP2D6 metabolizörlerini, zayıf metabolizör durumuna dönüştürebilir.

TERBİN ile eş zamanlı olarak kullanılan ve etkileşimlere yol açmayan ya da ihmal edilebilir etkileşimlere yol açan diğer ilaçlarla ilgili bilgiler:

Sağlıklı gönüllülerde ve *in vitro* koşullarda yapılan çalışmaların bulgularına göre, terbinafin

CYP2D6 ile metabolize olanlar hariç olmak üzere (aşağıya bakınız), sitokrom P450 sistemi aracılığıyla metabolize edilen çoğu ilacın (örneğin; terfenadin, triazolam, tolbutamid ya da oral kontraseptifler) klerensini artırma ya da inhibe etme açısından ihmal edilebilir bir potansiyele sahiptir.

Terbinafin antipirin ya da digoksinin klerensini değiştirmez.

Terbinafinin flukonazolün farmakokinetiği üzerinde bir etkisi yoktur. Ayrıca terbinafin ve potansiyel olarak eş zamanlı kullanılabilen ilaçlar kotrimoksazol (trimetoprim ve sülfametoksazol), zidovudin veya teofilin arasında klinik açıdan anlamlı bir etkileşim söz konusu değildir.

İnsidansları tek başına oral kontraseptif kullanan hastalardaki insidansla aynı sınırlar içinde kalmakla birlikte, oral kontraseptiflerle eş zamanlı olarak TERBİN kullanan hastalarda bazı menstrüasyon düzensizliği vakaları bildirilmiştir.

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu azaltabilir:
Terbinafin siklosporinin klerensini %15 artırmıştır.

Terbinafin kodein ve tramadolün etkilerini azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Çocuklarda kullanımının güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptifler ile eşzamanlı olarak TERBİNAFIN tablet alan hastalarda bazı menstrüel düzensizlik vakaları bildirilmiştir; bununla birlikte bu bozuklukların insidansı, tek başına oral kontraseptif alan hastalardaki insidans aralığı içinde kalmıştır.

Gebe kalma potansiyeline sahip kadınlar için özel önerileri destekleyecek veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Terbinafin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri sınırlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. TERBİNAFIN gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebe kadında klinik deneyim sınırlı olduğundan, muhtemel yararlanma beklentisi, muhtemel riskleri geçmediği sürece TERBİN gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Terbinafin sütle atılır, bu nedenle oral yolla TERBİN tedavisi gören kadınlar emzirmemelidir. TERBİN tablet emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

İnsan deneyiminden elde edilen bağlantılı bilgiler mevcut değildir. Sıçanlardaki fertilite çalışmaları, fertilite veya üreme performansında olumsuz bulgulara işaret etmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TERBİN tabletlerle tedavinin araba sürme ve makine kullanma üzerindeki etkileri üzerine çalışmalar yapılmamıştır. İstenmeyen bir etki olarak baş dönmesi yaşayan hastalar araba sürme ve makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar veya pazarlama sonrası dönemden elde edilen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre sıralanmaktadır ve en sık reaksiyonlar ilk olarak listelenmektedir. Her bir sıklık gruplaması içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonu için ilgili sıklık kategorisi aşağıdaki grupları temel almaktadır (CIOMS III): Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($1 \geq 100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$) ve çok seyrek ($< 1/10,000$); izole bildirimler dahildir.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Anemi

Çok seyrek: Nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, lenfositopeni, pansitopeni.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Anafilaktoid reaksiyonlar (anjiyoödem de içeren), kutanöz ve sistemik lupus eritematozus.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon

Yaygın olmayan: Anksiyete

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Aguzinin* dahil olduğu disguzi*, sersemlik

Yaygın olmayan: Parestezi, hipoestezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Tinnitus

Gastrointestinal bozuklukları

Çok yaygın: Gastrointestinal semptomlar (abdominal şişkinlik, iştah azalması, dispepsi, bulantı, hafif karın ağrısı, ishal)

Hepato-bilier bozukluklar

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit, sarılık, kolestaz, karaciğer enzimlerinde artış **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Çok yaygın: Ürtiker, deri döküntüsü

Yaygın olmayan: Fotosensivite reaksiyonu

Çok seyrek: Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize ekzantemli püstülozis, eritema multiforme, toksik cilt döküntüsü, ekfoliyatif dermatit, büllöz dermatit.

Deride ilerleyici kızarıklık ve döküntü olursa TERBİN tedavisine devam edilmemelidir.

Psoriyiform döküntüler veya psöriyazisde şiddetlenme

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları

Çok yaygın: Kas iskelet reaksiyonları (artralji, miyalji)

Genel bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Yüksek ateş

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Kilo azalması**

* İlacın kesilmesinden sonra birkaç hafta içinde ortadan kalkan, aguziyi içeren hipoguzi.

Uzayan hipoguzinin görüldüğü münferit vakalar bildirilmiştir.

**Disguziye sekonder olarak kilo kaybı görülmüştür.

Spontan raporlar ve literatürden elde edilen advers ilaç reaksiyonları (sıklık bilinmiyor)

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, spontan vaka raporları ve literatür vakaları aracılığıyla terbinafin ile pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar belirsiz boyutta bir popülasyondan isteğe bağlı olarak bildirilmiş olduğundan, sıklığın güvenilir bir şekilde tahmin edilmesi mümkün değildir ve dolayısıyla bilinmiyor olarak kategorize edilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıflarına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde ADR'ler azalan ciddiyete göre sunulmaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Anafilaktik reaksiyon, serum hastalığı benzeri reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Kalıcı anosmi dahil olmak üzere anosmi, hiposmi

Göz hastalıkları

Bulanık görme, görme keskinliğinde azalma

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Hipoakuz, duyma bozukluğu

Vasküler hastalıklar: Vaskülit

Gastrointestinal hastalıklar:

Pankreatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte deri döküntüsü

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Rabdomiyoliz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Grip benzeri hastalık

Araştırmalar:

Kanda kreatin fosfokinaz yükselmesi

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 (TÜFAM)'ne bildirilmesi 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

Birkaç doz aşımı olgusu (5 g'a kadar) bildirilmiştir, baş ağrısı, bulantı, epigastrik ağrı ve baş dönmesi oluşmuştur. Doz aşımının önerilen tedavisi esas olarak aktif kömür uygulayarak ilacın eliminasyonu ve eğer gerekirse, semptomatik destekleyici tedaviden ibarettir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik antifungaller

ATC kodu: D01B A02

Terbinafin, allilamin olup, Trichophyton (ör. T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum), Microsporum (ör.M. canis), Epidermophyton floccosum ve Candida cinsi maya (ör. C. albicans) ve Pityrosporum gibi deri, saç ve tırnağın fungal patojenlerine karşı geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Düşük konsantrasyonlarda dermatofitlere, küf mantarlarına ve dimorfik mantarlara karşı fungusidal etki gösterir. Maya mantarlarına karşı etkinliği, mantarın türüne göre fungusidal veya fungustatik özelliğindedir.

Terbinafin, mantarın sterol biyosentezini erken dönemde spesifik olarak engeller. Bu durum ergosterol yetmezliğine ve intrasellüler skualen birikimine yol açarak, mantar hücrelerinin ölümü ile sonuçlanır. Terbinafin, mantar hücre membranında skualen epoksidaz enzimi inhibisyonu yolu ile etki gösterir. Skualen epoksidaz enziminin sitokrom P450 sistemi ile bir bağlantısı yoktur.

İlaç oral olarak verildiğinde, deri, saç ve tırnaklarda fungusidal aktivite oluşturacak düzeyde birikir.

Klinik çalışmalar

Onikomikoz:

Terbinafinin onikomikoz tedavisindeki etkililiği, ayak tırnağı ve/veya el tırnağı enfeksiyonları olan hastalarda yürütölen, plasebo kontrollö klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

12 haftalık tedavinin ardından 36 haftalık takip sonrası değerlendirilen ayak tırnağı onikomikozu çalışmasında hastaların %70'inde eşzamanlı olarak negatif KOH ve negatif kÖltür görÖlmesi ile tanımlanan mikolojik iyileşme gözlenmiştir. Hastaların %59'unda tedavi etkili olmuştur (mikolojik iyileşmenin yanı sıra %0 tırnak tutulumu veya >5 mm yeni etkilenmemiş tırnak büyümesi); hastaların %38'inde mikolojik iyileşmeye ek olarak klinik iyileşme (%0 tırnak tutulumu) gözlenmiştir.

6 haftalık tedavinin ardından 18 haftalık takip sonrası değerlendirilen el tırnağı onikomikozu çalışmasından elde edilen sonuçlar, hastaların %79'unda mikolojik iyileşme görÖldüğünü, hastaların %75'inde tedavinin etkili olduğunu ve %59'unda mikolojik ve klinik iyileşme sağlandığını göstermiştir.

Onikomikoz için tedavi başarisına kadar geçen ortalama süre, ayak tırnağı çalışmasında yaklaşık 10 ay ve el tırnağı çalışmasında 4 ay olarak belirlenmiştir. Ayak tırnağı çalışmasında, klinik iyileşme sağlandıktan en az altı ay ve terbinafin tedavisi tamamlandıktan en az bir yıl sonra değerlendirilen hastalarda klinik nüks oranı yaklaşık %15 olarak belirlenmiştir.

Tinea capitis (Sa mantarı):

Üç karşılaştırmalı etkililik çalışmasında %97'den fazlası ocuk olan toplam 117 hastaya oral terbinafin (günde bir defa 62.5 – 250 mg) verilmiştir. 4 hafta boyunca terbinafin veya 8 hafta boyunca griseofulvin günde bir defa akşam öğünü sonrası uygulanmıştır. Negatif mikoloji testleri ve semptomlarda azalma şeklinde tanımlanan etkililik, 8. haftada ve takip muayenesinde (ilk iki çalışmada 12. haftada ve üçüncü çalışmada 24. haftada) değerlendirilmiştir. Üç çalışmada terbinafin verilen hastaların sırasıyla %85, %88 ve %72'sinde takipte negatif mikoloji test sonuçları elde edilmiştir, griseofulvin için bu oranlar %73, %89 ve %69 bulunmuştur. Griseofulvin verilen hastaların %66, %74 ve %59'una kıyasla terbinafin ile tedavi edilen hastaların %82, %78 ve %69'unda tedavi etkili (negatif mikoloji ve belirti ve bulguların hiç olmaması veya hafif şiddette olması) bulunmuştur. İlk çalışmadaki farkın terbinafin lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu görÖlmüştür.

Trichophyton türüne bağlı Tinea capitis enfeksiyonu olan çocuklarda yürütölen 12 haftalık, randomize, çift kör, paralel gruplu çalışmada; 2 ve 4 haftalık terbinafin tablet tedavisinin yeterli etkililiğe sahip olduğu gösterilmiştir. *Microsporum* türüne bağlı Tinea capitis olan hastalarda (>4 yaş) yürütölen 16 haftalık, randomize, aktif kontrollö (açık etiketli griseofulvin), paralel gruplu ve çok merkezli bir çalışmada terbinafin tablet 6, 8, 10, 12 hafta süreyle çift kör olarak günde bir kez vücut ağırlığına göre: <20 kg: 62.5 mg, 20 - 40 kg: 125 mg, >40 kg: 250 mg dozunda uygulanmıştır. Tedavi süresi grupları arasında tam iyileşme oranları açısından anlamlı bir fark görÖlmemiştir ve 6 haftalık tedavi iyi bir tolerabilite ve uyum düzeyiyle yüksek bir tam iyileşme oranı (% 62) sağlamıştır. Hem *Trichophyton* hem de *Microsporum* alışmasında terbinafin oldukça iyi tolere edilmiştir. Bu sonuçlar, terbinafinin griseofulvinle uygulanan standart tedaviye kıyasla *Trichophyton* türünün neden olduğu T. capitiste tedavi süresini 6-8 haftadan sadece 2-4 haftaya düşürdüğünü göstermektedir.

Tinea capitisli hastalarda gerçekleştirilen faz II klinik çalışmalarda, 588 ocuk için bildirilen advers olayların genellikle hafif şiddetli olduğu, nispeten seyrek görÖldüğu ve çoğunlukla

tedaviyle aralarında kesin olmayan bir ilişki olduğu belirlenmiştir. SGPT düzeylerinde artışa dair 11 ve tat kaybına dair 1 rapor alınmıştır. Diğer olaylar arasında hafif şiddetli gastrointestinal semptomlar veya deri semptomları ve interküran enfeksiyonlar olduğunu gösteren laboratuvar bulguları yer almaktadır.

Oral tedavinin enfeksiyonun yeri, şiddeti ve boyutu nedeniyle genel olarak uygun kabul edildiği, deride görülen mantar enfeksiyonları (tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis) ve Candida türünün (örneğin Candida albicans) neden olduğu maya enfeksiyonları:

İkisi 4 haftalık plasebo kontrollü , biri 6 haftalık aktif kontrollü (griseofulvin 250 mg) üç çalışmada günde iki defa 125 mg terbinafin Tinea corporis/cruris tedavisinde plasebo ve griseofulvine kıyasla istatistiksel olarak daha üstün bir etkililik (negatif mikoloji testleri ve klinik semptomlarda azalma) göstermiştir.

Çift kör, plasebo kontrollü ve 4 haftalık bir çalışmada, günde iki defa terbinafin 125 mg kutanöz kandidiyazisi olan hastalarda plaseboyla karşılaştırılmıştır. Terbinafin kolundaki hastaların %29'u ve plasebo kolundaki hastaların % 17'si tedavi sonunda mikolojik iyileşme sergilemiş ve terbinafin ile tedavi edilen hastaların % 67'sinde takibin sonunda negatif mikolojik sonuçlar elde edilmiştir. Yukarıdaki yanıt oranları göz önünde bulundurulduğunda, 2 hafta terbinafin tedavisi için minimum süre olmalıdır ve hastaların yaklaşık yarısında iyileşme için 3-4 haftalık tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

Biri plasebo, diğeri aktif (günde 2 kez 250 mg griseofulvin) kontrollü iki çift kör çalışmada Tinea pedis tedavisinde günde iki defa terbinafin 125 mg'ın etkililiği değerlendirilmiştir. Terbinafin alan hastaların %65'i takipte mikolojik iyileşme bildirirken, plaseboyla tedavi edilen hastaların hiçbiri tedaviye yanıt vermemiştir. Diğer çalışmada, terbinafinin 6 haftalık tedavi sonrasında takipte terbinafin griseofulvinden daha etkili (sırasıyla % 45 ve %38) bulunmuştur. 10 ay sonraki gözlemlerde terbinafin ve griseofulvin alanlarda sırasıyla %94 ve %30'luk iyileşme bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben terbinafin iyi emilir (>%70) ve ilk geçiş metabolizmasının bir sonucu olarak terbinafinin TERBİN tabletlerden mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir. 250 mg terbinafin tekli oral doz uygulamadan sonraki 1.5 saat içinde 1.3 mikrogram/mL'lik bir ortalama doruk plazma konsantrasyonuna yol açmıştır. Kararlı durumda (%70 kararlı duruma yaklaşık 28 gün içinde ulaşılmıştır) tekli doza kıyasla terbinafinin doruk konsantrasyonu ortalama %25 daha yüksektir ve plazma EAA 2.3 kat artış göstermiştir.

Terbinafinin biyoyararlanımı besinlerden orta düzeyde etkilenmektedir (EAA'da %20'den daha düşük bir artış); fakat bu düzey doz ayarlamalarını gerektirecek kadar yüksek değildir.

Dağılım:

Terbinafin plazma proteinlerine güçlü olarak bağlanır (% 99). Deriye hızla diffüze olup lipofilik stratum corneumda konsantre olur. Terbinafin ayrıca yağ bezlerinden de salınır, böylelikle kıl foliküllerinde, saç ve yağdan zengin deri bölgelerinde yüksek konsantrasyonlar oluşturur. Ayrıca terbinafinin tedavinin ilk birkaç haftasından itibaren tırnak yatağına dağılıma özelliği de vardır.

Biyotransformasyon:

Terbinafin, CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 ve CYP2C19 başta olmak üzere en az 7 CYP izoenzimi tarafından hızla ve büyük oranda metabolize edilir.

Eliminasyon:

Plazma EAA'sındaki artıştan efektif yarı ömür ~30 saat olarak hesaplanmaktadır. Çoklu doz uygulaması ve bunu takiben uzatılmış kan örnekleme, yaklaşık 16.5 günlük bir terminal yarı ömür ile birlikte bir trifazik eliminasyona işaret etmiştir.

Biyoyararlanım:

İlk geçiş metabolizmasının bir sonucu olarak terbinafinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik:

Terbinafinin kararlı durum plazma konsantrasyonlarında yaş ile bağlantılı farmakokinetik değişiklikler gözlenmemiştir.

Pediyatrik:

Çocuklarda kullanımının güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmamıştır.

İki yaşın üzerindeki çocuklarda TERBİN tabletin iyi tolere edildiği gözlenmiştir.

Böbrek -Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda terbinafinin yüksek kan düzeylerine çıkması ile sonuçlanan eliminasyon yavaşlaması olabilir.

Daha önceden karaciğer hastalığı bulunan veya böbrek fonksiyonları bozuk olan (kreatinin klerensi < 50 mL/dak) hastalarda yapılan tek doz farmakokinetik çalışmalar TERBİN tabletlerin klerensinin yaklaşık % 50 oranında azalabildiğini göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve köpeklerde uzun süreli yapılan çalışmalarda (1 yıla kadar) günde 100 mg/kg a kadar oral dozlara kadar hiç bir belirgin toksik etkiye rastlanmamıştır. Yüksek oral dozlarda, karaciğer ve de büyük bir olasılıkla böbrekler potansiyel hedef organlar olarak tanımlanmıştır.

Farelerde yapılan 2 yıllık karsinogenesis çalışmasında, günde 130 (erkek) ve 156 (dişi) mg/kg' a kadar dozlarda bu uygulamalara bağlı olarak hiç bir neoplastik veya diğer anormal bulguya rastlanılmamıştır. Sıçanlarda yapılan 2 yıllık oral karsinogenesis çalışmasında, en yüksek 69 mg/kg dozda erkelerde karaciğer tümörlerinde artış gözlenmiştir. Fare veya diğer çalışmalardaki fare, köpek veya maymunlarda karsinogenesis görülmediğinden bu peroksizom proliferasyonu ile ilişkili olabilen değişikliklerin türe spesifik olduğu gösterilmiştir.

Maymunlarda yapılan yüksek doz çalışmalarında, yüksek dozlarda (toksik olmayan etkili düzey 50 mg/kg) retinada refraktif bozukluklar gözlenmiştir. Oküler dokuda terbinafin metaboliti varlığına bağlı olan bu bozukluklar ilaç kesildikten sonra ortadan kalkmıştır.

Juvenil sıçanlarda yapılan 8 haftalık bir oral çalışmada 100 mg/kg/gün'e yakın bir dozun toksik olmayan etki düzeyi (toksik etki görülmeyen düzey : NTEL) olduğu görülmüş olup tek bulgu hafif artmış karaciğer ağırlığı olmuştur; olgunlaşma dönemindeki köpeklerde ise ≥ 100 mg/kg/gün ile (çocuklardakinin yaklaşık 13x (erkek) ve 6x (dişi) katı EAA değerleri), bazı hayvanlardaki konvülsiyon atakları da dahil merkezi sinir sistemi (MSS) bozukluğu bulguları

gözlenmiştir. Erişkin sıçan ya da maymunlara intravenöz terbinafin uygulamasıyla yüksek maruziyet sağlandığında da benzer bulgular gözlenmiştir.

Standart *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite test serisinde mutajenik veya klastojenik potansiyel belirtisi görülmemiştir.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda fertiliteye veya diğer üreme parametreleriyle ilgili ilişkili hiç bir advers etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum nişasta glikolat
Hidroksipropil metil selüloz
Mikrokristalin selüloz
Aerosil
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda PVC/Al blisterde.

14 ve 28 adet tablet içeren blister ambalaj.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Avixa İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
İkitelli Osb Mahallesi
YTÜ İkitelli Teknopark Sk.
YTÜ Teknopark Apt. No: 1/224
Başakşehir/İstanbul
Tel : (0212) 429 03 33/34
Faks: (0212) 429 03 32

8. RUHSAT NUMARASI

2019/380

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ