

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terbinafine Sandoz 250 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg terbinafine hydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte of witachtige, ronde, convexe, breekbare tabletten met de code TER 250 op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Schimmelinfecties van de huid en haren, veroorzaakt door dermatofyten, zoals Trichophyton (bv. 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

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).

Dosering

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 2 jaar:

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Kinderen van 2 tot 12 jaar:

- < 20 kg: het gebruik van Terbinafine Sandoz wordt niet aanbevolen aangezien een aangepaste formulatie niet beschikbaar is.
- 20 tot 40 kg: 125 mg (een halve tablet van 250 mg), éénmaal per dag.
- > 40 kg: tablet van 250 mg, éénmaal per dag.

Terbinafine Sandoz wordt goed verdragen door kinderen ouder dan 2 jaar.

Kinderen meer dan 12 jaar oud en volwassenen:

Tablet van 250 mg, éénmaal per dag.

De **behandelingsduur** verschilt naargelang de indicatie en de ernst van de infectie.

- Huidinfecties (*Tinea pedis, manuum, corporis, cruris*) : 1 - 2 weken.
De volledige verdwijning van de tekenen en de symptomen van de infectie manifesteert zich pas verscheidene 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 volledige klinische effect ziet men pas enkele maanden na stopzetting van de behandeling. Dit stemt overeen met de tijd die nodig is voor de groei van de gezonde nagel.

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Terbinafine Sandoz is 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 Terbinafine Sandoz is niet goed bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min of serum creatinine van meer dan 300 micromol/l) en is daarom niet aanbevolen in deze populatie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Gebruik bij oudere patiënten

Niets wijst erop dat oudere patiënten een andere dosis nodig zouden hebben of andere ongewenste effecten zouden ondervinden dan jongere patiënten. Wanneer men Terbinafine Sandoz voorschrijft voor bejaarden, moet men rekening houden met de mogelijkheid van een reeds bestaande verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

Terbinafine Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met chronische of actieve leverziekte en zijn gecontra-indiceerd in geval van ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). Vooraleer Terbinafine Sandoz voor te schrijven, moet een leverfunctietest uitgevoerd worden omdat

levertoxiciteit kan optreden bij patiënten met of zonder vooraf bestaande hepatische stoornis. Daarom is een periodieke monitoring (na 4-6 weken behandeling) van de leverfunctie aanbevolen. De behandeling met terbinafine dient onmiddellijk gestopt te worden bij verhoging van leverfunctietesten. Zeer zeldzame gevallen van ernstig leverfalen (sommige met een fatale afloop of waarbij een levertransplantatie nodig was) werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met Terbinafine Sandoz. In het merendeel van de gevallen van leverfalen hadden de patiënten ernstige onderliggende systemische aandoeningen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties en rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Patiënten die Terbinafine Sandoz voorgeschreven krijgen, moeten gewaarschuwd worden om onmiddellijk alle tekenen en symptomen van aanhoudende onverklaarde nausea, verminderde eetlust, vermoeidheid, braken, abdominale pijn in het bovenste rechter kwadrant, geelzucht, donkere urine of bleke faeces te rapporteren. Patiënten met deze symptomen moeten hun behandeling met oraal terbinafine stoppen en hun leverfunctie moet onmiddellijk gecontroleerd worden.

Dermatologische effecten

Ernstige huidreacties (bv. syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis) werden zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met Terbinafine Sandoz. Als progressieve huidrash optreedt, moet de therapie gestopt worden (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 bloedstoornissen (neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie en pancytopenie) werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met Terbinafine Sandoz. De etiologie van elke bloedafwijking die optreedt bij patiënten die behandeld worden met Terbinafine Sandoz moet geëvalueerd worden en een mogelijke aanpassing van het medicatieschema moet overwogen worden, waaronder het stopzetten van de behandeling met Terbinafine Sandoz. Het wordt aanbevolen om de bloedcellen regelmatig te controleren.

Nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min of serum creatinine van meer dan 300 micromol/l) werd het gebruik van Terbinafine Sandoz onvoldoende bestudeerd, en wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 Dosering en wijze van toediening, 4.3 Contra-indicaties en 5.2 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), antiaritmica (inclusief klasse 1A, 1B en 1C) en monoamineoxidase-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.

Terbinafine Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel 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 enerzijds versneld worden door geneesmiddelen die het cytochroom P-450 metabolisme induceren en anderzijds vertraagd worden door geneesmiddelen die cytochroom P-450 remmen. Wanneer gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen noodzakelijk is, kan het nodig zijn de dosis van terbinafine overeenkomstig aan te passen.

Deze geneesmiddelen kunnen het effect of de plasmaconcentratie van terbinafine verhogen:

- cimetidine

Cimetidine verlaagt de klaring van terbinafine met 33%.

- fluconazole

Fluconazole verhoogt de C_{max} en AUC van terbinafine respectievelijk met 52% en 69% door inhibitie van zowel CYP2C9 en CYP3A4 enzymes. Gelijkaardige stijgingen in blootstelling kunnen optreden wanneer andere geneesmiddelen die zowel CYP2C9 en CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en amiodarone, gelijktijdig gebruikt worden met terbinafine.

Deze geneesmiddelen kunnen het effect of de plasmaconcentratie van terbinafine verlagen:

- rifampicine

Rifampicine verhoogt de klaring van terbinafine met 100%.

Effect van terbinafine op andere geneesmiddelen:

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 systeem worden gemetaboliseerd (bv. terfenadine, triazolam, tolbutamide of orale contraceptiva) verwaarloosbaar, met uitzondering van de geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door 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.

Enkele gevallen van onregelmatige menstruatie werden gemeld bij patiënten die tegelijk behandeld werden met Terbinafine Sandoz en orale contraceptiva, 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 deze geneesmiddelen verhogen:

- cafeïne

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

- Bestanddelen voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6

In vitro en *in vivo* studies tonen aan dat terbinafine CYP2D6-gemedieerd metabolisme inhibeert. Dit kan klinisch relevant zijn voor bestanddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6, bv. bepaalde leden van de volgende geneesmiddelenklassen: tricyclische antidepressiva (TCAs), bètablokkers (bv. metoprolol), selectieve serotonine reuptake inhibitoren (SSRIs), antiaritmica (waaronder klasse 1A, 1B en 1C) en monoamineoxidase-inhibitoren (MAOI) Type B, vooral als ze ook een nauw therapeutisch venster hebben (zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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

Terbinafine vermindert 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/dextrophan metabole ratio in de urine gemiddeld 16-tot 97-maal. Terbinafine kan dus snelle CYP2D6 metaboliseerders (genotype) tot een trage metaboliseerders fenotype status omzetten.

Terbinafine kan het effect of de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen verlagen:

- ciclosporine

Terbinafine verhoogt 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 adequate of voldoende gecontroleerde klinische studies uitgevoerd met terbinafine bij zwangere vrouwen. In een observationele, registergebaseerde cohortstudie werd geen toename gezien van het risico op ernstige misvormingen of spontane abortus bij zwangerschappen die waren blootgesteld aan oraal terbinafine in vergelijking met zwangerschappen die niet waren blootgesteld aan oraal terbinafine.

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 Sandoz te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Terbinafine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen gegevens over de effecten van terbinafine op het kind dat borstvoeding krijgt of op de melkproductie. De maximale verhouding van terbinafine in melk tot in plasma is 7:1 en de maximale hoeveelheid terbinafine die door de zuigeling wordt ingenomen, is naar verwachting 16% van de dosis die aan de lacterende moeder wordt toegediend. De hoogste concentratie terbinafine in de moedermelk werd binnen 6 uur na toediening waargenomen en daarna nam de concentratie terbinafine met ongeveer 70% af in een tijdsbestek van 6-12 uur na toediening.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Terbinafine Sandoz moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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 (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 Terbinafine Sandoz op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die als bijwerking last hebben van duizeligheid dienen het besturen van voertuigen of het bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in klinische studies of in de loop van postmarketing ervaringen. Bijwerkingen (Tabel 1) zijn ingedeeld volgens MedDRA orgaanklasse met evaluatie van de frequentie: 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).

Tabel 1

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Soms:</i>	Anemie
<i>Zeer zelden:</i>	Neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Zeer zelden:</i>	Anafylactoïde reactie, angioedeem, cutane en systemische lupus erythematosus
<i>Niet bekend:</i>	Anafylactische reacties, serumziekteachtige reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Zeer vaak:</i>	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
<i>Vaak:</i>	Depressie
<i>Soms:</i>	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Hoofdpijn
<i>Vaak:</i>	Dysgeusie* inclusief ageusie*, duizeligheid
<i>Soms:</i>	Paresthesie en hypoesthesie
<i>Niet bekend:</i>	Anosmie, inclusief blijvende anosmie, hyposmie
Oogaandoeningen	
<i>Vaak:</i>	Gezichtsstoornissen
<i>Niet bekend:</i>	Gestoord zicht, verminderd gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Soms:</i>	Tinnitus
<i>Niet bekend:</i>	Hypoacusis
Bloedvataandoeningen	
<i>Niet bekend:</i>	Vasculitis
Maagdarmstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Gezwellen buik, verminderde eetlust, dyspepsie, nausea, milde abdominale pijn, diarree
<i>Niet bekend:</i>	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
<i>Zelden:</i>	Leverfalen, hepatitis, geelzucht, cholestase, verhoogde leverenzymen

Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Rash, urticaria
<i>Soms:</i>	Fotosensitiviteitsreacties (fotodermatosis, polymorfe licht eruptie)
<i>Zeer zelden:</i>	Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, acute veralgemeende exanthemateuze pustulosis (AGEP), toxische huidrupties, exfoliatieve dermatitis, bulleuze dermatitis. Psoriasiforme erupties of exacerbatie van psoriasis.
<i>Niet bekend:</i>	Alopecie Huiduitslag door geneesmiddelen met eosinofilie en systemische symptomen.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Arthralgie, myalgie
<i>Niet bekend:</i>	Rhabdomyolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Vaak:</i>	Moeheid
<i>Soms:</i>	Pyrexie
<i>Niet bekend:</i>	Op Influenza gelijkende ziekte
Onderzoeken	
<i>Soms:</i>	Gewichtsvermindering**
<i>Niet bekend:</i>	Verhoogde bloedwaarden van creatinine fosfokinase

* Hypogeusie, waaronder ageusie, die gewoonlijk herstelt binnen enkele weken na het stopzetten van de behandeling met het geneesmiddel. Geïsoleerde gevallen van langdurige hypogeusie zijn gemeld.

** Daling van het gewicht ten gevolge van 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Enkele gevallen van overdosering (gaande tot 5 g), die hoofdpijn, nausea, pijn in de bovenbuik en duizeligheid veroorzaken, werden gerapporteerd.

De aanbevolen behandeling in geval van overdosering bestaat uit de eliminatie van het geneesmiddel, voornamelijk door toediening van actieve kool en, zo nodig, uit een symptomatische ondersteunende behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: orale antimycotica, ATC-code: D01BA02

Werkingsmechanisme

Terbinafine is het eerste product van een nieuwe klasse van antimycotica : de allylaminen. Het heeft een breed antimycotisch spectrum en zelfs bij lage concentraties is het fungicide voor dermatofyten (*Trichophyton* spp, *Microsporum* spp, *Epidermophyton floccosum*), schimmels (*Aspergillus* spp,

Scopulariopsis brevicaulis), verschillende dimorfe zwammen (Sporothrix schenckii) en bepaalde gisten (Candida parapsilosis).

Dit fungicide effect is toe te schrijven aan een intracellulaire opstapeling van squaleen en aan een ergosteroldeficiëntie; beide factoren zijn verantwoordelijk voor de celdood van de schimmel. Terbinafine komt tussen in een vroegtijdig stadium van de biosynthese van sterol, een essentieel element van de celmembraan van schimmels, waar het specifiek het squaleen-epoxidase inhibeert. Dit enzym is niet gebonden aan het cytochroom P450-systeem. Terbinafine heeft dus geen invloed op het metabolisme van hormonen of van andere geneesmiddelen.

Na oraal gebruik stapelt terbinafine 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

De maximale plasmaconcentratie van 0,97 µg/ml wordt bereikt binnen de 2 uur na orale toediening van een eenmalige dosis van 250 mg terbinafine. De resorptiehalfwaardetijd bedraagt 0,8 uur en de distributiehalfwaardetijd bedraagt 4,6 uur. Hoewel de inname van voedsel een lichte invloed heeft op de biologische beschikbaarheid van terbinafine, is een aanpassing van de dosis niet nodig.

In een “steady state” toestand (70% steady state wordt bereikt na ongeveer 28 dagen), was de piekconcentratie van terbinafine in vergelijking met een éénmalige dosis gemiddeld 25% hoger en de plasma AUC verhoogde met factor 2,3.

Distributie

Terbinafine bindt zich sterk aan de plasmaproteïnen (99 %). Het verspreidt zich snel door de dermis en stapelt zich op in de lipofiele hoornlaag. Het wordt eveneens uitgescheiden via het sebum, zodat hoge concentraties worden bereikt in de haarfollikels, de haren en de huidzones die veel sebum bevatten. Het werd eveneens aangetoond dat terbinafine gedurende de eerste weken van de behandeling in de nagels is terug te vinden.

Biotransformatie/metabolisme

Terbinafine wordt snel en grotendeels gemetaboliseerd door 7 iso-enzymen van het CYP-type voornamelijk CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 en CYP2C19.

Eliminatie

De biotransformatie leidt tot metabolieten zonder antimycotische activiteit die voornamelijk worden uitgescheiden via de urine. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 17 uur. Er werd geen opstapeling van het product in het plasma vastgesteld.

Speciale populaties

De plasmaconcentraties van Terbinafine Sandoz in steady state worden niet beïnvloed door de leeftijd, maar bij patiënten met lever- of nierstoornissen kan de eliminatiesnelheid worden vertraagd, wat leidt tot hogere bloedspiegels van terbinafine.

Patiënten met een hepatische stoornis

Bij patiënten met een vooraf bestaande milde tot ernstige hepatische stoornis, hebben farmacokinetische studies na eenmalige toediening aangetoond dat de klaring van terbinafine tabletten met ongeveer 50 % kan gereduceerd zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Toxiciteit bij herhaalde dosis

In een toxiciteitstudie met herhaalde dosis bij ratten en honden, werden de lever en mogelijk ook de nieren geïdentificeerd als potentiële doelorganen bij dosissen hoger dan 100 mg/kg/dag.

In een 32 weken durende studie met herhaalde dosis bij apen werden refractiestoornissen geobserveerd ter hoogte van de retina met hogere doseringen (overeenkomend met 12 keer de maximaal aanbevolen humane dosis (MRHD) op basis van het lichaamsoppervlak (BSA)). Deze stoornissen werden geassocieerd met de aanwezigheid van een terbinafine metaboliet in oculair weefsel en deze verdwenen na het stoppen van de behandeling. In 4 weken durende studies resulteerde de IV toediening van terbinafine in stoornissen van het centrale zenuwstelsel (hypoactiviteit, ataxie en convulsies) bij ratten (> 30 mg/kg/dag) (overeenkomend met 2 keer de MRHD op basis van het BSA) en apen (75 mg/kg/dag) (overeenkomend met 12 keer de MRHD op basis van het BSA).

Reproductietoxiciteit

Geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of andere voortplantingsparameters werden waargenomen in studies bij ratten en konijnen met een maximale geteste dosis van 300 mg/kg/dag (overeenkomend met respectievelijk 12 tot 23 keer de MRHD op basis van het BSA).

Studies bij juveniele dieren

In een 52-weeken durende orale toxiciteitstudie bij opgroeiende honden, werden tekenen van storing van het centraal zenuwstelsel (CZS) inclusief enkele episodes van convulsies bij individuele dieren geobserveerd bij een dosis van ≥ 100 mg/kg/dag (AUC waarden van ongeveer 13x (m) en 6x (v) deze bij kinderen). Dezelfde bevindingen werden waargenomen bij hoge systemische blootstelling volgend op IV toediening van terbinafine aan volwassen ratten of apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarboxymethylzetmeel
Hypromellose
Watervrij colloïdaal silicium
Aardappelzetmeel
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake of transparante Alu/PVC blisterverpakking: 8, 14, 28, 30, 56, 60 en 98 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

BE283394

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 mei 2006

Datum van laatste verlenging: 19 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 12/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026