SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terbinafine EG 250 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 250 mg terbinafine, overeenkomend met 281,28 mg terbinafinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Langwerpige witte tabletten.
De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- Schimmelinfecties van de huid en de haren veroorzaakt door dermatofyten zoals *Trichophyton* (bijvoorbeeld *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum*), *Microsporum canis* en *Epidermophyton floccosum*: Tinea corporis, cruris, pedis, manuum en capitis (zie rubriek 4.4 voor infecties door Candida spp. en Pityrosoron ovale).
- Schimmelinfecties van de nagels: onychomycosis veroorzaakt door dermatofyten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Pediatrische patiënten
Kinderen jonger dan 2 jaar (die meestal minder dan 12 kg wegen):
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Kinderen van 2 tot 12 jaar:
Orale toediening van terbinafine wordt goed verdragen door kinderen ouder dan twee jaar:
- Voor kinderen die minder dan 20 kg wegen: het gebruik van Terbinafine EG tabletten is niet aangewezen omdat ze niet in 4 kunnen gedeeld worden om een dosering van 62,5 mg te bereiken.
- Voor kinderen die 20 tot 40 kg wegen: 125 mg (halve tablet van 250 mg), 1 maal per dag.
- Voor kinderen die meer dan 40 kg wegen: 1 tablet van 250 mg, 1 maal per dag.

Kinderen meer dan 12 jaar oud en volwassenen
1 tablet van 250 mg, 1 maal per dag.

Duur van de behandeling
De duur van de behandeling is afhankelijk van de indicatie en van de ernst van de infectie:
- Huidinfecties (Tinea pedis, manuum, corporis, cruris): 1 tot 2 weken.
  Het volledig verdwijnen van de klachten en symptomen van de infectie treedt pas op verschillende weken na de mycologische genezing.
- Infecties van haar en behaarde hoofdhuid (Tinea capitis): 4 weken.
- Onychomycosis:

- Teennagels: tot 12 weken
- Vingernagels: 6 tot 16 weken

Het volledig klinisch effect ziet men pas enkele maanden na stopzetten van de behandeling. Dit is afhankelijk van de tijd die de gezonde nagel nodig heeft om te groeien.

Speciale patiëntengroepen
Leverinsufficiëntie
Terbinafinetabletten zijn gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties) en bij chronische of actieve leveraandoeningen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties, rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Nierinsufficiëntie
Het gebruik van terbinafinetabletten werd niet adequaat onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatineklaring <50 ml/min of serum creatine van meer dan 300 micromol/l) en wordt daarom niet aanbevolen bij deze populatie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties, rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Ouderen:
Er zijn geen aanwijzingen dat ouderen een andere dosering of andere bijwerkingen zouden hebben dan jongere patiënten. Men moet bij oudere patiënten echter rekening houden met de mogelijkheid van een vooraf bestaande verminderde lever- of nierfunctie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wijze van toediening
Oraal gebruik
De deelbare tabletten worden oraal ingenomen met wat water. Ze worden bij voorkeur elke dag ingenomen op hetzelfde tijdstip en kunnen nuchter of na de maaltijd worden ingeslikt (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Chronische of actieve leveraandoeningen
Ernstige leverinsufficiëntie
Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cutane en mucosale Candida infectie, pityriasis versicolor
Oraal toegediend terbinafine is niet of onvoldoende actief tegen huidinfecties door Candida spp. of Pityrosporon ovale (pityriasis versicolor), noch op mucosale infecties door Candida spp. (met inbegrip van vaginale candidose).

Leverfunctie
Terbinafinetabletten zijn gecontra-indiceerd voor patiënten met een chronische of actieve leverziekte en in geval van ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). Voor het voorschrijven van terbinafinetabletten, dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd. Hepatotoxiciteit kan optreden bij patiënten met en zonder vooraf bestaande leverziekte; daarom is regelmatige controle (na 4-6 weken behandeling) van de leverfunctietest aanbevolen. Terbinafine dient onmiddellijk te worden stopgezet in geval van verhoging van de leverwaarden. Zeer zeldzame gevallen van ernstig leverfalen (waarvan sommige een fatale afloop hebben of een levertransplantatie vereisen) werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met terbinafinetabletten. In de meeste gevallen van leverfalen hadden de patiënten

ernstige onderliggende systemische aandoeningen (zie rubrieken 4.3 Contra-indicaties en 4.8 Bijwerkingen).

Patiënten aan wie terbinafinetabletten werden voorgeschreven, dienen gewaarschuwd te worden dat zij onmiddellijk alle tekenen en symptomen moeten rapporteren van onverklaarbare aanhoudende misselijkheid, verminderde eetlust, vermoeidheid, braken, pijn rechts aan de bovenbuik of geelzucht, donkere urine of bleke stoelgang. Patiënten met deze symptomen moeten stoppen met de orale inname van terbinafine en de leverfunctie van de patiënt dient onmiddellijk geëvalueerd te worden.

Dermatologische effecten
Ernstige huidreacties (bijv. stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen, acute gegeneraliseerde exanthemateuse pustulosis) werden zeer zelden gerapporteerd bij patiënten die terbinafinetabletten innemen. Als progressieve huiduitslag optreedt, dient de behandeling met terbinafinetabletten te worden stopgezet (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

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 bloedaandoeningen (neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie) werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met terbinafinetabletten. De etiologie van alle bloedaandoeningen die optreden bij patiënten behandeld met terbinafinetabletten dient te worden geëvalueerd en een mogelijke wijziging van het medicatieprogramma dient te worden overwogen, alsook de stopzetting van de behandeling met terbinafinetabletten. Het wordt aanbevolen om de bloedcellen regelmatig te controleren.
Er zijn in verband met het gebruik van terbinafine gevallen gemeld van trombotische trombocytopenische purpura (TTP), waarvan enkele met fatale afloop. TTP wordt gekenmerkt door trombocytopenie en microangiopathische hemolytische anemie en kan gepaard gaan met neurologische symptomen, nierfunctiestoornis of koorts. Bij een vermoeden van TTP moet het gebruik van Terbinafine EG onmiddellijk worden gestaakt zodat diagnostisch onderzoek kan worden uitgevoerd, en moet de behandeling voor TTP worden gestart. Indien TTP wordt bevestigd, moet de toediening van Terbinafine EG worden stopgezet.

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 rubrieken 4.2 Dosering en wijze van toediening, 4.3 Contra-indicaties en5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Terbinafine is een inhibitor van het CYP2D6. Er is een interactie mogelijk met geneesmiddelen die voornamelijk via CYP2D6 gemetaboliseerd worden zoals tricyclische antidepressiva, bèta-blokkers, selectieve serotonine re-uptake inhibitoren (SSRI), antiarrythmica (inclusief klasse 1A, 1B en 1C) en monoamino-oxidase inhibitoren (MAOI) van het type B. Patiënten moeten opgevolgd worden, vooral wanneer het therapeutische venster van deze geneesmiddelen klein is (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Controle van het bloedbeeld bij immuundeficiënte patiënten die reeds langer dan 6 weken onder behandeling zijn is aangewezen.

Terbinafine EG 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

Invloed van andere geneesmiddelen op terbinafine
De plasmaklaring van terbinafine kan versneld worden door geneesmiddelen die het cytochroom P-450 metabolisme induceren en kan geremd worden door geneesmiddelen die het cytochroom P-450 remmen. Wanneer gelijktijdige toediening van dergelijke middelen nodig is, is het mogelijk dat de dosering van de terbinafinetabletten in functie van deze middelen dient te worden aangepast.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werking of de plasmaconcentratie van terbinafine verhogen:

Cimetidine verminderde de klaring van terbinafine met 33%.

Fluconazol verhoogde de Cmax en AUC van terbinafine met respectievelijk 52% en 69% als gevolg van remming van zowel de CYP2C9- als de CYP3A4-enzymen. Een gelijkaardige toename van de blootstelling kan optreden wanneer andere geneesmiddelen die zowel CYP2C9 als CYP3A4 remmen zoals ketoconazol en amiodaron, tegelijk met terbinafine worden toegediend.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werking of de plasmaconcentratie van terbinafine verminderen:

Rifampicine verhoogde de klaring van terbinafine met 100%.

Invloed van terbinafine op andere geneesmiddelen
Volgens de resultaten van studies uitgevoerd in vitro en bij gezonde vrijwilligers vertoont terbinafine een verwaarloosbaar potentieel voor het remmen of vermeerderen van de klaring van de meeste door cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen (bijv. terfenadine, triazolam, tolbutamide of orale contraceptiva) met uitzondering van deze die gemetaboliseerd worden door middel van CYP2D6 (zie verder).

Er was geen effect van terbinafine op de farmacokinetiek van fluconazole. Verder was er geen klinisch relevante interactie (gebaseerd op onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties die zijn uitgevoerd met 18 proefpersonen per onderzoek) tussen terbinafine en de mogelijke co-geneesmiddelen co-trimoxazol (trimethoprim en sulfamethoxazole), zidovudine of theophylline.

Terbinafine heeft geen invloed op de klaring van antipyrine of digoxine.

Sommige gevallen van onregelmatige menstruatie werden gerapporteerd bij patiënten die terbinafinetabletten innamen samen met orale contraceptiva, hoewel de incidentie van deze stoornissen beperkt blijft ten opzichte van de incidentie van de patiënten die orale contraceptiva in monotherapie innemen.

Terbinafine kan de werking of de plasmaconcentratie van de volgende geneesmiddelen verhogen:

Cafeïne
Terbinafine leidt tot 30% verhoogde beschikbaarheid van cafeïne te wijten aan een verlaagde klaring (met 21%).

Substanties die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6
In vitro- en *in vivo*studies hebben aangetoond dat terbinafine het door CYP2D6 gemedieerde metabolisme remt. Dit resultaat is mogelijk klinisch relevant voor substanties die hoofdzakelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd worden, bijv. bepaalde middelen van de volgende geneesmiddelencategorieën: tricyclische antidepressiva (TCA's), bètablokkers (vb: metoprolol), selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), antiaritmica (waaronder klasse 1A, 1B en 1C) en

monoamineoxidaseremmers (MAOI's) van het type B, vooral als zij ook een nauw therapeutisch venster hebben (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Atenolol wordt voornamelijk onveranderd geëlimineerd waardoor er geen invloed is van terbinafine op atenolol.

Terbinafine verminderde de klaring van desipramine met 82%.

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

Terbinafine kan de werking of de plasmaconcentratie van de volgende geneesmiddelen verminderen:

Terbinafine verhoogde de klaring van ciclosporine met 15%.

Interacties met voedsel/drank
De biologische beschikbaarheid van terbinafine wordt weinig beïnvloed (verhoging van de AUC van minder dan 20%), maar niet voldoende om de dosis aan te passen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Terbinafine EG bij zwangere vrouwen.
De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).
Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Terbinafine EG te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Terbinafine/metabolieten is/zijn gevonden bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van behandelde vrouwen. Niet bekend is welk effect terbinafine op pasgeborenen/zuigelingen heeft.
Terbinafine EG mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid
Uit ervaring met mensen is er geen relevante informatie over vruchtbaarheid voortgekomen.
Studies met betrekking tot de fertiliteit bij dieren hebben geen toxisch effect aangetoond.

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

De invloed van een behandeling met terbinafinetabletten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen werd niet onderzocht. Patiënten die duizeligheid ondervinden als bijwerking mogen geen voertuig besturen of machines gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in klinische onderzoeken of tijdens postmarketingervaring.

De bijwerkingen (Tabel 1) worden gerangschikt naar frequentie van voorkomen, de meest frequente eerst, overeenkomstig de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥

1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms:	Anemie
Zeer zelden:	Neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie
Niet bekend:	Trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden:	Anafylactoïde reactie, angio-oedeem, cutane en systemische lupus erythematosus
Niet bekend:	Anafylactische reacties, een reactie die gelijkt op een serumziekte
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
Vaak:	Depressie*
Soms:	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn
Vaak:	Hypogeusie**, disgeusie, inclusief ageusie**, duizeligheid
Soms:	Paresthesie en hypo-esthesie
Niet bekend:	Anosmie, inclusief blijvende anosmie, hyposmie
Oogaandoeningen	
Vaak:	Gezichtsstoornissen
Niet bekend:	Gestoord zicht, verminderd gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan -en ooraandoeningen	
Soms:	Tinnitus
Niet bekend:	Hypoacusis, verminderd gehoor
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend:	Vasculitis
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Abdominale distensie, verminderde eetlust, dyspepsie, misselijkheid, buikpijn, diarree
Niet bekend:	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Zelden:	Leverfalen, hepatitis, geelzucht, cholestase, verhoogde leverenzymen*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Rash, urticaria
Soms:	Fotosensibiliteitsreacties (fotodermatose, allergische fotosensibiliteitsreactie en polymorfe lichteruptie)

Zeer zelden:	Erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), toxische huiderupties, exfoliatieve dermatitis, bulleuze dermatitis. Psoriasiforme huiduitslag of exacerbatie van psoriasis Alopecie
Niet bekend:	Huiduitslag door geneesmiddelen met eosinofilie en systemische symptomen.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie
Niet bekend:	Rabdomyolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	Moeheid
Soms:	Pyrexie
Niet bekend:	Griepachtige ziekteverschijnselen
Onderzoeken	
Soms:	Gewichtsafname***
Niet bekend:	Stijging van het creatinine-fosfokinasegehalte in het bloed

* Angst en depressieve symptomen secundair aan dysgeusie.

** Hypogeusie, met inbegrip van ageusie, die zich gewoonlijk herstelt binnen verschillende weken na stopzetting van het geneesmiddel. Geïsoleerde gevallen van verlengde hypogeusie werden gemeld.

*** Gewichtsafname secundair aan hypogeusie.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld. Na inname van hoeveelheden terbinafine tot 5 g traden hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en duizeligheid op. De aanbevolen behandeling bij overdosering bestaat er in absorptie te voorkomen door de toediening van geactiveerde kool (adsorbens) en zo nodig symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oraal antimycoticum, ATC-code: D01BA02

Terbinafine, een Allylamine, is een antimycoticum met een breed antimycotisch werkingsspectrum.
In lage concentraties werkt terbinafine fungicid tegen dermatofyten (Trichophyton spp, Microsporum spp, Epidermophyton floccosum), schimmels (Aspergilus spp, Scopulariopsis brevicaulis), en enkele dimorfe schimmels (Sporothrix schenkii) en sommige gisten (Candida parapsilosis).

Zijn werking tegen gisten is, afhankelijk van de soort, fungicide of fungistatisch. Dit fungicide effect

is te wijten aan een intracellulaire opstapeling van squaleen en een tekort aan ergosterol, hetgeen tot celdood van de schimmel leidt.
In een vroeg stadium van de sterolsynthese bij schimmels, essentieel element van de celwand van de schimmel, werkt terbinafine door het remmen van het enzym squaleenepoxidase in de celwand van de schimmel. Dit enzym heeft geen relatie met het cytochroom P450-systeem. Terbinafine heeft geen invloed op het hormonaal metabolisme of andere geneesmiddelen.

Na oraal gebruik stapelt het product zich in fungicide concentraties op in huid, haren en nagels. Het is daar 15 tot 20 dagen na stopzetting van de behandeling nog aanwezig.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Binnen twee uur na orale toediening van een eenmalige dosis van 250 mg terbinafine worden maximale plasmaconcentraties bereikt van 0,97 µg/ml. De absorptiehalfwaardetijd bedraagt 0,8u.
In een "steady state" toestand (70% steady state wordt bereikt na ongeveer 28 dagen), was de piek concentratie van terbinafine in vergelijking met een éénmalige dosis gemiddeld 25% hoger en de plasma AUC verhoogde met factor 2,3.

Distributie
De distributiehalfwaardetijd bedraagt 4,6 u. Gelijktijdige inname van voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van terbinafine, maar niet zodanig dat een dosisaanpassing noodzakelijk is. Terbinafine wordt in sterke mate aan plasma-eiwitten gebonden (99 %). Terbinafine dringt snel door de dermis heen en concentreert zich in het lipofiele stratum corneum. Terbinafine wordt ook uitgescheiden in het sebum, waardoor hoge concentraties worden bereikt in haarfollikels, de haren en in huiddelen die rijk zijn aan sebum. Tevens is aangetoond dat terbinafine reeds in de eerste weken van de behandeling doordringt in de nagels.

Biotransformatie
Terbinafine kan snel gemetaboliseerd worden door tenminste 7 iso-enzymen CYP, waarvan de iso-enzymen CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 en CYP2C19 het meest bijdragen.

Eliminatie
De biotransformatie leidt tot metabolieten die geen antischimmelwerking bezitten en die voornamelijk in de urine uitgescheiden worden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 17 uur. Er zijn geen aanwijzingen voor accumulatie.
De farmacokinetische eigenschappen van terbinafine bij steady-state plasmaconcentraties lijken niet afhankelijk te zijn van de leeftijd van de patiënt, de eliminatiesnelheid kan echter bij patiënten met een slechte lever- of nierfunctie lager zijn, hetgeen kan leiden tot hogere plasmaspiegels. Farmacokinetische studies met een eenmalige dosis bij patiënten met een bestaande milde tot ernstige leverziekte hebben aangetoond dat de klaring van terbinafine met ongeveer 50% verminderd kan zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens lange-termijn studies (tot 1 jaar) bij ratten en honden werden geen uitgesproken toxische effecten opgemerkt bij beide soorten met een orale dosis tot 100 mg/kg/dag. Met een hoge orale dosis werden de lever en mogelijk ook de nieren geïdentificeerd als potentiële doelorganen.

In een carcinogene studie die twee jaar duurde, betreffende de orale toediening van een maximale dosis bij muizen van 130 mg/kg/dag (mannetjes) en 156 mg/kg/dag (vrouwtjes) werden geen kwaadaardige transformatie of abnormale verschijnselen gerapporteerd.

In een carcinogene studie die twee jaar duurde betreffende de orale toediening van een maximale dosis van 69 mg/kg/dag bij ratten werd een toename van de incidentie van levertumoren bij de mannetjes waargenomen. Deze wijzigingen, die geassocieerd kunnen worden aan de peroxysome proliferatie,

moeten beschouwd worden als eigen aan het soort omdat ze niet werden waargenomen gedurende carcinogeniteit studies op muizen, honden en apen.

Gedurende studies op apen die forse doses van terbinafine toegediend kregen, werden onregelmatigheden van de retinarefractie waargenomen (niet toxische dosis 50 mg/kg). Deze onregelmatigheden zijn te wijten aan de aanwezigheid van metabolieten van terbinafine in oogweefsel en verdwijnen met het staken van het gebruik van het product. Ze staan dus niet in verband met histologische veranderingen.

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 nerveus systeem (CNS) 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.

Een standaard reeks van *in vitro*- en *in vivo*genotoxiciteit onderzoeken lieten geen teken van mutageen of clastogeen potentieel zien.

Er werden geen ongewenste bijwerkingen in verband met vruchtbaarheid of andere parameters van de voortplantingsfunctie waargenomen gedurende studies op ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarboxymethylzetmeel (type A)
Microkristallijn cellulose
Hypromellose
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Al blisterverpakking met 14, 56 en 98 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE324746

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/09/2008
Datum van laatste verlenging: 02/09/2015

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 10/2026
Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2026