

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terbinafine Mylan 250 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat terbinafine hydrochloride, overeenkomend met 250 mg terbinafine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten met 'TF' breukstreep '250' aan de ene zijde en 'G' aan de andere zijde.

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Tinea capitis;
- Behandeling van schimmelinfecties van de huid zoals tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis wanneer de plaats, ernst of uitbreiding van de infectie orale therapie rechtvaardigen;
- Onychomycosis, veroorzaakt door dermatofyten (zie rubriek 5.1).

N.B.: Oraal toegediende terbinafine tabletten zijn niet effectief tegen Pityriasis versicolor of vaginale candidiasis.

Men dient rekening te houden met de nationale richtlijnen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van antimycotische middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Eénmaal daags 250 mg.

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

Huidinfecties:

Als richtlijn geldt:

- Tinea pedis (interdigitaal, plantair/moccasin type) 2-6 weken,
- Tinea corporis of tinea cruris 2-4 weken.

Het kan tot enkele weken na de mycologische genezing duren voordat de klachten en tekenen van de infectie volledig zijn verdwenen.

Infecties van haar en hoofdhuid:

Als richtlijn geldt:

- Tinea capitis 4 weken

Tinea capitis treedt hoofdzakelijk bij kinderen op.

Onychomycosis:

De duur van de behandeling bedraagt meestal 6 tot 12 weken.

Onychomycosis van de vingernagels:

Voor onychomycosis van de vingernagels zal 6 weken in vrijwel alle gevallen voldoende zijn.

Onychomycosis van de teennagels:

Voor onychomycosis van de teennagels zal 12 weken in vrijwel alle gevallen voldoende zijn. Bij sommige patiënten met slechte nagelgroei kan het nodig zijn 6 maanden of langer te behandelen.

Het optimale klinische effect bij schimmelinfecties van de nagels wordt pas enkele maanden na mycologische genezing en de beëindiging van de therapie bereikt. Dit is afhankelijk van de tijd die de gezonde nagel nodig heeft om te groeien.

Aanvullende informatie bij bijzondere patiëntgroepen

Leverinsufficiëntie

Terbinafine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een chronische of actieve leverziekte (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

Het gebruik van terbinafine is niet adequaat onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie en wordt daarom niet aanbevolen bij deze populatie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen

Er is geen bewijs dat oudere patiënten (van 65 jaar en ouder) een andere dosering nodig zouden hebben dan jongere patiënten. Men dient bij het voorschrijven echter rekening te houden dat bij oudere patiënten de mogelijkheid van een preëxistente verminderde lever- of nierfunctie aanwezig is (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

Het is gebleken dat bij kinderen vanaf 2 jaar terbinafine tabletten goed geaccepteerd werden.

Gewicht 15 – 20 kg 62,5 mg per dag (er moet een alternatief product worden gebruikt)

Gewicht 20 – 40 kg 125 mg (een halve tablet van 250 mg) per dag

Gewicht > 40 kg 250 mg (één tablet van 250 mg) per dag

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over de behandeling van kinderen jonger dan 2 jaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen te worden ingenomen met water. De tabletten dienen bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen op een lege maag of na een maaltijd. De biologische beschikbaarheid van terbinafine wordt niet beïnvloedt door de inname van voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

Terbinafine tabletten worden niet aanbevolen bij patiënten met een chronische of actieve leverziekte.

Farmacokinetische studies met een éénmalige dosis bij patiënten met bestaande leverziekte hebben laten zien dat de klaring van terbinafine met ongeveer 50% verminderd kan zijn.

Voordat terbinafine tabletten voorgeschreven worden, dient een leverfunctie test te worden gedaan. Hepatotoxiciteit kan optreden bij patiënten met of zonder al bestaande leverziekte, daarom wordt periodieke controle (na 4 tot 6 weken behandeling) van de leverfunctie aanbevolen. Terbinafine moet direct worden gestaakt wanneer de leverfunctie verslechtert. Er werden zelden gevallen van ernstig leverfalen (soms met een fatale afloop of noodzaak tot levertransplantatie) gemeld bij patiënten behandeld met terbinafine tabletten. In de meeste gevallen van leverfalen hadden de patiënten ernstige onderliggende systemische aandoeningen en was een causaal verband met het gebruik van terbinafine tabletten niet zeker (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Het dient patiënten duidelijk gemaakt te worden dat zij direct alle symptomen melden die wijzen op een verminderde leverfunctie, zoals een onverklaarbare aanhoudende misselijkheid, verminderde eetlust, vermoeidheid, braken, buikpijn, geelzucht, donker gekleurde urine of bleek gekleurde ontlasting. Patiënten met dergelijke symptomen moeten de inname van orale terbinafine staken en de leverfunctie van de patiënt moet direct worden beoordeeld (zie rubriek 4.8).

Nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring van minder dan 50 ml/min of serumcreatinine van meer dan 300 µmol/l) is het gebruik van terbinafine tabletten niet adequaat onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Dermatologische effecten

Ernstige huidreacties (bijv. Stevens-Johnsonsyndroom, toxisch epidermale necrolyse, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen [DRESS]) zijn zeer zelden

gemeld bij patiënten die terbinafine tabletten gebruikten. Als progressieve huiduitslag optreedt, dient de behandeling met terbinafine gestopt te worden.

Patiënten dienen te worden geadviseerd de behandeling onmiddellijk te staken en naar de arts te gaan indien de volgende symptomen optreden: hoge koorts of keelpijn, pruritus, uitgebreide huidaandoeningen of huidstoornissen waarbij de mucosa betrokken is (zie rubriek 4.8).

Terbinafine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een reeds bestaande psoriasis of lupus erythematosus, aangezien er post-marketing meldingen zijn van het optreden of verslechtering van psoriasis of cutane/systemische lupus erythematosus.

Hematologische effecten

Zeer zeldzame gevallen van bloedbeeld afwijkingen (neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie) zijn gemeld bij patiënten die met terbinafine tabletten behandeld werden. De oorzaak van deze afwijkingen die optreden bij patiënten behandeld met terbinafine dient geëvalueerd te worden en een aanpassing van het medicatieregime dient overwogen te worden, waaronder het staken van de behandeling met terbinafine tabletten.

Nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring van minder dan 50 ml/min of serumcreatinine van meer dan 300 µmol/l) is het gebruik van terbinafine tabletten niet adequaat onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Interacties

In vitro en *in vivo* onderzoeken hebben aangetoond dat terbinafine het metabolisme van CYP2D6 remt (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Hulpstoffen

Terbinafine Mylan 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 de terbinafine dienovereenkomstig aan te passen.

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

- Cimetidine vermindert de klaring van terbinafine met 33%.
- Fluconazol verhoogt de C_{max} en AUC van terbinafine met 52% en 69% respectievelijk, als gevolg van remming van zowel CYP2C9 als ook CYP 3A4 enzymen. Een zelfde verhoging van de blootstelling kan optreden wanneer andere

geneesmiddelen die zowel CYP2C9 als CYP3A4 remmen gelijktijdig worden toegediend met terbinafine, zoals ketoconazol en amiodaron.

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

- Rifampicine verhoogt de klaring van terbinafine met 100%.

Effecten van terbinafine op andere geneesmiddelen

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

- Cafeïne: Terbinafine kan de klaring van intraveneus toegediend cafeïne met 19% verminderen.
- Middelen die voornamelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd worden: In vitro en in vivo onderzoek heeft aangetoond dat terbinafine het door CYP2D6 gemedieerde metabolisme remt. Deze bevinding kan klinisch relevant zijn voor patiënten die middelen krijgen die vooral door dit enzym worden gemetaboliseerd, zoals bepaalde middelen uit de volgende geneesmiddelengroepen: tricyclische antidepressiva (TCA's), β -blokkers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), anti-arrhythmica (waaronder klasse 1A, 1B en 1C) en monoamineoxidase remmers (MAO-I's) van het type B, vooral als ze ook een nauwe therapeutische breedte hebben.
- Terbinafine vermindert de klaring van desipramine met 82%.

In onderzoeken met gezonde vrijwilligers die werden gekenmerkt door extensieve omzetters van dextrometorfan (antitussivum en CYP2D6 probe substraat), verhoogde terbinafine de dextrometorfan/dextrorfan metabolisme ratio in de urine gemiddeld met 16 tot 97 keer. Derhalve kan terbinafine extensieve CYP2D6 omzetters veranderen in slechte omzetters.

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

- Terbinafine verhoogt de klaring van ciclosporine met 15%.

Zeldzame gevallen van veranderingen in INR en/of protrombinetijd zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig terbinafine en warfarine kregen.

Informatie over andere geneesmiddelen die bij gelijktijdig gebruik met terbinafine niet resulteert, of resulteert in een verwaarloosbare, interactie

Volgens onderzoek dat *in vitro* en bij gezonde proefpersonen plaatsvond, remt of stimuleert terbinafine de klaring van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via het cytochroom-P450-systeem (zoals terfenadine, triazolam, tolbutamide en orale anticonceptiva) slechts in verwaarloosbare mate. Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via CYP2D6 vormen hierop een uitzondering (zie hierboven).

Terbinafine beïnvloedt de klaring van antipyrine of digoxine niet.

Er was geen effect van terbinafine op de farmacokinetiek van fluconazol. Daarnaast was er geen klinisch relevante interactie tussen terbinafine en de potentiële comedities co-trimoxazol (trimethoprim en sulfamethoxazol), zidovudine of theofilline.

Er zijn enkele gevallen van menstruatiestoornissen (zoals onregelmatige cyclus, doorbraakbloedingen, tussentijds bloedverlies, amenorroe) gemeld bij patiënten die tegelijk terbinafine tabletten en orale anticonceptiva gebruikten, hoewel de incidentie van deze stoornissen binnen de achtergrondincidentie valt van patiënten die alleen orale anticonceptiva gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Foetotoxiciteits- en vruchtbaarheidsstudies in dieren duiden niet op bijwerkingen. Er bestaan onvoldoende gegevens over het gebruik van terbinafine bij zwangere vrouwen; daarom zou terbinafine niet mogen worden toegediend tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische conditie van de vrouw behandeling met orale terbinafine vereist en de mogelijke voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Terbinafine wordt uitgescheiden in de moedermelk en mag daarom niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Foetotoxiciteits- en vruchtbaarheidsstudies in dieren suggereren geen bijwerkingen (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 als bijwerking ervaren dienen het besturen van voertuigen of gebruiken van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn opgetreden bij ongeveer 10% van de patiënten die deelnamen aan klinisch onderzoek. De bijwerkingen zijn over het algemeen van voorbijgaande aard. De meest voorkomende bijwerkingen zijn bijwerkingen op het maagdarmkanaal (5%).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken of gedurende de post-marketing periode.

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruikmakend van de volgende indeling: 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Anemie.
Zelden: Neutropenie, trombocytopenie.
Zeer zelden: Agranulocytose, pancytopenie (zie rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische reacties, serumziekte-achtige reactie.

Zeer zelden: Anafylactoïde reacties, angio-oedeem, manifestatie of verergering van cutane en systemische Lupus erythematosus.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Verminderde eetlust.

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie.

Soms: Angst.

Zeer zelden: Symptomen van depressie secundair aan dysgeusie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Vaak: Malaise, dysgeusie, waaronder ageusie**, duizeligheid.

Soms: Paresthesie, hyppo-esthesie.

Niet bekend:* Anosomie, inclusief permanent anosmie, hyposmie.

Oogaandoeningen

Vaak: Verminderd zicht.

Niet bekend:* Wazig zien, verminderde gezichtsscherpte.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Tinnitus.

Niet bekend:* Hypoacusis, slechter horen.

Bloedvataandoeningen:

Niet bekend:* Vasculitis.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Opgeblazen gevoel in de buik, dyspepsie, nausea, abdominale pijn of diarree.

Niet bekend:* Pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Leverfalen, hepatitis, geelzucht, verhoging van leverenzymen, hepatobiliaire dysfunctie, vooral in de vorm van cholestase en in zeldzame gevallen leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden: Leverfalen, gevolgd door levertransplantatie of overlijden. In de meeste gevallen hadden de patiënten ernstige onderliggende aandoeningen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Uitslag, urticaria.

Soms: Fotosensitiviteit (zoals fotodermatitis, allergische fotosensitiviteit en polymorfe licht huidrupties).

Zelden: Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse. Indien progressieve huiduitslag optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt.

Zeer zelden: Erythema multiforme, acute gegeneraliseerde exanthemteuse pustulosis (AGEP), toxische huiduitslag, exfoliatieve dermatitis, bulleuze dermatitis, psoriasis-achtige uitslag of verergering van psoriasis, alopecia.

*Niet bekend**: Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) .

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: Arthralgie, myalgie . Deze kunnen optreden als onderdeel van een overgevoeligheidsreactie in samenhang met allergische huidreacties.

*Niet bekend**: Rabdomyolyse.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: Onregelmatige menstruatie en doorbraakbloedingen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Vermoeidheid

Soms: Koorts

*Niet bekend**: Griepachtige verschijnselen.

Onderzoeken

Soms: Gewichtsafname***

*Niet bekend**: Creatinine fosfokinases verhoogd

* De volgende bijwerkingen zijn afgeleid uit post-marketing ervaring terbinafine via spontane meldingen en gevallen beschreven in de literatuur. Omdat deze reacties vrijwillig zijn gemeld uit een populatie van onbekende grootte, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting van de frequentie te maken. Daarom zijn deze gecategoriseerd als niet bekend.

** Dysgeusie waaronder ageusie, dit herstelt meestal binnen enkele weken na het beëindigen van de behandeling. Geïsoleerde gevallen van landurige hypogeusie zijn gemeld.

*** Gewichtsverlies 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld. Na inname van hoeveelheden terbinafine tot 5 g traden hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en duizeligheid op. Herstel was volledig.

Behandeling

Absorptie kan worden voorkomen door het opwekken van braken of maagspoelen, gevolgd door de toediening van geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans). Zo nodig, ondersteunende symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Dermatologica; antischimmelmiddelen voor systemisch gebruik, ATC code: D01 BA02.

Werkingsmechanisme

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.

Farmacodynamische effect

Terbinafine is een allylamine dat een breed werkingsspectrum heeft tegen schimmelpathogenen van de huid, het haar en de nagels, waaronder dermatofyten zoals *Trichophyton* (o.a. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum* (zoals *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* en gisten van de geslachten *Candida* (bijvoorbeeld *C. albicans*) en *Malassezia*. Bij lage concentraties heeft terbinafine een fungicide werking tegen dermatofyten, schimmels en bepaalde dimorfe fungi. De activiteit tegen gisten is fungicide (*Malassezia furfur* [oude naam: *Pityrosporum orbiculare*]) of fungistatisch afhankelijk van de soort.

Bij orale toediening hoopt het geneesmiddel zich op in de huid, haren en nagels in voldoende mate om fungicide werkzaam te zijn. 15 tot 20 dagen na het staken van de behandeling is het geneesmiddel nog steeds aanwezig.

Terbinafine wordt gebruikt bij de behandeling van schimmelinfecties van de huid en nagels, wat veroorzaakt wordt door *Trichophyton* (bijv. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* en *Epidermophyton floccosum*. Terbinafine is onvoldoende werkzaam tegen de meeste gisten van de *Candida* soorten en *Malassezia*.

Terbinafine tabletten hebben, in tegenstelling tot lokaal toegediende terbinafine-behandelingen, geen effect op de behandeling van Pityriasis (Tinea) versicolor.

Het enzym squaleenepoxidase heeft geen relatie met het cytochroom P450-systeem.

Klinische studies

Onychomycose

De effectiviteit van terbinafine tabletten bij de behandeling van onychomycose wordt geïllustreerd door de respons van patiënten met een teennagel- en/of vingernagelinfectie die deelnamen aan drie Amerikaans/Canadese placebo-gecontroleerde klinische studies (SFD301, SF5 en SF1508).

Resultaten van de eerste teennagelstudie, beoordeeld in week 48 (12 weken behandeling met 36 weken follow-up na voltooiing van de therapie), toonde mycologische genezing, gedefinieerd als zowel het optreden van negatief KOH-onderzoek als een negatieve kweek, bij 70% van de patiënten. Negenenvijftig procent van de patiënten ondervond een effectieve behandeling (mycologische genezing plus 0% nagel betrokkenheid of > 5mm nieuwe onaangetast nagelgroei), bij 38% van de patiënten werd mycologische genezing plus klinische genezing aangetoond (0% nagel betrokkenheid).

In een tweede teennagelstudie van dermatofytische onychomycose, waarin niet-dermatofyten ook werden gekweekt, werd een vergelijkbare effectiviteit tegen dermatofyten aangetoond. De pathogene rol van de niet-dermatofyten, gekweekt in aanwezigheid van dermatofytische onychomycose, is niet vastgesteld. De klinische significantie van dit verband is onbekend.

Resultaten van de vingernagel studie, beoordeeld in week 24 (6 weken behandeling met 18 weken follow-up na voltooiing van de therapie), toonde mycologische genezing bij 79 % van de patiënten, effectieve behandeling bij 75% van de patiënten en mycologische plus klinische genezing bij 59% van de patiënten.

De gemiddelde behandelingstijd tot succes voor onychomycose was ongeveer 10 maanden bij de eerste teennagelstudie en 4 maanden voor de vingernagelstudie. In de eerste teennagelstudie was de klinische terugval bij patiënten ten minste zes maanden na het bereiken van klinische genezing en ten minste een jaar na het voltooiën van de terbinafine behandeling ongeveer 15%.

Schimmelinfecties van de huid (tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis) en gistinfecties van de huid, veroorzaakt door Candida soorten (bv Candida albicans) waar de orale therapie over het algemeen passend wordt geacht als gevolg van de lokalisatie, de ernst en de omvang van de besmetting.

Tinea corporis, tinea cruris

Drie gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische studies, 5OR (4 weken durende studie), 6-7OR (4 weken durende studie) en 11-21OR (6 weken durende studie), evalueerde de effectiviteit en veiligheid van terbinafine tabletten bij de behandeling van Tinea corporis en cruris.

Twee dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies (5OR, 6-7OR) evalueerde de effectiviteit van tweemaal daags 125 mg terbinafine bij patiënten met Tinea corporis/cruris. De studies includeerden een totaal van 43 patiënten die werden gerandomiseerd naar terbinafine en 45 naar placebo. Er was geen significant verschil in termen van demografische en anamnestic gegevens binnen groepen. Effectiviteit, aangetoond door negatieve mycologie testen en een vermindering van de klinische symptomen, werd geëvalueerd na 4 weken en bij het follow-up onderzoek. Als mycologie testen werden directe microscopie (aanwezigheid van schimmelmycelium in de onbehandelde groep) en kweken van mycelium van de onbehandelde groep (aanwezigheid van schimmelgroei) gebruikt. In beide studies werd een minimale effectiviteit aangetoond bij patiënten die werden behandeld met placebo, vergeleken met de effectiviteit van oraal toegediende terbinafine aan het eind van de behandeling en bij de follow up. In de 5OR studie werd een mycologische genezing en een vermindering van klinische symptomen bij respectievelijk 73% en 54% bereikt, bij de patiënten die tweemaal daags terbinafine 125 mg kregen en bij respectievelijk 89% en 62% tijdens de follow-up, vergeleken met 0% bij met placebo behandelde patiënten.

In de studie 6-7OR werd bij respectievelijk 97% en 89% van de patiënten die tweemaal daags 125 mg terbinafine kregen een mycologische genezing en een vermindering van klinische symptomen bereikt aan het einde van de behandeling, vergeleken met respectievelijk 29% en 12%, bij met placebo behandelde patiënten. Bij follow-up werd een mycologische genezing en een vermindering van de klinische symptomatologie bereikt bij respectievelijk 97% en 91% van de patiënten behandeld met tweemaal daags 125 mg terbinafine, vergeleken met 37% en 21% van de met placebo behandelde patiënten.

De derde studie (11-21OR), een 6 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie, vergeleek de effectiviteit en veiligheid van tweemaal daags 125 mg terbinafine met tweemaal daags 250 mg griseofulvine. Er werden 126 patiënten geïncludeerd in elke groep voor de effectiviteitsanalyse. Deze studie toonde voor tweemaal daags 125 mg terbinafine een hoge mate van mycologische genezing (respectievelijk 97% en 100% van de patiënten aan het einde van de behandeling en bij follow-up, vergeleken met respectievelijk 90% en 94% van de patiënten die griseofulvine gebruikten) en een significant grotere afname van de verschijnselen en symptomen bij de terbinafine behandelde studiegroep aan het eind van de behandeling (93%) en bij follow-up (94%), vergeleken met het referentieproduct (respectievelijk 86 en 87%).

Tinea pedis

Twee dubbelblinde, gecontroleerde studies vergeleken tweemaal daags 125 mg terbinafine met placebo (39-40OR) en met tweemaal daags 250 mg griseofulvine (20OR) bij de behandeling van *Tinea pedis*. In beide studies zaten patiënten met chronische, terugkerende aandoening. In studie 39-40OR meldde 65% van de patiënten op terbinafine mycologische genezing bij de follow-up, terwijl geen van de met placebo behandelde patiënten reageerden. In studie 20OR werd aangetoond dat terbinafine zeer effectief is, met genezing bij 88% van de patiënten bij de follow-up na 6 weken therapie, vergeleken met 45% van de patiënten op griseofulvine. Na 10 maanden rapporteerde 94% van deze patiënten te zijn genezen, vergeleken met 30% op griseofulvine in dezelfde patiëntenpopulatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt terbinafine goed geabsorbeerd (>70%). Een enkelvoudige dosis van 250 mg terbinafine resulteert in gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 1,3 µg/ml binnen 1,5 uur na toediening. Bij steady-state (in 70% van de gevallen wordt steady state bereikt na ongeveer 28 dagen) was, in vergelijking met een enkele dosis, de piekconcentratie van terbinafine gemiddeld 25% hoger en de plasma AUC een factor 2,3 toegenomen. 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 wordt in sterke mate gebonden aan plasmaproteïnen (99%). Terbinafine dringt snel door de dermis heen en concentreert zich in het lipofiele stratum corneum. Terbinafine wordt ook in het sebum uitgescheiden, waardoor hoge concentraties worden bereikt in haarfollikels en in huddelen die rijk zijn aan haar en sebum. Tevens is aangetoond dat terbinafine al in de eerste weken van de behandeling in de nagels doordringt.

Biotransformatie

In vitro is aangetoond dat terbinafine gemetaboliseerd wordt door tenminste 7 CYP-iso-enzymen, waarvan de iso-enzymen CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 en CYP2C19 het meest bijdragen. *In vivo* wordt terbinafine snel en uitgebreid gemetaboliseerd tot metabolieten die geen antischimmelwerking bezitten.

Eliminatie

De biotransformatie levert metabolieten op die geen antischimmel activiteit vertonen en voornamelijk via de urine worden uitgescheiden. Meervoudige doses, gevolgd door

uitgebreide bloedafname onthulde een trifasische eliminatie met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 16,5 dagen.

Biologische beschikbaarheid

De absolute biologische beschikbaarheid van terbinafine uit terbinafine tabletten, als gevolg van first-pass metabolisme, bedraagt ongeveer 50%.

Andere speciale patiëntengroepen

De farmacokinetische eigenschappen van terbinafine bij steady-state plasma concentraties lijken niet afhankelijk te zijn van de leeftijd van de patiënt. De eliminatiesnelheid bij patiënten met een slechte lever- of nierwerking kan verminderd zijn, wat tot hogere plasmaspiegels kan leiden (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Farmacokinetisch onderzoek met enkelvoudige doseringen bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min) of met een reeds bestaande matige tot ernstige verminderde leverfunctie heeft aangetoond dat de klaring van terbinafine met ongeveer 50% verlaagd kan zijn (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in het preklinisch onderzoek werden alleen gezien wanneer de blootstelling dusdanig ver boven de maximale humane blootstelling lag dat deze weinig relevant voor het klinisch gebruik zijn.

In lange termijn onderzoeken (tot 1 jaar) bij ratten en honden werden bij geen van beide diersoorten duidelijke toxische effecten waargenomen bij orale doseringen tot ca. 100 mg/kg per dag. Bij hoge orale doseringen werden de lever en mogelijk ook de nieren geïdentificeerd als mogelijke doelorganen.

In een twee jaar durende orale carcinogeniteit studie bij muizen werden geen neoplastische of andere abnormale bevindingen waargenomen die toegekend kunnen worden aan de behandeling gedaan met doseringen tot 130 (mannetjes) en 156 (vrouwtjes) mg/kg per dag. In een twee jaar durende orale carcinogeniteit studie bij ratten werd een verhoogde incidentie van lever tumoren waargenomen bij mannetjes met de hoogste dosering van 69 mg/kg per dag, waarbij de systemische blootstelling gelijk was aan de klinische blootstelling. Het mechanisme van de tumorontwikkeling is niet vastgesteld. De klinische relevantie is niet bekend. Veranderingen die in verband gebracht kunnen worden met peroxisoom proliferatie bleken soort specifiek te zijn aangezien ze niet zijn waargenomen bij de carcinogeniteit studie bij muizen, honden of apen.

Tijdens studies met hoge doseringen bij apen werden refractiele afwijkingen in de retina waargenomen bij hogere doseringen (niet-toxisch effect level 50 mg/kg). Deze afwijkingen werden in verband gebracht met de aanwezigheid van een terbinafine metaboliet in oogweefsel en verdwenen na staken van het geneesmiddel. Ze werden niet geassocieerd met histologische veranderingen.

Een standaard reeks van *in vitro* and *in vivo* genotoxiciteit onderzoeken lieten geen teken van mutageen of clastageen potentieel zien.

Er werden geen bijwerkingen op vruchtbaarheid of andere reproductieve parameters waargenomen in onderzoeken bij ratten of konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdaal siliciumdioxide
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Povidon K29-32
Talk

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

PVC/Al folie blisters, verpakt in een kartonnen verpakking met 6, 7, 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90 en 98 tabletten en 100, 250 en 500 tabletten (EAV).

HDPE-tabletten containers met PP dop met 6, 7, 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 en 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

RVG 28796

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juli 2004

Datum van laatste verlening: 29 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1: 12 april 2019

Oude versie