

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terbinafin AB 250 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 250 mg terbinafine (onder de vorm van 281,250 mg terbinafinehydrochloride)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

250 mg:

Witte tot gebroken witte, ronde (11,0 mm in diameter), ongecoate, biconvexe, afgeschuinde tablet met een breukstreep en "D" op de ene zijde en "74" op de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van schimmelinfecties van de huid veroorzaakt door terbinafinegevoelige dermatofyten in geval van *tinea corporis*, *tinea cruris* en *tinea pedis*, waarbij orale behandeling nodig lijkt te zijn vanwege plaats, ernst en omvang van de infectie.

Behandeling van onychomycose veroorzaakt door terbinafinegevoelige dermatofyten.

Men dient rekening te houden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van antimycotica.

In tegenstelling tot topische vormen van terbinafine is orale terbinafine niet effectief bij Pityriasis versicolor (ook bekend als *Tinea versicolor*).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

250 mg eenmaal per dag. De duur van de behandeling varieert echter en is afhankelijk van de indicatie en de ernst van de infectie.

Huidinfecties:

Duur van de behandeling

De te verwachten duur van de behandeling is als volgt:

- *Tinea pedis* (interdigitaal, plantair/moccasin type): 2 tot 6 weken
- *Tinea corporis*: 2 tot 4 weken
- *Tinea cruris*: 2 tot 4 weken

De volledige verdwijning van de tekenen en de symptomen van de infectie manifesteert zich pas verscheidene weken na de mycologische genezing.

Onychomycose:

De behandelingsduur is meestal 6 weken tot 3 maanden. Voor onychomycose van de vingernagels is 6 weken behandeling meestal voldoende. Voor onychomycose van de teennagels is 12 weken behandeling meestal voldoende. Bij sommige patiënten met slechte nagelgroei kan de behandeling echter langer duren (tot 6 maanden of langer). Het volledig verdwijnen van de symptomen van de infectie treedt mogelijk pas enkele maanden na het beëindigen van de behandeling op. Dit komt overeen met de tijd die nodig is voor de groei van de gezonde nagel.

Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar):

Er is beperkte ervaring met orale terbinafine bij kinderen en adolescenten en kan daardoor niet worden aanbevolen.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Terbinafinetabletten zijn gecontra-indiceerd voor patiënten met chronische of actieve leveraandoeningen en voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 Contra-indicaties en 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Nierfunctiestoornis

Gebruik van terbinafinetabletten is niet voldoende bestudeerd bij patiënten met nierfunctiestoornis en wordt daarom afgeraden voor deze populatie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Ouderen

Er zijn geen aanwijzingen dat oudere patiënten andere doseringen nodig zouden hebben of andere bijwerkingen zouden ervaren dan jongere patiënten. Bij het voorschrijven van terbinafinetabletten voor patiënten in deze leeftijdsgroep, dient de mogelijkheid van een reeds bestaande lever- of nierfunctiestoornis te worden overwogen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wijze van toediening

De tabletten dienen in hun geheel met water te worden ingenomen, met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)
Chronische of actieve leverziekte
Ernstige leverinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Candida huid- en slijmvliesinfecties, pityriasis versicolor
Oraal toegediende terbinafine is niet of onvoldoende werkzaam tegen huidinfecties veroorzaakt door Candida spp. of Pityrosporon ovale (pityriasis versicolor), noch bij mucosale infecties veroorzaakt door Candida spp. (waaronder vaginale candidiasis)

Leverfunctie

Terbinafinetabletten zijn gecontra-indiceerd voor patiënten met chronische of actieve leveraandoeningen en voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). Alvorens terbinafinetabletten voor te schrijven dient leverfunctietest te worden uitgevoerd. Aangezien hepatotoxiciteit zich kan voordoen bij patiënten met en zonder reeds bestaande leverziekte. Daarom wordt periodieke monitoring (na 4-6 weken behandeling) van leverfunctietest aanbevolen. Bij verhoging van leverfunctietest dient onmiddellijk te worden gestopt met terbinafine. Bij met terbinafinetabletten behandelde patiënten is in zeer zeldzame gevallen ernstig leverfalen (sommige met fatale afloop of

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

waarvoor levertransplantatie nodig was) gerapporteerd. Bij de meerderheid van de gevallen van leverfalen hadden de patiënten ernstige onderliggende systemische aandoeningen en was een causaal verband met het innemen van terbinafinetabletten onzeker (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Patiënten aan wie terbinafinetabletten worden voorgeschreven dienen te worden gewaarschuwd dat zij tekenen en symptomen van onverklaarde aanhoudende misselijkheid, verminderde eetlust, vermoeidheid, braken, pijn in de rechter bovenbuik of geelzucht, donkere urine of lichte ontlasting onmiddellijk moeten melden. Patiënten met deze symptomen dienen te stoppen met het innemen van terbinafine en de leverfunctie van de patiënt dient onmiddellijk te worden geëvalueerd.

Patiënten op terbinafine die hoge koorts of een zere keel ontwikkelen, moeten onderzocht worden over mogelijke hematologische reacties.

Nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 50 ml/min of serumcreatinine van meer dan 300 micromol/l), werd het gebruik van terbinafinetabletten niet adequaat onderzocht, en is het dan ook niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Dermatologische effecten

Ernstige huidreacties (bijv. Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen [DRESS]) werden zeer zelden gerapporteerd bij patiënten die terbinafinetabletten innemen. Bij een progressieve huiduitslag dient de behandeling met terbinafinetabletten te worden gestopt.

Psoriasis/lupus erythematosus

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van terbinafine bij patiënten met reeds bestaande psoriasis of lupus erythematosus aangezien zeer zeldzame gevallen van cutane en systemische lupus erythematosus en psoriasiforme erupties of exacerbaties van psoriasis gemeld zijn.

Hematologische effecten

Zeer zeldzame gevallen van bloedstoornissen (neutropenie, agranulocytose, thrombocytopenie en pancytopenie) werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met terbinafinetabletten. De etiologie van elke bloedafwijking die optreedt bij patiënten die behandeld worden met terbinafinetabletten moet geëvalueerd worden en een mogelijke aanpassing van het medicatieschema moet overwogen worden, waaronder het stopzetten van de behandeling met terbinafinetabletten. Het wordt aanbevolen het bloedbeeld regelmatig te controleren.

Controleer het bloedbeeld bij immuungecompromitteerde patiënten die langer dan 6 weken worden behandeld.

Interacties

In vitro en *in vivo* studies tonen aan dat terbinafine CYP2D6-gemedieerd metabolisme inhibeert. Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die voornamelijk door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, bv. bepaalde geneesmiddelen van de volgende geneesmiddelenklassen, tricyclische antidepressiva (TCA's), bètablokkers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), antiaritmica (met inbegrip van klasse 1A, 1B en 1C) en monoamineoxidaseremmers (MAO-I's) van type B, moeten worden opgevolgd, vooral als het gelijktijdig toegediende geneesmiddel een nauwe therapeutische marge heeft (zie rubriek 4.5).

Andere

Na het gebruik van terbinafine in gecontroleerd onderzoek zijn veranderingen in de lens en het netvlies gemeld. De klinische gevolgen van deze veranderingen zijn onbekend.

Hulpstoffen:

Natrium

Terbinafin AB tabletten bevatten natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op terbinafine

De plasmaklaring van terbinafine kan versneld worden door geneesmiddelen die het metabolisme stimuleren en kan geremd worden door geneesmiddelen die het cytochroom P450 enzym remmen. Als gelijktijdige toediening van deze middelen noodzakelijk is, kan het nodig zijn de dosering van terbinafinetabletten dienovereenkomstig aan te passen.

De volgende geneesmiddelen kunnen het effect of de plasmaconcentratie van terbinafine verhogen

Cimetidine verlaagde de klaring van terbinafine met 33%.

Fluconazol verhoogde de C_{max} en AUC van terbinafine met respectievelijk 52% en 69%, als gevolg van remming van zowel CYP2C9- als CYP3A4-enzymen. Een soortgelijke verhoging in blootstelling kan zich voordoen wanneer andere geneesmiddelen die zowel CYP2C9 als CYP3A4 remmen zoals **ketoconazol** en **amiodaron** gelijktijdig met terbinafine worden toegediend.

De volgende geneesmiddelen kunnen het effect of de plasmaconcentratie van terbinafine verlagen

Rifampicine verhoogde de klaring van terbinafine met 100%.

Effect van terbinafine op andere geneesmiddelen

Terbinafine kan het effect of de plasmaconcentratie van de volgende geneesmiddelen verhogen

- Terbinafine verlaagde de klaring van intraveneus toegediende **cafeïne** met 19%
- **Verbindingen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6**

In vitro en *in vivo* onderzoeken hebben aangetoond dat terbinafine het CYP2D6-gemedieerde metabolisme remt. Deze bevinding kan klinisch relevant zijn voor verbindingen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bijv. bepaalde leden van de volgende geneesmiddelklassen, tricyclische antidepressiva (TCA's), bèta-blokkers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), anti-aritmica (inclusief klasse 1A, 1B en 1C) en mono-amine-oxidaseremmers (MAOI's-Is) Type B, met name wanneer zij ook een smal therapeutisch venster hebben (zie rubriek 4.4).

Terbinafine verlaagde de klaring van **desipramine** met 82% (zie rubriek 4.4).

Tijdens studies bij gezonde vrijwilligers die kenmerken hadden van snelle metabolisierders van dextromethorphan (hoestwerend geneesmiddel en CYP2D6 probe substraat), verhoogde terbinafine de dextromethorphan/dextrophan metabole ratio in de urine 16 tot 97 maal. Terbinafine kan dus snelle CYP2D6 metabolisierders (genotype) tot een trage metabolisierders fenotype status omzetten.

Informatie over andere geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden met terbinafine resulteert in geen of verwaarloosbare interactie

Uit de resultaten van *in vitro* studies en studies op gezonde vrijwilligers, is het potentiërende of inhiberende effect van terbinafine op de klaring van de meeste geneesmiddelen die via het cytochroom P450 worden gemetaboliseerd (bijv. terfenadine, triazolam, tolbutamide of orale anticonceptiva) verwaarloosbaar, met uitzondering van de geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 (zie hierboven).

De klaring van antipyrine of digoxine wordt niet verstoord door terbinafine.

Er was geen effect van terbinafine op de farmacokinetiek van fluconazole. Verder was er geen klinische relevante interactie tussen terbinafine en de mogelijke co-geneesmiddelen co-trimoxazol (trimethoprim en sulfamethoxazole), zidovudine of theophylline.

Enkele gevallen van menstruatiestoornissen (zoals een onregelmatige cyclus, doorbraak bloeden, intermenstruele bloeding, amenorroe) werden gemeld bij patiënten die tegelijk behandeld werden met

terbinafine en **orale anticonceptiva**, hoewel de incidentie van deze afwijkingen binnen de achtergrondincidentie ligt van patiënten die enkel behandeld worden met orale contraceptiva.

Terbinafine kan het effect of de plasmaconcentratie van volgende geneesmiddelen verlagen

- Terbinafine verhoogt de klaring van **ciclosporine** met 15%.

Zeldzame gevallen van veranderingen in INR en/of protrombinetijd werden gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met terbinafine en **warfarine**.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Studies naar foetale toxiciteit bij dieren vertoonden geen ongewenste effecten. Daar klinische ervaring met zwangere vrouwen zeer beperkt is, dienen tijdens de zwangerschap geen terbinafinetabletten te worden gebruikt, tenzij de klinische conditie van de vrouw behandeling met orale terbinafine vereist en de mogelijke voordelen voor de moeder groter zijn dan mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Terbinafine wordt uitgescheiden in de moedermelk; moeders die een orale behandeling met terbinafine ontvangen, dienen daarom geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Uit ervaring met mensen is geen relevante informatie over vruchtbaarheid voortgekomen. Studies met betrekking tot de fertiliteit bij dieren hebben geen toxisch effect aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd met betrekking tot de invloed van inname van terbinafinetabletten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die als nevenwerking last hebben van duizeligheid dienen het besturen van voertuigen of het bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen, die werden waargenomen in klinische studies of in de loop van post-marketing ervaringen worden opgelijst per MedDRA systeemorgaanklasse. Bijwerkingen worden in iedere orgaanklasse gerangschikt naargelang van de frequentie, de frequentie eerst. Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequentiegroepen zijn gedefinieerd volgens de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ 0, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) *
Bloed-en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie		Neutropenie, Agranulocytose , Thrombocytopenie, Pancytopenie (zie rubriek 4.4)	
Immuunsysteem-aandoeningen					Anafylactoïde reactie Angio-oedeem Cutane en	Anafylactische reacties Serumziekte-achtige reactie

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

					systemische lupus erythematosus	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust					
Psychische stoornissen		Depressie	Angst			Depressie-symptomen secundair aan dysgeusie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Dysgeusie inclusief ageusie ** Duizeligheid Hypogeusie**	Paresthesie Hypoesthesie			Anosmie inclusief permanente anosmie Hyposmie
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornissen				Wazig zien Verminderde gezichtsscherpte
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus			Hypoacusis Geoorverlies
Bloedvataandoeningen						Vasculitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Opgezetten buik Dyspepsie Misselijkheid Buikpijn Diarree					Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen				Leverfalen Hepatitis Geelzucht Cholestase Leverenzymen verhoogd (zie rubriek 4.4)		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag Urticaria		Fotosensibiliteitsreactie (bijv. fotodermatose, allergische fotosensibiliteitsreactie, polymorfelichteruptie)		Erythema multiforme, Syndroom van Stevens-Johnson, Toxische epidermale necrolyse, Acute gegeneraliseerde exantheematische pustulosis (AGEP), Toxische huidruptie, Exfoliatieve dermatitis, Bulleuze dermatitis, Psoriasisvormig	Geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen [DRESS]

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

					e erupties of Exacerbatie van psoriasis, Alopecia	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie Myalgie					Rhabdomyolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeidheid	Pyrexie			Griepachtige ziekte-verschijnselen
Onderzoeken			Gewichtsafname ***			Bloedcreatinine-fosfokinase verhoogd

* De volgende ongewenste bijwerkingen zijn afgeleid uit postmarketing-ervaring met terbinafine en uit spontane meldingen en literatuur. Aangezien deze reacties vrijwillig werden gerapporteerd door een populatie waarvan de grootte niet zeker is, is het niet mogelijk om hier een frequentie aan toe te kennen. Deze werden daarom gerangschikt als "niet bekend".

** Dysgeusie, hypogeusie, inclusief ageusie, herstellen gewoonlijk binnen enkele weken na het stoppen met het geneesmiddel. Er zijn geïsoleerde gevallen van langdurige hypogeusie gerapporteerd.

*** Gewichtsafname secundair aan dysgeusie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er zijn enkele gevallen van overdosering (tot maximaal 5 g) gerapporteerd, wat aanleiding gaf tot hoofdpijn, misselijkheid, pijn in de bovenbuik en duizeligheid. De aanbevolen behandeling van overdosering bestaat uit eliminatie van het geneesmiddel, voornamelijk door toediening van geactiveerde kool. Zo nodig kan ondersteunende symptomatische behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Dermatologische preparaten: antimycotica voor systemisch gebruik.

ATC-code: D01BA02.

Werkingsmechanisme:

Terbinafine verstoort specifiek de biosynthese van sterol in de schimmel in een vroeg stadium. Hierdoor ontstaat een tekort aan ergosterol en een intracellulaire stapeling van squalen, hetgeen tot celdood van de schimmel leidt. De werking van terbinafine berust op remming van het enzym squaleenepoxidase in het celmembraan van de schimmel.

Farmacodynamische effecten

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Terbinafine is een allylamine met een breed werkingspectrum anti-schimmel activiteit. Bij lage concentraties heeft terbinafine een schimmeldodende werking tegen dermatofyten, schimmels en bepaalde dimorfe schimmels. Tegen gisten heeft het een fungicide of fungistatische werking, afhankelijk van de soort.

Klinische doeltreffendheid en veiligheid

Bij orale toediening hoopt het geneesmiddel zich op in de huid, haren en nagels, in concentraties die voldoende zijn voor fungicide werkzaamheid. Na 15 tot 20 dagen na het staken van de behandeling is het geneesmiddel daar nog steeds aanwezig.

Terbinafine wordt gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties van huid en nagels, veroorzaakt door *Trichophyton* (bv. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* en *Epidermophyton floccosum*. De volgende tabel toont de spreiding van minimale inhiberende concentraties (MIC) tegen de dermatofyten.

Organisme	MIC spreiding (µg/ml)
<i>Trichophyton rubrum</i>	0,001 – 0,15
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,0001 – 0,05
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0,001 – 0,006
<i>Trichophyton violaceum</i>	0,001 – 0,1
<i>Microsporum canis</i>	0,0001 – 0,1
<i>Edidermorphyton fluccosum</i>	0,001 – 0,05

Terbinafine vertoont een slechte werkzaamheid tegen tal van gisten van de *Candida* species.

Terbinafine tabletten heeft, in tegenstelling tot lokaal toegediende terbinafine, geen effect bij de behandeling van Pityriasis (tinea) versicolor.

Het enzym squaleenepoxidase is niet gekoppeld aan het cytochroom P450-systeem. Terbinafine interfereert niet met de hormoonstofwisseling of met andere geneesmiddelen.

Klinisch onderzoek

Onychomycose

De werkzaamheid van terbinafine tabletten bij de behandeling van onychomycose is aangetoond door de respons van patiënten met infecties van tenen- en vingernagels die hebben deelgenomen aan placebogecontroleerde klinische onderzoeken in de VS en Canada (SFD301, SF5 en SF1508).

De resultaten van het eerste onderzoek op teennagels, geëvalueerd na week 48 (12 weken behandeling met 36 weken opvolging na voltooiing van de behandeling), wezen op mycologische genezing, gedefinieerd als gelijktijdige negatieve KOH plus negatieve kweek, bij 70% van de patiënten. Negenenvijftig percent (59%) van de patiënten ondervond een doeltreffende behandeling (mycologische genezing plus 0% nagelaantasting of > 5mm nieuwe schimmelvrije nagelaangroei); 38% van de patiënten vertoonden mycologische genezing plus klinische genezing (0% nagelaantasting).

In een tweede onderzoek op teennagels van dermatofytische onychomycose, waarbij ook niet-dermatofyten in kweek gebracht werden, werd een vergelijkbare werkzaamheid tegen de dermatofyten aangetoond. De pathogene rol van de niet-dermatofyten gekweekt bij aanwezigheid van dermatofytische onychomycose werd niet vastgesteld. De klinische significantie van deze associatie is niet bekend.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Resultaten van het vingernagelonderzoek, geëvalueerd na week 24 (6 weken behandeling met 18 weken opvolging na voltooiing van de behandeling), heeft mycologische genezing vertoond bij 79% van de patiënten, doeltreffende behandeling bij 75% van de patiënten, en genezing van de schimmel plus klinische genezing bij 59% van de patiënten.

De gemiddelde tijd tot welslagen van de behandeling tegen onychomycose was ongeveer 10 maanden voor het eerste teennagelonderzoek en 4 maanden voor de vingernagelonderzoek. In het eerste teennagelonderzoek bedroeg het klinische terugvalpercentage 15% voor patiënten die ten minste zes maanden na klinische genezing en ten minste één jaar na voltooiing van de behandeling met terbinafine werden geëvalueerd.

Schimmelinfecties van de huid (tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis) waarbij orale behandeling over het algemeen geschikt geacht wordt vanwege de locatie, de ernst of de omvang van de infectie.

Tinea corporis, tinea cruris

In drie gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische onderzoeken, 5OR (onderzoek van 4 weken), 6-7OR (onderzoek van 4 weken) en 11- 21OR (onderzoek van 6 weken), werden de werkzaamheid en veiligheid beoordeeld van terbinafine tabletten bij de behandeling van tinea corporis en cruris.

In twee dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (5OR, 6-7OR) werd de werkzaamheid van terbinafine 125 mg b.i.d. beoordeeld bij patiënten met een diagnose van tinea corporis/cruris. De onderzoeken omvatten in totaal 46 patiënten gerandomiseerd op terbinafine en 49 op placebo. Er was geen significant verschil in demografische en anamnesegegevens binnen de groepen. De werkzaamheid, aangetoond door negatieve mycologietests en een vermindering in klinische symptomen, werd geëvalueerd na 4 weken en bij het controlebezoek. De mycologietests omvatten directe microscopie (aanwezigheid van schimmelmycelium in natief preparaat) en kweek van mycelium uit natief preparaat (aanwezigheid van schimmelgroei).

In beide onderzoeken werd de minimale werkzaamheid aangetoond bij patiënten behandeld met placebo vergeleken met de werkzaamheid van oraal toegediend terbinafine bij het einde van de behandeling in de controle. In het onderzoek 5OR werd mycologische genezing en een vermindering in klinische symptomen bereikt aan het einde van de behandeling bij respectievelijk 64% en 54% van de patiënten behandeld met terbinafine 125 mg b.i.d. en respectievelijk 89% en 62 % bij het controlebezoek, vergeleken met steeds 0% bij met placebo behandelde patiënten.

In het onderzoek 6-7OR werd mycologische genezing en een vermindering in klinische symptomen bereikt bij respectievelijk 97% en 85% van de patiënten behandeld met terbinafine 125 mg b.i.d. aan het einde van de behandeling, vergeleken met respectievelijk 29% en 12 % van met placebo behandelde patiënten. Bij het controlebezoek werden mycologische genezing en een vermindering in klinische symptomen bereikt bij respectievelijk 97% en 91% van de patiënten behandeld met terbinafine 125 mg b.i.d., vergeleken met 36% en 12% van met placebo behandelde patiënten.

Het derde onderzoek (11-21OR) van 6 weken was een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van terbinafine 125 mg b.i.d. met griseofulvine 250 mg b.i.d. Honderdzesentwintig (126) patiënten werden in elke groep opgenomen in de werkzaamheidsanalyse. Dit onderzoek toonde een hoog percentage mycologische genezing, afname van tekenen en symptomen in de met terbinafine behandelde onderzoeksarm en een significant betere (93-94%) algehele werkzaamheid aan het einde van de behandeling en bij de controle van terbinafine 125 mg tweemaal daags vergeleken met 86-87% algehele werkzaamheid van de vergelijkingsstudie.

Tinea pedis

Twee dubbelblinde, gecontroleerde onderzoeken vergeleken terbinafine 125 mg b.i.d. met placebo (39-40OR) en griseofulvine 250 mg b.i.d. (20OR) voor de behandeling van tinea pedis. Voor beide onderzoeken werden patiënten gerekruteerd met een chronische, recurrenente aandoening. In het onderzoek

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

39-40OR meldde 77% van de patiënten op terbinafine mycologische genezing bij het controlebezoek, terwijl geen van de met placebo behandelde patiënten een respons vertoonde. In het onderzoek 20OR bleek terbinafine zeer doeltreffend met 88% genezing bij het controlebezoek na 6 weken behandeling, vergeleken met 45% van de patiënten op griseofulvine. Deze patiënten meldden bij controle na 10 maanden 94% genezing, vergeleken met 30% werkzaamheid voor griseofulvine in dezelfde patiëntenpopulatie.

Kortom, Terbinafine 125 mg b.i.d. toegediend gedurende de periode van 4-6 weken toonde een statistisch superieure werkzaamheid in vergelijking met de placebo en het op de markt gebrachte geneesmiddel griseofulvine bij de behandeling van Tinea corporis/cruris Tinea pedis in de bovengenoemde belangrijke onderzoeken naar werkzaamheid.

Belangrijkste onderzoeken naar de werkzaamheid – Tinea corporis/cruris, Tinea pedis

Onderzoek	Type	Geneesmiddel	Aantal te evalueren patiënten	Uitvallers	Mycologische resultaten % negatief		Klinische resultaten	
					End Rx	F/up	End Rx	F/up
5OR	4wk DB-placebo	Terbinafine 125 b.i.d	13	4	64	89	54	62
		Placebo	15	2	0	0	0	0
6-7OR	4wk DB-placebo	Terbinafine 125 b.i.d	33	8	97	97	85	91
		Placebo	34	6	29	36	12	12
11-21OR	6wk 125 b.i.d. DB-Griseofulvin	Terbinafine 125 b.i.d	126	13	95	100	93	94
		Griseofulvin 250 b.i.d	126	16	88	94	87	86
39-40OR	6wk 125 b.i.d. DB-placebo	Terbinafine 125 b.i.d	23	3	68	77	59	65
		Placebo	18	6	13	0	0	0
20OR	6wk 125 b.i.d. DB-Griseofulvin	Terbinafine 125 b.i.d	16	2	94	100	75	88
		Griseofulvin 250 b.i.d	12	6	27	55	27	45

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt terbinafine goed geabsorbeerd (>70%). Een eenmalige dosis van 250 mg terbinafine leverde gemiddelde piekplasmaconcentraties op van 1,3 microgram/ml binnen 1,5 uur na toediening. De reabsorptiehalfwaardetijd is 0,8 uur en de distributiehalfwaardetijd is 4,6 uur. Bij evenwicht (70% evenwicht wordt bereikt na ongeveer 28 dagen) was de concentratiepiek van terbinafine vergeleken met die na een eenmalige dosis gemiddeld 25% hoger en de plasma-AUC een factor 2,3 groter. Uit de toename in plasma-AUC kan een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 30 uur worden berekend. De biobeschikbaarheid van terbinafine wordt matig beïnvloed door voedsel (toename in de AUC van minder dan

20%), maar niet voldoende om een dosisaanpassing te vereisen.

Distributie

Terbinafine is sterk gebonden aan plasmaproteïnen (99%). Het diffundeert snel door de huid en concentreert zich in het lipofiele stratum corneum. Terbinafine wordt ook in talg uitgescheiden, waardoor er hoge concentraties ontstaan in haarfollikels, haren en huid met veel talg. Er zijn ook aanwijzingen dat terbinafine binnen de eerste weken na het begin van de behandeling in de nagels terechtkomt.

Metabolisme

Terbinafine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd tot 15 metabolieten door ten minste 7 isozymen van het CYP-type. Het wordt voornamelijk beïnvloed door CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 en CYP2C19. Het is echter een competitieve remmer van CYP2D6.

Eliminatie

Bij biotransformatie ontstaan metabolieten zonder antimycotische activiteit, die voornamelijk met de urine worden uitgescheiden (ongeveer 70%). De rest van de dosis wordt in de feces uitgescheiden. Steady-state concentraties worden binnen 10-14 dagen na aanvang van de therapie bereikt. De schijnbare plasmaklaring na orale toediening is 75,5 l/u bij gezonde vrijwilligers. Toediening van meerdere doses gevolgd door herhaalde bloedafnames bracht een eliminatie aan het licht in drie fasen met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 16,5 dagen. Deze lange terminale halfwaardetijd is te wijten aan de langzame herverdeling van het geneesmiddel vanuit de huid. De eliminatiehalfwaardetijd is 17 uur. Er werd geen accumulatie van het product in het plasma waargenomen.

Biobeschikbaarheid

De absolute biobeschikbaarheid van terbinafine uit terbinafine tabletten is als gevolg van een first-pass metabolisme ongeveer 50%. Het schijnbare verdelingsvolume, verkregen uit gegevens over één orale dosis, is zeer groot (948 l) bij steady state.

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen leeftijdsafhankelijke veranderingen in de farmacokinetiek waargenomen, maar de eliminatiesnelheid kan bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornis verlaagd zijn.

Farmacokinetisch onderzoek met eenmalige doses bij patiënten met nierfalen (creatinineklaring <50 ml/min) of met mild tot ernstig leverfalen hebben aangetoond dat de klaring van terbinafine ongeveer 50% lager kan zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij langdurig onderzoek (tot 1 jaar) bij ratten en honden werden bij beide diersoorten geen uitgesproken toxische effecten waargenomen bij orale doses tot maximaal 100 mg/kg per dag. Bij hoge orale doses werden de lever, en mogelijk ook de nieren als potentiële doelwitorganen geïdentificeerd.

Bij een twee jaar durend onderzoek naar de orale carcinogeniciteit bij muizen waren er geen neoplastische of andere abnormale bevindingen na behandeling met doseringen tot 130 (mannetjes) en 156 (vrouwtjes) mg/kg per dag. Bij een twee jaar durend onderzoek naar de orale carcinogeniciteit bij ratten werd er bij de hoogste dosering van 69 mg/kg per dag een verhoogde incidentie van levertumoren waargenomen bij de mannetjes. De veranderingen, die in verband kunnen staan met peroxisoom proliferatie, bleken soort specifiek te zijn, aangezien ze niet werden waargenomen bij onderzoek naar carcinogeniciteit bij muizen, honden of apen.

Tijdens hoge doses onderzoek bij apen, werden refractiele onregelmatigheden waargenomen in de retina bij de hogere doseringen (niet-toxisch effect level: 50 mg/kg). Deze onregelmatigheden zijn in verband gebracht met de aanwezigheid van een terbinafine metaboliet in oogweefsel, en verdwenen na staken van de behandeling. Ze werden niet in verband gebracht met histologische veranderingen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Een 8-weken durende orale studie bij juveniele ratten bepaalde een niet-toxisch-effect gehalte (NTEL) van bijna 100 mg/kg/dag, met alleen de bevinding van licht verhoogd gewicht van de lever, terwijl bij volwassen honden met ≥ 100 mg/kg/dag (AUC waarden van ongeveer 13x (m) en 6x (w) deze bij kinderen), tekens van storing van het centraal zenuwstelsel (CZS) inclusief enkele episodes van convulsies bij individuele dieren werden geobserveerd. Dezelfde bevindingen werden waargenomen bij hoge systemische blootstelling volgend op intraveneuze toediening van terbinafine aan volwassen ratten of apen.

Bij een standaard reeks *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteit testen werden geen aanwijzingen voor mutageniciteit of clastogeniciteit gevonden.

Tijdens onderzoek bij ratten of konijnen werden geen nadelige effecten op de fertiliteit of andere reproductieparameters waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Natriumcarboxymethylzetmeel (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Hypromellose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Terbinafin AB tabletten zijn verkrijgbaar in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen met 14, 28, 56 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Terbinafin AB 250 mg tabletten: BE508382

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/01/2017

Datum van hernieuwing van de vergunning: 09/01/2022

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening / goedkeuring van de tekst: 09/2023 / 09/2023