

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terbinafine Moberg Pharma 98 mg/ml oplossing voor cutaan gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Terbinafinehydrochloride overeenkomend met 98 mg/ml terbinafine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke milliliter oplossing bevat 0,7 g propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor cutaan gebruik

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lichte tot matige schimmelinfecties van de nagels veroorzaakt door dermatofyten en/of andere voor terbinafine-gevoelige schimmels. Terbinafine Moberg Pharma is geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het product is uitsluitend bedoeld voor gebruik op vingernagels en teennagels.

Dosering

Terbinafine Moberg Pharma moet eenmaal daags op alle aangetaste nagels worden aangebracht.

In het algemeen duurt de behandeling voor vingernagels ongeveer 6 maanden en voor teennagels 9 tot 12 maanden.

Een alternatieve behandeling, waaronder orale behandeling, moet worden overwogen in geval van ontoereikende respons aan het einde van de behandelperiode.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Terbinafine Moberg Pharma bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor cutaan gebruik (voor aanbrengen op de nagels).

Verwijder nagellak of andere cosmetische producten van de nagels en de huid rond de nagels voordat u Terbinafine Moberg Pharma aanbrengt.

Breng Terbinafine Moberg Pharma eenmaal daags in een dunne laag aan op het gehele oppervlak van de aangetaste nagels en onder de vrije rand van de nagel met behulp van de punt van de tube. Breng Terbinafine Moberg Pharma niet aan op de direct aangrenzende huid. Wacht ongeveer 5 minuten tot de oplossing volledig is opgedroogd. De behandelde nagels mogen gedurende minstens 8 uur niet worden gewassen of nat worden. Daarom wordt aanbevolen om het product 's avonds voor het naar bed gaan en na het douchen of baden aan te brengen.

Terbinafine Moberg Pharma hoeft niet te worden verwijderd met een oplosmiddel of schuurmiddel

(d.w.z. nagelvijlen).

Breng Terbinafine Moberg Pharma niet aan op het nagelbed als de aangetaste nagel of delen van de aangetaste nagel zijn losgeraakt van het onderliggende nagelbed.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend voor uitwendig gebruik. Contact met de ogen en slijmvliezen moet worden vermeden. In geval van accidenteel contact met de ogen of slijmvliezen grondig spoelen met stromend water.

In geval van predisponerende factoren, zoals diabetes en immuunstoornissen, moet toevoeging van een systemische therapie worden overwogen. Patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes, immuunstoornissen, perifere vaatziekte, verwonde, pijnlijke of ernstig beschadigde nagels, huidaandoeningen zoals psoriasis of een andere chronische huidaandoening, en het gele-nagelsyndroom (oedeem in de onderste ledematen, respiratoire aandoeningen en geelverkleuring van de nagels) moeten medisch advies inwinnen alvorens met behandeling te beginnen.

Terbinafine Moberg Pharma bevat 0,7 g polypropyleenglycol in elke milliliter oplossing.

Pediatrische patiënten

Terbinafine Moberg Pharma mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege het gebrek aan klinische ervaring in deze leeftijdsgroep

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Terbinafine Moberg Pharma vanwege een zeer lage systemische absorptie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nadelige effecten tijdens de zwangerschap worden niet verwacht, aangezien de systemische blootstelling aan terbinafine verwaarloosbaar is. Het gebruik van Terbinafine Moberg Pharma kan zo nodig tijdens de zwangerschap worden overwogen.

In een in Denemarken uitgevoerd vergelijkingsonderzoek met 'propensity score matching', waarin 4065 aan terbinafine blootgestelde zwangerschappen evenals 40.650 niet-blootgestelde zwangerschappen waren opgenomen, werden geen significante verschillen vastgesteld wat betreft het risico van ernstige misvormingen of spontane abortus tussen aan oraal terbinafine blootgestelde zwangerschappen, aan topicaal terbinafine blootgestelde zwangerschappen, en niet-blootgestelde zwangerschappen.

Borstvoeding

Terbinafine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Na topicaal gebruik wordt uitsluitend lage systemische blootstelling verwacht.

Terbinafine dient alleen te worden gebruikt bij een vrouw die borstvoeding geeft als het verwachte resultaat het risico voor de zuigeling rechtvaardigt.

Bovendien mogen zuigelingen niet in contact komen met een behandeld gebied.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten van terbinafine op de vruchtbaarheid waargenomen bij dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

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

Terbinafine Moberg Pharma heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gemeld bij meer dan 1% van de proefpersonen in twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken waren nagelverkleuring, onycholyse, onychomadesis, paronychia, contactdermatitis en erytheem.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem-/orgaanklassen en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: 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: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Nagelverkleuring, Onycholyse, Onychomadesis, Paronychia, Contactdermatitis, Erytheem
	Soms*	Huidirritatie, Dermatitis, Nagelaandoening, Pruritus

*Soms voorkomende bijwerkingen, betroffen de behandelde nagels of de direct aangrenzende huid. Deze reacties kwamen overeen met de vaak voorkomende bijwerkingen opgenomen in de tabel of kunnen worden beschreven als huidirritatie, dermatitis of nagelaandoeningen.

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Vanwege de wijze van toediening is overdosering zeer onwaarschijnlijk. Er worden geen systemische tekenen van overdosering verwacht na aanbrengen van Terbinafine Moberg Pharma vanwege de lage systemische absorptie van topicaal terbinafine. In geval van accidentele orale inname moeten zo nodig passende symptomatische maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige antimycotica voor topicaal gebruik; ATC-code: D01AE15.

Terbinafine, een allylamine, is een antimycoticum met een breed werkingsspectrum bij schimmelinfecties veroorzaakt door dermatofyten als *Trichophyton* (bijv. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* en *Epidermophyton floccosum*. In lage concentraties is terbinafine fungicide tegen dermatofyten en schimmels. De werking tegen gisten is fungicide (bijv. *Pityrosporum orbiculare* of *Malassezia furfur*) of fungistatisch, afhankelijk van de soort.

Terbinafine interfereert specifiek met een vroege stap in de biosynthese van schimmelsterolen. Dit leidt tot een tekort aan ergosterol en tot intracellulaire stapeling van squaleen, resulterend in celdood van de schimmel. Terbinafine remt squaleenepoxidase in de celmembraan van de schimmel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal kregen 953 proefpersonen Terbinafine Moberg Pharma in het klinische ontwikkelingsprogramma binnen zeven onderzoeken.

De veiligheid en werkzaamheid werden onderzocht in twee gerandomiseerde, gecontroleerde, multicentrische, internationale fase III-onderzoeken bij patiënten met onychomycose van de teennagels. Terbinafine Moberg Pharma bleek superieur te zijn aan het vehiculum (onderzoek MOB015B-IV).

Onderzoek MOB015B-III omvatte 452 proefpersonen in de leeftijd van 19 tot 76 jaar (gemiddeld 56,3) en vergeleek Terbinafine Moberg Pharma met een commercieel verkrijgbare formulering van ciclopirox 8% nagellak (respectievelijk N = 296 en 156). Onderzoek MOB015B-IV omvatte 365 proefpersonen in de leeftijd van 12 tot 74 jaar (gemiddeld 55,0) en vergeleek Terbinafine Moberg Pharma met zijn vehiculum (respectievelijk N = 246 en 119).

Alle behandelingen werden dagelijks aangebracht gedurende 48 weken op alle aangetaste nagels. De proefpersonen werden aan het eind van de behandeling nog eens 4 weken gevolgd waarna de definitieve werkzaamheidsbeoordelingen werden uitgevoerd in week 52. Alle werkzaamheidsbeoordelingen werden uitgevoerd op de doelnagel van de grote teen. De resultaten van de belangrijkste eindpunten na 52 weken staan vermeld in onderstaande tabel, waaruit klinisch voordeel blijkt.

Tabel 2: Gepoolde analyse van onderzoek MOB015B-III en MOB015B-IV: Resultaten aan het eind van het onderzoek (week 52)

	Onderzoek MOB015B-III		Onderzoek MOB015B-IV		Gepoolde gegevens
Eindpunten	Terbinafine Moberg Pharma n = 296	Ciclopirox n = 156	Terbinafine Moberg Pharma n = 246	Vehiculum n = 119	Terbinafine Moberg Pharma n = 542
Volledige genezing [1]	6 (2,0%)	2 (1,3%)	11 (4,5%)	0 (0,0%)	17 (3,1%)
Mycologische genezing [2]	238 (80,4%)	64 (41,0%)	172 (69,9%)	33 (27,7%)	410 (75,6%)
Behandelingssucces [3]	57 (19,3%)	25 (16,0%)	38 (15,4%)	5 (4,2%)	95 (17,5%)

-
- [1] Volledige genezing van doelteennagel, conversie naar negatieve schimmelkweek van dermatofyten, negatieve directe KOH-microscopie (kaliumhydroxide) en 0% klinische ziekte van de doelteennagel.
- [2] Mycologische genezing; conversie naar negatieve dermatofytenkweek en negatieve directe KOH-microscopie.
- [3] Behandelingssucces wordt gedefinieerd als klinische ziekte beoordeeld als 'volledig schoon' (0%) of 'vrijwel schoon' (minder dan of gelijk aan 10%) en mycologische genezing.
- n = Aantal proefpersonen
-

In week 12 werd mycologische genezing aangetoond bij 42,8% van de proefpersonen in de groep met Terbinafine Moberg Pharma, toenemend tot 75,6% in week 52.

In de twee fase III-onderzoeken werden 542 proefpersonen behandeld met Terbinafine Moberg Pharma gedurende 48 weken gevolgd door nog eens 4 weken follow-up. 100 proefpersonen (18,5%) meldden aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen; er deden zich geen aan de behandeling -gerelateerde ernstige bijwerkingen voor (zie rubriek 4.8 voor bijwerkingen).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Terbinafine Moberg Pharma bij pediatrische patiënten met onychomycose zijn niet vastgesteld.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Terbinafine Moberg Pharma in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten wat betreft de behandeling van onychomycose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Ouderen

In totaal werden 134 proefpersonen van ≥ 65 jaar opgenomen in de twee centrale onderzoeken en behandeld met Terbinafine Moberg Pharma met toepassing van hetzelfde behandelregime. Er waren geen globale verschillen wat betreft de werkzaamheid van de behandeling in de leeftijdsgroep van ≥ 65 jaar vergeleken met de leeftijdsgroep jonger dan 65 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De systemische absorptie van topicaal terbinafine is diverse grootteorden lager dan voor oraal toegediend terbinafine. De systemische blootstelling aan terbinafine is beoordeeld in een fase I-onderzoek naar systemische absorptie onder maximale gebruiksomstandigheden bij proefpersonen met onychomycose. In dit onderzoek werden alle teennagels behandeld met Terbinafine Moberg Pharma eenmaal daags gedurende 28 dagen. Bij alle proefpersonen werd blootstelling aangetoond met een gemiddelde C_{max} op dag 28 van 718 pg/ml (mediaan 733 pg/ml). De gemiddelde plasmaconcentratie van terbinafine na 4 weken behandeling was ongeveer 2000 keer lager dan het gemiddelde plasmaniveau (1,39 $\mu\text{g/ml}$) waargenomen na orale toediening van 250 mg terbinafine eenmaal daags gedurende 28 dagen. Daarom wordt de systemische biologische beschikbaarheid van terbinafine door topicale applicatie van Terbinafine Moberg Pharma als verwaarloosbaar beschouwd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Terbinafine aangebracht op de huid van ratten en minivarkens induceerde minimaal erytheem en/of oedeem bij enkele van de dieren. Dezelfde bevindingen werden waargenomen bij enkele onbehandelde dieren. Bij toenemende terbinafineconcentratie nam de incidentie echter toe en werden de effecten meer uitgesproken. Bij 10% terbinafine (dezelfde concentratie als in het product) werden in zeer zeldzame gevallen matig oedeem en matig tot ernstig erytheem waargenomen bij ratten maar niet bij minivarkens.

Er werden geen aanwijzingen gevonden voor mutageen of clastogeen potentieel in een standaardbatterij van in-vitro- en in-vivo-genotoxiciteitstests.

In onderzoeken met ratten of konijnen werden geen negatieve effecten vastgesteld op de vruchtbaarheid of andere reproductieparameters.

Topicale toediening van Terbinafine Moberg Pharma resulteert in zeer lage systemische blootstelling. Het risico van systemische toxiciteit is daardoor minimaal.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E 1520)
Ureum
Melkzuur
Dinatriumedetaat (EDTA)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kunststof buizen (polyethyleen of polyethyleen gelamineerd met aluminium of hogedichtheid-/lagedichtheidpolyethyleen) met een siliconen puntapplicator en afgesloten met een polypropyleen dop. Verpakkingsgrootten: 5 ml (gelamineerde polyethyleen), 5 of 10 ml (polyethyleen). Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Moberg Pharma AB
Gustavslundsvägen 42
167 51 Bromma
Zweden

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

Polyethyleen: BE662329
Laminaat van polyethyleen: BE662330

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/03/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2024.