

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LAMİSİL® 250 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler :

Terbinafin HCl 250 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

LAMİSİL tabletler beyazımsı veya hafif sarımsı beyaz, yuvarlak, bikonveks, kenarları eğimli, bir yüzünde kırılma çentiği ve ST kodu olan tabletlerdir.

### 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 LAMİSİL (125 mg)

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

Yetişkinler:

Günde tek doz LAMİSİL 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

Hastalık bulgularındaki tam düzelme mikolojik iyileşmeden sonraki birkaç hafta içinde görülebilir.

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:**

Ağızdan kullanım içindir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

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

LAMİSİL 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 farklı dozaj gerektiğine ve yan etkilerin gençlerde görülenlerden farklı olduğuna dair bulgu yoktur. Bu yaş grubunda hastalara LAMİSİL 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

LAMİSİL'in kronik veya aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. LAMİSİL tablet reçete edilmeden önce, daha önceden karaciğer hastalığı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Karaciğer toksisitesi, daha önceden karaciğer hastalığı olan veya olmayan hastalarda meydana gelebilir. LAMİSİL 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 LAMİSİL 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 LAMİSİL tedavisine son verilmeli ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir.

#### Dermatolojik etkiler

LAMİSİL tabletleri alan hastalarda ciddi cilt reaksiyonları (örn. Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz) çok nadir bildirilmiştir. Eğer ilerleyici cilt döküntüsü oluşursa LAMİSİL tabletleriyle tedavi kesilmelidir.

#### Hematolojik etkiler

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

#### Böbrek fonksiyonu

Böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 50 mL/dak altında olanlar veya serum kreatinini 300 µmol/L üzerinde olanlar) LAMİSİL tabletlerin kullanımı yeterince araştırılmamıştır, bu nedenle de önerilmez (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

#### Diğer ilaçlarla etkileşimler

*In 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.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Diğer tıbbi ürünlerin terbinafin üzerindeki etkisi:

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

Aşağıdaki tıbbi ürünler terbinafinin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

Simetidin terbinafinin klirensini %33 azaltmıştır.

Flukonazol hem CYP2C9 hem de CYP3A4 enzimlerinin inhibisyonu ile terbinafinin C<sub>max</sub> 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 klirensini %100 artırmıştır.

Terbinafinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi:

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) klirensini artırma ya da inhibe etme açısından ihmal edilebilir bir potansiyele sahiptir.

Terbinafin antipirin ya da digoksinin klirensini değiştirmez.

Terbinafinin flukonazolün farmakokinetiği üzerinde bir etkisi yoktur. Ayrıca terbinafin ve potansiyel olarak eř 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 eř zamanlı olarak LAMİSİL kullanan hastalarda bazı menstrüasyon düzensizliği vakaları bildirilmiştir.

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

Kafein:

Terbinafin intravenöz yoldan uygulanan kafeinin klirensini %19 azaltmıştır.

Varfarin:

Terbinafin varfarinin etkilerini artırabilir.

Ağırlıklı olarak CYP2D6 ile metabolize edilen bileşikler:

*In vitro* ve *in vivo* alışmalar 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),  $\beta$ -blokerler, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI'lar), antiaritmikler (1A, 1B ve 1C sınıfını içeren) ve B tipi monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-I'lar) ilaç sınıflarının belirli üyeleri gibi bileşikler için, klinik açıdan anlamlı olabilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Terbinafin desipraminin klirensini %82 azaltmıştır.

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

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu azaltabilir:

Terbinafin siklosporinin klirensini %15 artırmıştır.

Terbinafin kodein ve tramadolün etkilerini azaltabilir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin klinik 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)**

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. LAMİSİL gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

#### **Gebelik dönemi**

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

#### **Laktasyon dönemi**

Terbinafin sütle atılır, bu nedenle oral yolla LAMİSİL tedavisi gören kadınlar emzirmemelidirler.

LAMİSİL tablet emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

LAMİSİL 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**

Advers reaksiyonlar, en sık görüleni birincisi olmak üzere, aşağıdaki değerlere uygun olarak sıklık başlığı altında derecelendirilmişlerdir: 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**

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

### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

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

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: İlacın bırakılmasından birkaç hafta sonra genellikle geçen tat kaybı dahil tat duyusu bozuklukları. İzole vakalarda uzun süreli tat bozuklukları bildirilmiştir. Gıda alımında azalmaya bağlı belirgin kilo kaybı çok ender olarak gözlenmiştir.

Çok seyrek: Sersemlik, parestezi, hipoestezi,

### **Gastrointestinal bozuklukları**

Çok yaygın: Gastrointestinal semptomlar (dolgunluk hissi, iştahsızlık, dispepsi, bulantı, hafif karın ağrısı, ishal)

### **Hepato-bilier bozukluklar**

Seyrek: Ciddi karaciğer yetmezliğini içeren çok ender vakaların da ( bazıları ölümcül sonuçlanan, veya karaciğer nakli gerektiren) dahil olduğu hepato-bilier disfonksiyon (başlıca kolestatik tipte). Karaciğer yetmezliği vakalarının büyük bölümünde altta yatan ciddi sistemik durumlar vardır ve LAMİSİL kullanılmasıyla ile karaciğer yetmezliği gelişmesi arasındaki nedensel ilişki kesin değildir.

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Çok yaygın: Ciddi olmayan deri reaksiyonları ( ürtiker, deri döküntüsü)

Çok seyrek: Ciddi deri reaksiyonları (Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize ekzantemli püstülozis). Deride ilerleyici kızarıklık ve döküntü olursa LAMİSİL tedavisine devam edilmemelidir.

Psoriyaform döküntüler veya psoriyazisde şiddetlenme

Nedensel bir ilişki henüz saptanmadığı halde saç dökülmesi bildirilmiştir.

### **Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları**

Çok yaygın: Kas iskelet reaksiyonları (artralji, miyalji)

### **Genel bozukluklar**

Çok yaygın: Görme bozuklukları

Çok seyrek: Yorgunluk

### **Pazarlama sonrası spontan raporlarda bildirilen diğer advers ilaç reaksiyonları**

Pazarlama sonrası spontan raporlara dayalı olarak aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları bildirilmiş ve sistem organ sınıflarına göre organize edilmiştir. Bu reaksiyonlar bilinmeyen boyuttaki bir popülasyondan isteğe bağlı olarak bildirilmiş olduğundan sıklığın her zaman güvenilir bir şekilde tahmin edilmesi mümkün olmamaktadır.

**Kan ve lenf sistemi bozuklukları:** Anemi

**Bağışıklık sistemi bozuklukları:** Anafilaktik reaksiyon, serum hasta gibi reaksiyon

**Vasküler bozukluklar:** Vaskülit

**Sinir sistemi bozuklukları:** Kalıcı anozmininde dahil olduğu anozmi, hipozmi

**Deri ve deri altı doku bozuklukları:** ışığa duyarlılık reaksiyonları (örn., fotodermatoz, ışığa duyarlılık alerjik reaksiyonu ve polimorfik ışık erüpsiyonu)

**Gastrointestinal bozukluklar:** Pankreatit

**Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları:** Rabdomiyoliz

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:** Grip benzeri hastalık, pireksi

**Araştırmalar:** Kanda kreatin fosfokinaz yükselmesi

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Bir kaç 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 konsantre olur.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim:

Oral uygulamayı takiben terbinafin iyi emilir (>%70) ve ilk geçiş metabolizmasının bir sonucu olarak terbinafinin LAMİSİL 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 tekli doza kıyasla terbinafinin doruk konsantrasyonu ortalama %25 daha yüksektir ve plazma EAA 2.3 kat artış göstermiştir. Plazma EAA'sındaki artıştan efektif yarı ömür ~30 saat olarak hesaplanmaktadır. 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:

Biyotransformasyon sonucunda başlıca üriner yoldan atılan, antifungal etkisi olmayan metabolitler oluşur. Eliminasyon yarılanma ömrü 17 saattir. Birikim oluşması söz konusu değildir. Terbinafinin kararlı durum plazma konsantrasyonlarında yaş ile bağlantılı farmakokinetik değişiklikler gözlenmemiştir, ancak böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda terbinafinin yüksek kan düzeylerine çıkması ile sonuçlanan eliminasyon yavaşlaması olabilir.

## **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 LAMİSİL 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 klirensi < 50 mL/dak ) hastalarda yapılan tek doz farmakokinetik çalışmalar LAMİSİL tabletlerin klirensinin 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 erkeklerde 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 refraktil 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 (no-toxic effect level:NTEL) olduğu görülmüş olup tek bulgu hafif artmış karaciğer ağırlığı olmuştur; olgunlaşma dönemindeki köpeklerde ise  $\geq 100$  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**

Magnezyum stearat

Susuz koloidal silika

Metil hidroksipropil selüloz

Hidroklorik asit

Sodyum karboksimetil nişasta

Mikrokristalin selüloz

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC / PVDC 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**

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

Faks: 0 216 482 64 08

Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre lisansı ile üretilmiştir.

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

183/27

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29 Temmuz 1997

Ruhsat yenileme tarihi: 05 Temmuz 2003

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**

23.12.2010