

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TERBİSİL® 250 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Beher film tablette, 250 mg terbinafin baza eşdeğer terbinafin hidroklorür bulunur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz ya da sarımsı beyaz renkli, yuvarlak, hafif bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Onikomikozis,
- Tinea kapitis,
- Tinea pedis,
- Tinea korporis,
- Tinea kruris.

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 TERBİSİL® (125 mg)

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

Yetişkinler:

Günde tek doz TERBİSİL® 250 mg tablet verilir.

Deri enfeksiyonlarında:

Tavsiye edilen tedavi süreleri:

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

Tinea korporis, kruris: 2-4 hafta

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

Saç ve kafa derisi enfeksiyonlarında:
Tavsiye edilen tedavi süresi:
Tinea kapitis: 4 hafta
Tinea kapitis özellikle çocuklarda görülür.

Onikomikoz:
Başarılı tedavi süresi çoğu hastada 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: TERBİSİL® tabletler kronik ya da aktif karaciğer hastalığı bulunan hastalar için önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
Oral terbinafinin 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 TERBİSİL® 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

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

Dermatolojik etkiler

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

Hematolojik etkiler

Oral terbinafin ile tedavi edilen hastalarda çok nadir kan diskrazisi (nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni) vakaları bildirilmiştir. TERBİSİL® tabletlerle tedavi edilen hastalarda oluşan herhangi bir kan diskrazisinin etiyolojisi değerlendirilmeli ve TERBİSİL® 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 µmol/L üzerinde olanlar) oral terbinafin 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 antidepresanlar, 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 klerensi, metabolizmayı indükleyen ilaçlar tarafından hızlandırılabilir ve sitokrom P450'yi inhibe eden ilaçlar tarafından inhibe edilebilir. Bu ilaçların birlikte kullanılması gerektiğinde, TERBİSİL® dozajının uygun şekilde ayarlanması gerekebilir.

Aşağıdaki tıbbi ürünler terbinafinin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

Simetidin terbinafinin klerensini %33 azaltmıştır.

Flukonazol hem CYP2C9 hem de CYP3A4 enzimlerinin inhibisyonu ile terbinafinin C_{max} 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:

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 terbinafin kullanan hastalarda bazı menstrüasyon düzensizliği vakaları bildirilmiştir.

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

Kafein:

Terbinafin intravenöz yoldan uygulanan kafeinin klerensini %19 azaltmıştır.

Varfarin:

Terbinafin varfarinin etkilerini artırabilir.

Ağırlıklı olarak CYP2D6 ile metabolize edilen bileşikler:

In 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 antidepressanlar (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'lar) 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.

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 klerensini %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'dir.

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. TERBİSİL® gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

TERBİSİL® tablet emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Oral terbinafin ile 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 ($1/100$, $< 1/10$); 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 bozukluklar

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 terbinafin 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 TERBİSİL® 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 sıklığının her zaman güvenilir bir şekilde tahmin edilmesi mümkün olmamaktadır.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları: Anemi

Bağışıklık sistemi bozuklukları: Anafilaktik reaksiyon, serum hastalığı gibi reaksiyon

Vasküler bozukluklar: Vaskülit

Sinir sistemi bozuklukları: Kalıcı anozmininde dahil olduğu anozmi, hipozmi

Deri ve deri altı doku bozuklukları: Işığa 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 grubu: Sistemik antifungaller

ATC kodu: D01BA02

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 fungostatik özelliktedir.

Terbinafin, mantarın sterol biyosentezini erken dönemde spesifik olarak engeller. Bu durum ergosterol yetmezliğine ve intrasellüler skualen birikimine yol açarak, mantar hücresinin 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 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

Geriatrik:

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

Pediyatrik:

Çocuklarda kullanımının güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmamıştır.

İki yaşın üzerindeki çocuklarda oral terbinafinin 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 oral terbinafin klerensinin yaklaşık % 50 oranında azalabildiğini göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik 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 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 (no-toxic effect level: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 fertilitate veya diğer üreme parametreleriyle ile ilişkili hiç bir advers etki gözlenmemiştir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metil selüloz
Mikrokristalize selüloz
Sodyum nişasta glikolat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 ve 28 tabletlik blister ambalajda sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış ürünler yada artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No:16
34382 Şişli – İSTANBUL
0212 220 64 00
0212 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

197/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.08.2001

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--