

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terbinafine Teva 250 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 281,3 mg terbinafinehydrochloride, overeenkomend met 250 mg terbinafine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte tot gebroken-witte biconvexe tablet in de vorm van een capsule. Aan een kant met breukstreep en een 'T' aan beide zijden van de streep. De andere kant van de tablet is glad.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Schimmelinfecties van huid en nagels die veroorzaakt worden door Trichophyton (bijv. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* en *Epidermophyton floccosum*.

1. Terbinafine is geïndiceerd voor de behandeling van ringworm (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis* en *manuum*) wanneer een orale behandeling aangewezen lijkt vanwege de plaats, ernst of mate van de infectie.
2. Terbinafine is geïndiceerd bij de behandeling van onychomycose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

250 mg eenmaal per dag.

De duur van de behandeling varieert en is afhankelijk van de indicatie en de ernst van de infectie.

Huidinfecties

Vermoedelijke duur van de behandeling is als volgt:

Tinea pedis/manuum (interdigitaal, plantair/moccasin type): 2 tot 6 weken

Tinea corporis: 4 weken

Tinea cruris: 2 tot 4 weken

Onychomycose

Bij de meeste patiënten duurt de behandeling 6 weken tot 3 maanden. Een behandeling van 3 maanden is bij teennagelinfecties meestal voldoende, hoewel enkele patiënten mogelijk 6 maanden of langer behandeld moeten worden. Een slechte uitgroei van de nagel in de eerste weken van de behandeling kan een aanwijzing zijn dat de behandeling bij deze patiënten langer zal duren.

Soms zijn de symptomen van een infectie pas enkele weken na de mycologische genezing verdwenen.

Verminderde leverfunctie

Terbinafinetabletten worden niet aangeraden bij patiënten met chronische of acute leverziekte (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Verminderde nierfunctie

Het gebruik van terbinafinetabletten werd niet adequaat onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie en wordt bijgevolg niet aanbevolen in deze populatie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Terbinafinetabletten worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten wegens beperkte ervaring.

Bejaarden

Er zijn geen aanwijzingen dat bejaarde patiënten (van 65 jaar of ouder) andere doseringen nodig hebben of andere bijwerkingen ervaren dan jongere patiënten. Bij deze leeftijdsgroep moet er rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een verminderde lever- of nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De tabletten worden oraal met water ingenomen. Ze moeten bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip ingenomen worden, en kunnen op een nuchtere maag of na de maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Terbinafine Teva mag niet worden gebruikt voor nagelmycosen waarbij de nagelverandering het gevolg is van een primaire bacteriële infectie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

Terbinafinetabletten zijn niet geadviseerd bij patiënten met een chronische of acute leveraandoening. Voordat terbinafinetabletten worden voorgeschreven, moeten leverfunctietesten uitgevoerd worden en moet elke bestaande leverziekte worden geëvalueerd. Hepatotoxiciteit kan optreden bij patiënten met en zonder vooraf bestaande leverziekte en bijgevolg wordt regelmatige monitoring (na 4-6 weken behandeling) van de leverfunctietesten aanbevolen. Terbinafine moet onmiddellijk stopgezet worden in

geval van stijging van de leverfunctietesten. Er werden zeer zeldzame gevallen van ernstig leverfalen (sommige gevallen met een fatale afloop of noodzaak tot levertransplantatie) gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met terbinafinetabletten. In de meeste gevallen van leverfalen hadden de patiënten ernstige onderliggende systemische aandoeningen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Patiënten die terbinafinetabletten voorgeschreven krijgen, moeten de instructie krijgen om alle tekenen of symptomen die kunnen wijzen op leverdysfunctie zoals pruritus, onverklaarbare aanhoudende misselijkheid, verminderde eetlust, anorexie, geelzucht, braken, vermoeidheid, pijn in de rechter bovenbuik, donkere urine of bleek gekleurde ontlasting onmiddellijk te melden. Patiënten die deze symptomen hebben, moeten het gebruik van oraal terbinafine stoppen en de leverfunctie van de patiënt moet onmiddellijk geëvalueerd worden.

Dermatologische effecten

Ernstige huidreacties (bijv. Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddellexantheem met eosinofilie en systemische symptomen [DRESS]) werden zeer zelden gemeld bij patiënten die terbinafinetabletten gebruikten. Als progressieve huiduitslag optreedt, moet de behandeling met terbinafinetabletten gestopt worden.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van terbinafine bij patiënten met reeds bestaande psoriasis aangezien zeer zeldzame gevallen van exacerbaties van psoriasis gemeld zijn.

Hematologische effecten

Er werden zeer zeldzame gevallen van bloeddyscrasie (neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie) gemeld bij patiënten die behandeld werden met terbinafinetabletten. De etiologie van bloeddyscrasie die optreedt bij patiënten die behandeld worden met terbinafinetabletten, moet geëvalueerd worden en een mogelijke verandering van het medicatieschema, waaronder een stopzetting van de behandeling met terbinafinetabletten, moet overwogen worden.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 50 ml/min of serumcreatinine hoger dan 300 µmol/l respectievelijk 3 mg/dl) werd het gebruik van terbinafinetabletten niet adequaat bestudeerd, en het wordt bijgevolg niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Andere

Terbinafine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met lupus erythematodes omdat zeer zeldzame gevallen van verergering van cutane en systemische lupus erythematodes werden gemeld.

Hulpstoffen

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

Effect 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 nodig is, kan het nodig zijn de dosering van de terbinafine dienovereenkomstig aan te passen.

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

Cimetidine verminderde de klaring van terbinafine met 33%.

Fluconazol verhoogde de C_{max} en AUC van terbinafine met 52% en 69% respectievelijk, als gevolg van de remming van zowel de CYP2C9 als de CYP3A4 enzymen. Een vergelijkbare toename van de blootstelling kan optreden als 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 verminderen

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

Cafeïne

Terbinafine verminderde de klaring van cafeïne toegediend via intraveneuze weg met 19%.

Verbindingen die voornamelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd worden

In vitro en *in vivo* studies hebben aangetoond dat terbinafine het CYP2D6-gemedieerde metabolisme remt. Deze bevinding kan klinisch relevant zijn voor patiënten die verbindingen ontvangen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6, zoals bepaalde leden van de volgende geneesmiddelenklassen: tricyclische antidepressiva (TCA's), bètablokkers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), anti-aritmica (waaronder klasse 1A, 1B en 1C) en monoamineoxidase-remmers (MAO-Is) type B, in het bijzonder als ze een nauw therapeutisch venster hebben (zie rubriek 4.4).

Terbinafine verminderde de klaring van desipramine met 82%.

In studies bij gezonde proefpersonen die gekenmerkt worden als uitgebreide metabolisateurs van dextromethorfan (antitussief geneesmiddel en sondesubstraat van CYP2D6), vertoonde terbinafine in urine gemiddeld een 16 tot 97-voudige verhoging van de metabolische verhouding dextromethorfan/dextrophan. Zo kan terbinafine uitgebreide CYP2D6-metabolisateurs (genotype) omzetten naar een status van slechte metabolisator (fenotype).

Informatie over gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met terbinafine met geen of verwaarloosbare interacties.

De resultaten van studies die *in vitro* en bij gezonde vrijwilligers werden uitgevoerd, suggereren dat terbinafine een verwaarloosbaar vermogen heeft om de klaring van de meeste geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via andere P450-enzymen (bijv. tolbutamide, terfenadine, triazolam, ethinylestradiol [bijv. in orale anticonceptiva) te remmen of te stimuleren; geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via CYP2D6, vormen hierop een uitzondering (zie hierboven).

Terbinafine interfereert niet met de klaring van fenazon of digoxine.

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

Er werden enkele gevallen van menstratiestoornissen (doorbraakbloedingen, intermenstruele bloedingen, onregelmatige cyclus en uitblijven van menstruatie) gemeld bij patiënten die gelijktijdig terbinafine en orale anticonceptiva gebruikten, hoewel de incidentie van deze stoornissen binnen de algemene incidentie valt van patiënten die alleen orale anticonceptiva gebruiken.

Er zijn geen gegevens beschikbaar die specifieke aanbevelingen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd ondersteunen.

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

Terbinafine verhoogde de klaring van ciclosporine met 15%.

Zeldzame gevallen van veranderingen in INR en/of protrombinetijd zijn gemeld bij patiënten die terbinafine tegelijkertijd met warfarine gebruiken. Er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld tussen de inname van terbinafine en de waargenomen veranderingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate of goed gecontroleerde klinische onderzoeken met terbinafine bij zwangere vrouwen. In een observationele, op registers gebaseerde cohortstudie was er geen toename van het risico op ernstige misvormingen of spontane abortussen wanneer terbinafine oraal werd ingenomen tijdens de zwangerschap, maar deze studie is onvoldoende om de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap aan te tonen (zie rubriek 5.1).

Dierstudies hebben geen voortplantingstoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Wegens de beperkte klinische ervaring bij zwangere vrouwen en de lange duur van de behandeling, mogen Terbinafine Teva tabletten alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de potentiële voordelen voor de moeder opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Terbinafine gaat over in de moedermelk en kan zich daar ophopen. Aangezien het niet bekend is of terbinafine bijwerkingen veroorzaakt bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, mogen moeders die borstvoeding geven geen orale behandeling met terbinafine krijgen. Als behandeling nodig is, moet de borstvoeding worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens bij mensen beschikbaar. Onderzoek naar de fertiliteit bij dieren wijst niet op nadelige effecten op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die duizeligheid ervaren als bijwerking, mogen geen voertuigen

besturen en machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn over het algemeen mild tot matig en van voorbijgaande aard. De volgende bijwerkingen werden waargenomen in de klinische studies of tijdens post-marketing ervaring.

De bijwerkingen (Tabel 1) zijn gerangschikt volgens frequentie, waarbij de volgende conventie wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Tabel 1

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Soms:</i>	Anemie
<i>Zeer zelden:</i>	Neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Zeer zelden:</i>	Anafylactoïde reactie (inclusief angio-oedeem), cutane en systemische lupus erythematodes
<i>Niet bekend:</i>	Anafylactische reactie, serumziekte-achtige reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Zeer vaak:</i>	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
<i>Vaak:</i>	Depressie
<i>Soms:</i>	Angst
<i>Niet bekend:</i>	Symptomen van depressie als gevolg van smaakstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Hoofdpijn
<i>Vaak:</i>	Dysgeusie* inclusief ageusie*, duizeligheid
<i>Soms:</i>	Paresthesie, hypo-esthesie
<i>Niet bekend:</i>	Anosmie inclusief permanente anosmie, hyposmie
Oogaandoeningen	
<i>Vaak:</i>	Visuele beperking
<i>Niet bekend:</i>	Wazig zicht, verminderde gezichtsscherpte
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Soms:</i>	Tinnitus
<i>Niet bekend:</i>	Hypoacousis, gehoorverlies
Bloedvataandoeningen	
<i>Niet bekend:</i>	Vasculitis
Maagdarmstelselaandoeningen	

<i>Zeer vaak:</i>	Gastro-intestinale symptomen (abdominale distensie, verminderde eetlust, indigestie, dyspepsie, misselijkheid, buikpijn, diarree)
<i>Niet bekend:</i>	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
<i>Zelden:</i>	Leverfalen, gestegen leverenzymen, geelzucht, cholestase en hepatitis (zie rubriek 4.4).
<i>Zeer zelden:</i>	Ernstige leverinsufficiëntie (sommige met een fatale uitkomst, of die een levertransplantatie vereisten). In de meeste gevallen hadden de patiënten ernstige onderliggende systemische aandoeningen.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Huiduitslag, urticaria
<i>Soms:</i>	Bleekheid van de huid, slijmvliezen of nagelbed (mogelijke tekenen van anemie), lichtgevoeligheidsreacties (bijv. fotodermatose, allergische lichtgevoeligheidsreactie en polymorfe lichtdermatose).
<i>Zeer zelden:</i>	Psoriasiforme erupties of exacerbatie van psoriasis. Ernstige huidreacties [Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), erythema exsudativum multiforme [EEM], toxische huidrupties, erythrodermie, bulleuze dermatitis]
<i>Niet bekend:</i>	Alopecia Geneesmiddelenexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Musculoskeletale reacties (artralgie, myalgie).
<i>Niet bekend:</i>	Rhabdomyolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Vaak:</i>	Vermoeidheid
<i>Soms:</i>	Pyrexie
<i>Niet bekend:</i>	Griepachtige ziekte
Onderzoeken	
<i>Soms:</i>	Gewichtsafname
<i>Niet bekend:</i>	Gestegen creatinefosfokinase in bloed

* Hypogeusie, inclusief ageusie, die gewoonlijk herstelt binnen enkele weken na stopzetting van het geneesmiddel. Geïsoleerde gevallen van langdurige hypogeusie werden gemeld.

**Gewichtsverlies 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie – Postbus 97- 1000 Brussel Madou-Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld (tot maximaal 5 gram), waarbij hoofdpijn, misselijkheid, pijn in de bovenbuik en duizeligheid optraden. De aanbevolen behandeling bij overdosering is het verwijderen van het geneesmiddel, vooral door toediening van geactiveerde kool, en zo nodig het geven van een ondersteunende symptomatische behandeling. Er is geen specifiek tegengif bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik.
ATC-code: D01B A02.

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

Terbinafine verstoort specifiek de biosynthese van sterol in de schimmel in een vroeg stadium. Hierdoor ontstaat een ergosterol tekort en een intracellulaire stapeling van squaleen, waardoor de schimmelcel sterft. De werking van terbinafine berust op remming van squaleenepoxidase in de celmembraan van de schimmel.

Het enzym squaleenepoxidase is niet gekoppeld aan het cytochroom-P450 systeem. Terbinafine heeft geen invloed op het metabolisme van hormonen of andere geneesmiddelen.

Als de tablet oraal wordt ingenomen, concentreert het geneesmiddel zich in de huid in voldoende mate om fungicide werkzaam te zijn.

Pediatrische patiënten

Een evaluatie van de veiligheidservaring met oraal terbinafine bij kinderen, die 314 patiënten insloot die deelnamen aan de UK LAMISIL® Post Marketing Surveillance studie, toonde aan dat het bijwerkingenprofiel bij kinderen vergelijkbaar is met dat waargenomen wordt bij volwassenen. Er waren geen aanwijzingen van nieuwe, ongewone of ernstigere reacties dan deze die waargenomen worden in de volwassen populatie. Omdat de gegevens echter nog beperkt zijn, wordt het gebruik ervan niet aanbevolen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt terbinafine goed geabsorbeerd (> 70%) en de absolute biologische beschikbaarheid van terbinafine uit tabletten als gevolg van de firstpass-metabolisme bedraagt circa 50%. Een enkelvoudige orale dosis van 250 mg terbinafine geeft binnen 1,5 uur na toediening gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 1,30 µg/ml. Plasmaconcentraties vertonen een trifasische daling, met een terminale halfwaardetijd van 16,5 dagen. 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. Van de toename in plasma AUC kan een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 30 uur worden berekend. De biologische beschikbaarheid van terbinafine wordt matig beïnvloed door voedsel (toename van de AUC van minder dan 20%), maar onvoldoende om het nodig te maken de dosering aan te passen.

Distributie

Terbinafine is sterk gebonden aan plasmaproteïnen. 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.

Biotransformatie

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

Eliminatie

Na biotransformatie ontstaan metabolieten zonder fungicide activiteit, die voornamelijk met de urine worden uitgescheiden.

Er zijn geen leeftijdsafhankelijke klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek waargenomen, maar de eliminatiesnelheid kan bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis verlaagd zijn, waardoor er hogere concentraties terbinafine in het bloed aanwezig zijn.

Farmacokinetisch onderzoek met enkelvoudige doseringen bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min) of met een reeds bestaande verminderde leverfunctie heeft aangetoond dat de klaring van terbinafine met ongeveer 50% verlaagd kan zijn.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

De belangrijkste symptomen van een acute overdosering zijn gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid of braken.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij langdurig onderzoek (tot 1 jaar) bij ratten en honden werden geen uitgesproken toxische effecten waargenomen bij orale doses tot maximaal 100 mg/kg per dag. Bij hoge orale doses bleken de lever,

en mogelijk ook de nieren, doelwitorganen te kunnen zijn.

Daarentegen werden bij honden en apen toenames in levergewicht en geactiveerde plasmatrombinetijd (aPTT) gezien. Deze effecten traden bij de dieren op bij doses die resulteerden in een steady-state concentratie van terbinafine in het plasma. Deze plasmaspiegels waren 2 tot 3 keer hoger dan de plasmaspiegels die bij mensen na de minimumdosis tot effecten leidden. Hogere doses werden niet onderzocht.

In een 32-weken durend onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij apen, werden geen refractiele onregelmatigheden waargenomen in de retina bij de hogere doseringen (non-toxisch effect level: 50 mg/kg/dag). Deze onregelmatigheden zijn in verband gebracht met de aanwezigheid van een terbinafine metaboliet in oogweefsel. De onregelmatigheden verdwenen na staken van de behandeling. Ze werden niet in verband gebracht met histologische veranderingen.

In een 4-weken durend onderzoek leidde intraveneuze toediening van terbinafine bij ratten (>30 mg/kg/dag) en apen (75 mg/kg/dag) tot stoornissen van het centrale zenuwstelsel, zoals hypoactiviteit, ataxie en convulsies.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

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

Onderzoek bij jonge dieren

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.

Genotoxiciteit

Een standaard reeks van *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten toonde geen tekens van mutageniciteit of clastogeen potentieel.

Carcinogeen potentieel

Een orale carcinogeniciteitsstudie van twee jaar bij muizen leverde geen neoplastische of andere abnormale bevindingen op die aan de behandeling zouden zijn toe te schrijven, bij gebruik van doseringen van 130 mg/kg/dag (mannetjes) en 156 mg/kg/dag (wijfjes). In een andere orale carcinogeniciteitsstudie over 2 jaar bij ratten werd bij de hoogst mogelijke dosis, 69 mg/kg/dag, bij de mannetjes een toename van het aantal levertumoren vastgesteld. De veranderingen, die verband kunnen houden met proliferatie van de peroxisomen, bleken specifiek bij deze diersoort op te treden, aangezien ze niet werden vastgesteld bij het carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen of tijdens andere studies bij muizen, honden of apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Hypromellose
Colloïdaal gehydrateerd silicium
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/aluminium of wit opake PVC/PVdC/aluminium blisterverpakkingen met 8, 14, 28, 30, 42, 50 (ziekenhuisverpakking) 56 of 98 tabletten. Ook beschikbaar in kalenderverpakkingen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

Transparante PVC/Alu blisterverpakking: BE260373
Opake PVC/PVdC/Alu blisterverpakking: BE260364

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 25 februari 2004
Datum van laatste verlenging : 02 oktober 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de SKP : 01/2024.
Datum van goedkeuring van de SKP: 01/2024.