

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİGAL 250 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Terbinafin HCl (250 mg terbinafine eşdeğer) 281.25 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat: 30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz veya hemen hemen beyaz renkli, bir yüzü çentikli, yuvarlak tabletler

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 TİGAL (125 mg)

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

Yetişkinler:

Günde tek doz TİGAL 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 karına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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

Böbrek yetmezliği: TİGAL 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 TİGAL 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

TİGAL'in kronik veya aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Karaciğer toksisitesi, daha önceden karaciğer hastalığı olan veya olmayan hastalarda meydana gelebilmesi sebebiyle, TİGAL tablet reçete edilmeden önce, karaciğer fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testlerinin (4-6 haftalık tedaviden sonra) periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme durumunda TİGAL hemen bırakılmalıdır. TİGAL 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 TİGAL 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 TİGAL tedavisine son verilmeli ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Dermatolojik etkiler

TİGAL 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 TİGAL tabletleriyle tedavi kesilmelidir.

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

Hematolojik etkiler

TİGAL tabletlerle tedavi edilen hastalarda çok nadir kan diskrazisi (nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni) vakaları bildirilmiştir. TİGAL tabletlerle tedavi edilen hastalarda oluşan herhangi bir kan diskrazisinin etiyojisi değerlendirilmeli ve TİGAL 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) TİGAL 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 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

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

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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, TİGAL dozajının uygun şekilde ayarlanması gerekebilir.

Aşağıdaki tıbbi ürünler terbinafinin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

Simetidin terbinafinin klirensini %30 azaltmıştır.

Flukonazol hem CYP2C9 hem de CYP3A4 enzimlerinin inhibisyonu ile terbinafinin Cmax 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:

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

Kafein:

Terbinafin intravenöz yoldan uygulanan kafeinin klirensini %21 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 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'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. (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

TİGAL ile eşzamanlı 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 terbinafin 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 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)

Oral kontraseptifler ile eşzamanlı olarak TİGAL 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. TİGAL gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilité

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TİGAL 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon

Yaygın olmayan: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

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 hastalıklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

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 TİGAL tedavisine devam edilmemelidir.

Psoriyaform döküntüler veya psoriyazisde şiddetlenme

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları

Çok yaygın: Kas iskelet reaksiyonları (artralji, miyalji)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüksek ateş

Yaygın: Yorgunluk.

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 raporlarda ve literatür vakalarındaki advers ilaç reaksiyonları (sıklık bilinmiyor)

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, spontan vaka raporları ve literatür vakaları aracılığıyla TİGAL 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.

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

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 bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Rabdomiyoliz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Grip benzeri hastalık

Araştırmalar: Kan kreatinin fosfokinaz artışı

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 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, terbinafin 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 yürütülen, plasebo kontrollü 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 kültür görülmesi 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 görüldüğünü, hastaların %75'inde tedavinin etkili olduğunu ve %59'unda mikolojik ve klinik iyileşme sağlandığını göstermiştir.

Onikomikoz için tedavi başarısına 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 (Saç mantarı):

Üç karşılaştırmalı etkililik çalışmasında %97'den fazlası çocuk 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 görülmüştür.

Trichophyton türüne bağlı Tinea capitis enfeksiyonu olan çocuklarda yürütülen 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) yürütülen 16 haftalık, randomize, aktif kontrollü (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 görülmemiştir ve 6 haftalık tedavi iyi bir tolerabilite ve uyum düzeyiyle yüksek bir tam iyileşme oranı (% 62) sağlamıştır. Hem *Trichophyton* hem de *Microsporum* çalışmasında 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 çocuk için bildirilen advers olayların genellikle hafif şiddetli olduğu, nispeten seyrek görüldüğü 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 hiçbirisi 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) 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 birikir. Terbinafin ayrıca yağ bezlerinden de salgır, böylelikle kıl foliküllerinde, saç ve yağdan zengin deri bölgelerinde yüksek konsantrasyonlar oluşturur.

Ayrıca terbinafinin tedavinin ilk birkaç haftasından itibaren tırnak yatağına dağılma 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.

Biyoyaralanım:

İlk geçiş metabolizmasının bir sonucu olarak terbinafinin TİGAL tabletlerden mutlak biyoyaralanımı 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 TİGAL 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 terbinafinin klirensinin 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 çalışmalarda 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) retina refraktif bozukluklar gözlenmiştir. Oküler dokuda terbinafinin 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 fertiliteye veya diğer üreme parametreleriyle ile ilişkili hiç bir advers etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum nişasta glikolat
Hidroksipropil metilselüloz
Mikrokristal selüloz
Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)
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 saklarız.
Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 ve 28 tablet içeren PVC / Al blister ve karton kutu 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

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : 34460 İstinye - İstanbul
Tel No : (212) 362 18 00
Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
202/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.05.2003

Ruhsat yenileme tarihi: 22.05.2008

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ