

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİVESAL %1 krem

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 g krem, 10 mg lulikonazol içerir.

Yardımcı madde(ler):

Butil hidroksi toluen (E321)	1 mg/g
Setostearil alkol	75 mg/g
Metil paraben (E218)	2 mg/g
Propilen glikol	90 mg/g

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Beyaz renkli, homojen krem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FİVESAL, *Trichophyton rubrum* ve *Epidermophyton floccosum*' un neden olduğu interdigital tip tinea pedis, tinea cruris ve tinea corporis'in topikal tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

FİVESAL interdigital tip tinea pedis tedavisinde 2 hafta boyunca, günde 1 kez etkilenmiş bölge ve çevresine ince bir tabaka halinde uygulanır.

FİVESAL tinea cruris veya tinea corporis tedavisinde 1 hafta boyunca günde 1 kez etkilenmiş bölge ve çevresine ince bir tabaka halinde uygulanır.

Uygulama şekli:

Hastalıklı deri bölgesi ve yakın çevresine haricen sürülerek uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

12-18 yaş arasındaki çocuklarda:

Tinea pedis ve tinea cruris tedavilerinde kullanımının çocuk ve erişkinlerde yapılan iyi kontrollü çalışmalar ve yine çocuklarda yapılan farmakokinetik çalışmalar ile etkililiği ve güvenliliği gösterilmiştir (Ayrıca 5.2. Hastalardaki karakteristik özellikler/ Çocuk hastalar bölümüne bakınız).

2-18 yaş arasındaki çocuklarda:

Tinea corporis tedavisinde kullanımı çocuklarda yapılan iyi kontrollü çalışmalar ile etkililiği ve güvenliliği gösterilmiştir (Ayrıca 5.2. Hastalardaki karakteristik özellikler/ Çocuk hastalar bölümüne bakınız).

2 yaş altındaki çocuklarda:

2 yaş altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli güvenilirlik ve etkililik bilgisi bulunmamaktadır.

Geriatrik Popülasyon:

Yapılan çalışmalarda 65 yaş ve üzerindeki hastalar ile daha genç hastalar arasında etkililik ve güvenlilik açısından fark bulunmamıştır. Ancak yaşlıların ilaca karşı daha duyarlı olabileceği göz ardı edilmemelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı olduğu bilinen aşırı duyarlılık durumlarında kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FİVESAL sadece deriye topikal uygulama içindir. Göze, oral veya intravajinal uygulamaya uygun değildir.

Uygulama sonrasında eller yıkanmalıdır.

FİVESAL ile tedavinin başarılı olabilmesi için düzenli hijyen önlemleri esastır. Özellikle hastalıklı bölge ile temas eden giysiler (çorap, havlu vb.) günlük olarak değiştirmeli ve çok sıcak, hatta kaynar su ile yıkanmalıdır. Ayak parmak araları gibi nemli kalma ihtimali olan vücut bölgeleri yıkandıktan sonra iyice kurulmalıdır.

FİVESAL içeriğindeki butil hidroksi tolueen, lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) ya da gözlerde ve mukoz membranlarda irritasyona neden olabilir.

Ürün içeriğinde bulunan setostearil alkol de lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) neden olabilir.

Bileşiminde bulunan metil paraben nedeniyle, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş), propilen alkol nedeniyle de deride irritasyona neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Orta ile ciddi derecede interdigital tinea pedisi ve tinea cruris olan erişkinlerde yapılan *in vivo* çalışmada %1 lulikonazol kremin zayıf CYP2C19 inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Tinea crurisli erişkinlerde yapılan bir diğer çalışmada *in vivo* %1 lulikonazol kremin plazma seviyeleri CYP2C19'u orta derecede inhibe edecek düzeylere yaklaşmıştır.

In vitro çalışma sonuçları, terapötik düzeylerdeki %1 lulikonazol kremin sitokrom P-450 (CYP) 1A2, 2C9 ve 2D6 enzimlerini inhibe etmediğini, ancak CYP2B6, 2C8, 2C19 ve 3A4'ün etkilerini inhibe edebildiğini göstermiştir. Orta ile ciddi interdigital tinea pedisi ve tinea cruris olan erişkinlerde yapılan ve omeprazolün substrat olarak kullanıldığı *in vivo* çalışmada en duyarlı enzim olan CYP2C19 değerlendirilmiştir. Sonuçlar tek başına verilen omeprazole göre günde yaklaşık 4 gram %1 lulikonazol krem ile birlikte uygulandığında, lulikonazolün omeprazol sistemik maruz kalma (EAA) değerlerini yaklaşık %30 arttırdığını göstermiştir. %1 lulikonazol kremin CYP2C19'u zayıf olarak inhibe ettiği kabul edilmiştir. Tinea cruris için erişkin ve adolesanlarda yapılan *in vivo* ve *in vitro* inhibisyon çalışmalarından yapılan ekstrapolasyonda, bazı bireylerde lulikonazol seviyelerinin CYP2C19'u orta derecede inhibe etmek için gerekli seviyelere yaklaştığı veya geçtiği gösterilmiştir.

%1 lulikonazol kremin terapötik dozlarında yapılan *in vitro* çalışma sonuçları CYP1A2, 2B6 ve 3A4'ü indüklediğini göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Lulikonazolün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Önlem olarak, uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda lulikonazol kullanımına ilişkin yeterli ve kontrollü çalışma yoktur. Gebelik sürecinde FİVESAL ile tedavi için klinik endikasyon dikkatle gözden geçirilmeli ve gebe için yarara karşı fetüs için olası zarar değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Lulikonazolün anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütü ile atılabildiğinden, emziren annelerde lulikonazol kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Emziren kadınların göğüslerine tatbik edilmemelidir. Emzirme sırasında büyük tedavi alanlarında, uzatılmış kullanım veya kapatıcı sargılardan kaçınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Lulikonazol %1 Krem için önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) vücut yüzey alanına (BSA) göre 0,1 katı ile yapılan hayvan çalışmasında tedaviye bağlı olarak doğurganlık veya üreme fonksiyonlarında hiçbir etki gözlenmemiştir. Ayrıca 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri bölümüne bakınız.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FİVESAL'in araç veya makine kullanma becerisini etkilediğini gösteren veri yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda çoğu hafif şiddetli olan advers etkiler gözlenmiştir. En çok gözlenen advers reaksiyon kullanıcıların %1'inden azında kaydedilen uygulama bölgesindeki reaksiyondur.

Klinik çalışmalarda gözlemlenen yan etkilerin görülme sıklığı MedDRA sınıflandırmasına göre aşağıda liste halinde sunulmaktadır: 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).

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Kontakt dermatit, sellülit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde reaksiyon

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 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

Lulikonazolün doz aşımı ve tedavisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: D01AC18

Farmakoterapötik grup: İmidazol ve Triazol türevleri

Lulikonazol azol grubu bir antifungaldir. Dermatofitlere karşı etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, lanosterol demetilaz enzimini inhibe ederek ergosterol sentezini baskıladığı düşünülmektedir. Bu enzimin azoller tarafından baskılanması mantar hücre zarının bileşeni olan ergosterol miktarının azalmasına ve lanosterolün birikmesine neden olur.

Klinik ve *in vitro* çalışmalarda lulikonazolün *Trichophyton rubrum* ve *Epidermophyton floccosum*'a karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Bugüne dek lulikonazole karşı direnç mekanizması bildirilmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Bir farmakokinetik çalışmada orta ve ciddi tinea pedisi veya tinea crurisi olan hastalarda 15 gün boyunca sabahları günde bir kere ortalama 3,5 gram lulikonazol uygulaması yapılmıştır. Bu çalışma verilerine göre;

Emilim:

15. günde tüm deneklerde lulikonazol plazmada ufak oynamalarla beraber 24 saat boyunca ölçülebilir seviyelerde bulunmuştur.

Tinea pedisi olan hastalarda ortalama $\pm$ SS maksimum konsantrasyon (Cmaks) ilk dozdan sonra $0,40 \pm 0,76$ ng/mL ve son dozdan sonra $0,93 \pm 1,23$ ng/mL bulunmuştur.

Cmaks'a ulaşma süresi (Tmaks) ortalaması ilk dozdan sonra $16,9 \pm 9,39$ saat, son dozdan sonra $5,8 \pm 7,61$ saat bulunmuştur.

Eğri altındaki alan (EAA^{0-24}) olarak ifade edilen lulikonazole maruziyet ilk dozdan sonra $6,88 \pm 14,5$ ng*saat/mL, son dozdan sonra $18,74 \pm 27,05$ ng*saat/mL bulunmuştur.

Tinea crurisi olan hastalarda ortalama $\pm$ SS maksimum konsantrasyon (Cmaks) ilk dozdan sonra $4,91 \pm 2,51$ ng/mL ve son dozdan sonra $7,36 \pm 2,66$ ng/mL bulunmuştur.

Ortalama Tmaks ilk dozdan sonra $21 \pm 5,55$ saat, son dozdan sonra $6,5 \pm 8,25$ saat bulunmuştur.

Eğri altındaki alan (EAA⁰⁻²⁴) olarak ifade edilen lulikonazole maruziyet ilk dozdan sonra $85,1 \pm 43,69$ ng*saat/mL, son dozdan sonra $121,74 \pm 53,36$ ng*saat/mL bulunmuştur.

Tinea cruris hastalarında elde edilen EAA değerleri tinea pedisli hastalardan elde edilenlere göre daha yüksek olmasına karşın lulikonazolün sistemik emilimi düşüktür.

Sağlıklı cilde göre hastalıklı bölgeden emilimi daha fazladır.

Dağılım:

Lulikonazol plazma proteinlerine >%99 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Lulikonazol başlıca sitokrom CYP2D6 ve 3A4 tarafından metabolize edilir.

Eliminasyon:

Lulikonazolün yarılanma ömrü değişebilmekte ve bazı hastalarda uzayabilmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Veri bulunmamaktadır.

Yaşlı hastalarda

65 yaş ve üzerindekilerde daha genç yaş grubuna göre etkililik ve güvenilirlik açısından fark bulunmamıştır. Ancak derinin daha ince olması sebebi ile sistemik emilimin artabileceği ve yaşlıların ilaca karşı daha duyarlı olabileceği göz önüne alınmalıdır.

Çocuk hastalarda

Lulikonazolün farmakokinetiği orta ile ciddi derecede interdigital tinea pedisi (n:15) veya orta derecede tinea crurisi (n:15) bulunan ve yaşları 12 ile 18 arasındaki 30 adölesan bireyde değerlendirilmiştir. Tinea pedisi olan bireylerde 15 gün boyunca, tinea crurisi olan bireylerde ise 8 gün boyunca etkilenen cilt ve yakın çevresine günde 1 defa %1'lik lulikonazol krem uygulanmıştır.

Genel olarak, lulikonazolün sistemik maruziyeti tinea pedisi olan bireylere göre tinea crurisi olan bireylerde daha fazladır. Tinea pedisi olan bireylerin tamamında lulikonazolün sistemik konsantrasyonları 8. ve 15. günlerde tespit edilebilir düzeylerdeydi. Ortalama $\pm$ SS

konsantrasyon (C) 1. gündeki ilk uygulamadan sonra $1,80 \pm 1,86$ ng/mL, 8. günde $3,93 \pm 1,67$ ng/mL ve 15. günde $3,27 \pm 1,71$ ng/mL bulunmuştur. Ortalama $\pm$ SS eğri altındaki alan (EAA) 1. gündeki ilk uygulamadan sonra $20,47 \pm 14,47$ ng*saat/mL, 8. günde $64,94 \pm 32,47$ ng*saat/mL ve 15. günde $60,38 \pm 37,92$ ng*saat/mL bulunmuştur. Erişkin bireylerde olduğu gibi adolesan bireylerde de 24 saatlik süreç içinde ufak oynamalarla beraber lulikonazolün ortalama plazma konsantrasyonları 8. ve 15. günlerde benzerdir.

Orta ile ciddi derecede tinea cruris olan bireylerin tamamında lulikonazolün sistemik konsantrasyonları 8. günde tespit edilebilir düzeylerdedir. Ortalama $\pm$ SS konsantrasyon (C) 1. gündeki ilk uygulamadan sonra $9,80 \pm 5,94$ ng/mL, 8. gündeki son uygulamadan sonra $15,4 \pm 13,62$ ng/mL bulunmuştur. Ortalama $\pm$ SS eğri altındaki alan (EAA) 1. gündeki ilk uygulamadan sonra $157,07 \pm 92,18$ ng*saat/mL, 8. gündeki son uygulamadan sonra $266,06 \pm 236,07$ ng*saat/mL bulunmuştur.

7 gün boyunca günde 1 kez %1 lulikonazol krem uygulanan tinea corporisli bireylerde tedavinin son günündeki doz öncesi ve dozdan 6 saat sonra lulikonazolün sistemik konsantrasyonları ölçülmüştür. 12 bireyin tamamında sistemik konsantrasyonlar ölçülebilir düzeyde ve ortalama SS %1 lulikonazol krem günlük dozu $2,84 \pm 1,82$ gramdı. 7. günde lulikonazolün ortalama $\pm$ SS konsantrasyonu dozdan 15 dakika önce $4,63 \pm 2,93$ ng/mL ve dozdan 6 saat sonra $4,84 \pm 3,33$ ng/mL bulunmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bu bölümde açıklanan üreme toksikolojisi çalışmaları, insan maruziyet hesaplamaları için hayvanlarda yapılan günlük doz vücut yüzey alanı (BSA) karşılaştırmaları (mg/m^2) temeline dayanmaktadır. %1 lulikonazol krem için önerilen maksimum insan dozu (MRHD) günde 8 g (60 kg'lık bir birey için, $49,2 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{güne}$ karşılık gelen $1,33 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$) olarak kabul edilmiştir.

Sistemik embriyofetal gelişim çalışmaları sıçanlarda ve tavşanlarda yapılmıştır. Organogenez döneminde (gestasyonel günler 7-17), dişi gebe sıçanlara 1, 5 ve $25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ lulikonazol subkütan olarak uygulanmıştır. $25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ (BSA'ya göre MRHD'nin 3 katı) ile maternal toksisite veya malformasyonlar açısından tedaviye bağlı hiçbir etki gözlenmemiştir.

$25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ uygulama ile iskelet varyasyon (14. kaburga) insidansında artış belirlenmiştir. $5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ (BSA karşılaştırmalarına göre MRHD'nin 0,6 katı) uygulama ile iskelet varyasyonu üzerinde tedaviye bağlı hiçbir etki kaydedilmemiştir.

Organogenez döneminde (gestasyonel günler 6-18), gebe dişi tavşanlara 4, 20 ve $100 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ lulikonazol subkütan olarak uygulanmıştır. $100 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ (BSA karşılaştırmalarına göre MRHD'nin 24 katı) uygulama ile maternal toksisite, embriyofetal toksisite veya malformasyonlar üzerinde tedaviye bağlı hiçbir etki görülmemiştir.

Doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim çalışmasında, sıçanlarda organogenez başlangıcından (gebelik günü 7) laktasyon sonuna kadar (laktasyonun 20. günü) 1, 5 ve $25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ lulikonazol subkütan olarak uygulanmıştır. $25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ uygulama ile maternal

toksisite varlığında, embriyofetal toksisite (doğum öncesi ve sonrasında yavru mortalitesinde artış, bir batında doğan yavruların boyutlarında azalma) gözlenmiştir. 5 mg/kg/gün (BSA karşılaştırmalarına göre MRHD'nin 0,6 katı) uygulaması ile embriyofetal toksisite görülmemiştir. 25 mg/kg/gün uygulama ile (BSA karşılaştırmalarına göre MRHD'nin 3 katı) tedavinin postnatal gelişim üzerine hiçbir etkisi görülmemiştir.

%1 lulikonazol krem ile yapılmış uzun dönem karsinojenik potansiyel çalışması bulunmamaktadır.

2 *in vitro* genotoksisite testi (Ames testi ve Chinese hamster akciğer hücresi aberasyon testi) ve bir *in vivo* genotoksisite testi (fare kemik iliği mikronükleus testi) sonuçlarına göre lulikonazolün mutajenik veya klastojenik potansiyeli bulunmamaktadır.

Sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışmasında, eşleşme öncesinde, eşleşme sürecinde ve gebeliğin erken dönemi boyunca 1,5 ve 25 mg/kg/gün subkütan olarak lulikonazol uygulanmıştır.

Tedaviye bağlı olarak üreme fonksiyonu üzerindeki etkiler, dişilerde 5 ve 25 mg/kg/gün uygulamasında (korpus luteum ve canlı embriyo sayısında azalma), erkeklerde ise 25 mg/kg/gün uygulamasında (sperm sayısında azalma) kaydedilmiştir. 1 mg/kg/gün uygulamasında tedaviye bağlı olarak doğurganlık veya üreme fonksiyonlarında hiçbir etki gözlenmemiştir (BSA'ya göre MRHD'nin 0,1 katı).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol
Butil hidroksi tolueen (E321)
Setostearil alkol
İzopropil miristat
Kaprilik/kaprik trigliserid ester
Metil paraben (E218)
Polisorbat 60
Propilen glikol
Sorbitan stearat
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 20 g krem içeren HDPE burgulu kapak ile kapatılmış laklı alüminyum tüpte, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2023/33

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.02.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ