

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terbinafine 250 mg Focus, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 250 mg terbinafine (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Langwerpige, witte tabletten aan beide zijden voorzien van een breukstreep.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Terbinafine is aangewezen voor de behandeling van de volgende schimmelinfecties van de huid en de nagels:

- Behandeling van *tinea corporis*, *tinea cruris* en *tinea pedis*, wanneer orale therapie geschikt geacht wordt afhankelijk van de plaats, ernst en uitbreiding van de infectie.
- Behandeling van onychomycose veroorzaakt door dermatofyten.

In tegenstelling tot de lokale toepassing van Terbinafine, is Terbinafine Focus na orale toediening niet effectief tegen pityriasis versicolor.

Men dient rekening te houden met het officiële plaatselijke voorschriften m.b.t. microbiële weerstand en het juiste gebruik en voorschrift van antischimmelmiddelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Volwassenen: 250 mg (1 tablet) eenmaal daags.

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

##### Huidinfecties

Als richtlijn voor de behandelingsduur van *tinea pedis*, *tinea corporis* en *tinea cruris* geldt 2-4 weken. Voor *tinea pedis* (interdigitaal, plantair/mocassin type): aanbevolen behandelingsduur tot 6 weken.

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

##### Onychomycose

Voor de meeste patiënten is de behandeling 6 tot 12 weken.

#### *Onychomycose van vingernagels*

Voor de behandeling van infecties van de vingernagels is zes weken in vrijwel alle gevallen voldoende.

#### *Onychomycose van teennagels*

Voor de behandeling van infecties van de teennagels is twaalf weken in vrijwel alle gevallen voldoende.

Bij patiënten met slechte nagelgroei kan de behandeling langer duren (6 maanden of langer).

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

#### Aanvullende informatie over speciale populaties

##### Leverfunctiestoornis

Terbinafine tabletten worden afgeraden voor patiënten met chronische of actieve leverziekte (zie rubriek 4.4).

##### Nierfunctiestoornis

Gebruik van terbinafine tabletten is niet voldoende bestudeerd bij patiënten met nierfunctiestoornis en wordt daarom afgeraden voor deze populatie (zie rubriek 4.4).

##### Ouderen

Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat oudere patiënten andere doseringen nodig zouden hebben of andere bijwerkingen zouden ervaren dan jongere patiënten. Bij het voorschrijven van terbinafine tabletten voor patiënten in deze leeftijdsgroep dient de mogelijkheid van een reeds bestaande lever- en nierfunctiestoornis te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

##### Kinderen

##### **Uitsluitend voor producten die zijn goedgekeurd voor de pediatrische populatie:**

Terbinafine 250 mg tabletten wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten (<18 jaar) te wijten aan gebrek aan ervaring in deze leeftijdsgroep.

##### Wijze van toediening

Oraal gebruik

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Leverfunctie

Terbinafine tabletten worden afgeraden voor patiënten met chronische of actieve leverziekte. Alvorens terbinafine tabletten voor te schrijven dient leverfunctietest te worden uitgevoerd. Hepatotoxiciteit kan zich voordoen bij patiënten met en zonder reeds bestaande leverziekte, daarom wordt periodieke monitoring (na 4-6 weken behandeling) van leverfunctietest aanbevolen. Bij verhoging van leverfunctietest dient onmiddellijk te worden gestopt met terbinafine. Bij met terbinafine tabletten behandelde patiënten is in zeer zeldzame gevallen ernstig leverfalen (sommige met fatale afloop of waarvoor levertransplantatie nodig was) gerapporteerd. Bij de meerderheid van de gevallen van leverfalen hadden de patiënten ernstige onderliggende systemische aandoeningen en was een causaal verband met het innemen van terbinafine tabletten onzeker (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Patiënten aan wie terbinafine tabletten worden voorgeschreven, dienen gewaarschuwd te worden dat zij tekenen en symptomen van onverklaarbare aanhoudende misselijkheid, verminderde eetlust, vermoeidheid, braken, buikpijn rechts boven in de buik, of geelzucht, donkere urine of lichte ontlasting onmiddellijk moeten melden. Patiënten die deze symptomen vertonen dienen te stoppen met de inname

van terbinafine en de leverfunctie van de patient dient onmiddellijk te worden geëvalueerd.

#### Dermatologische effecten

Ernstige huidreacties (bijv. het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse) zijn zelden gerapporteerd bij patiënten die terbinafine tabletten innemen. Bij een progressieve huiduitslag dient de behandeling met terbinafine tabletten te worden gestopt.

Bij patiënten met reeds bestaande psoriasis of lupus erythematosus dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van terbinafine, daar in zeer zeldzame gevallen lupus erythematosus is gerapporteerd.

#### Hematologische effecten

Zeer zeldzame gevallen van bloedaandoeningen (neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie) zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met terbinafine tabletten. Etiologie van ongeacht welke bloedaandoeningen die zich voordoen bij patiënten die worden behandeld met terbinafine tabletten dient geëvalueerd te worden en men dient een mogelijke verandering in geneesmiddelregime te overwegen, inclusief het stoppen van de behandeling met terbinafine tabletten.

#### Nierfunctie

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

#### **Terbinafine Focus bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis 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 worden versneld door middelen die het metabolisme induceren en worden vertraagd door middelen die het cytochroom P450 remmen. Indien gelijktijdige toediening van dergelijke middelen noodzakelijk is, kan het nodig zijn de dosering van terbinafine dienovereenkomstig aan te passen.

*De volgende geneesmiddelen kunnen het effect of de plasmaspiegel van terbinafine verhogen:*

Cimetidine verminderde de klaring van terbinafine met 33%.

Fluconazol verhoogde de C<sub>max</sub> en AUC van terbinafine met respectievelijk 52 % en 69 %, als gevolg van remming van zowel CYP2C9- als CYP3A4-enzymen. Een soortgelijke verhoging in blootstelling kan zich voordoen wanneer 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 plasmaspiegel van terbinafine verlagen:*

Rifampicine verhoogde de klaring van terbinafine met 100%.

#### **Effect van terbinafine op andere geneesmiddelen**

De resultaten van *in vitro* studies en onderzoek bij gezonde vrijwilligers laten zien dat terbinafine nauwelijks enig vermogen heeft om de klaring te remmen of te verhogen van de meeste middelen die via het cytochroom P450-systeem worden gemetaboliseerd (b.v. terfenadine, triazolam, tolbutamide of orale anticonceptiva) met uitzondering van die middelen die via het CYP2D6 enzym worden gemetaboliseerd (zie hieronder).

De klaring van antipyrine of digoxine wordt niet verstoord door terbinafine.

Er zijn enkele gevallen van onregelmatige menstruatie gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig

terbinafine tabletten en orale anticonceptiva gebruikten, hoewel de incidentie van deze aandoening binnen de achtergrondincidentie van patienten die alleen orale anticonceptiva gebruiken blijft.

Terbinafine kan het effect of de plasmaconcentratie van de volgende geneesmiddelen verhogen.

#### Cafeïne

Terbinafine verlaagde de klaring van intraveneus toegediende cafeïne met 19%.

VC-verbindingen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6

In vitro en in vivo onderzoeken hebben aangetoond dat terbinafine het CYP2D6-gemedieerde metabolisme remt. Deze bevindingen kan klinisch relevant zijn voor verbindingen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bijvoorbeeld bepaalde leden van de volgende geneesmiddelklassen: tricyclische antidepressiva (TCA's), betablokkers, selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's), anti-aritmica (inclusief klasse 1A, 1B en 1C) en monoamine oxidase remmers (MAO-remmers) type B, met name wanneer zij ook een smal therapeutisch venster hebben (zie rubriek 4.4).

Terbinafine verlaagde de klaring van desipramine met 82%.

Terbinafine kan het effect of de plasmaconcentratie van de volgende geneesmiddelen verlagen.

Terbinafine verhoogde de klaring van ciclosporine met 15%.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Studies naar foetale toxiciteit en vruchtbaarheid bij dieren vertoonden geen ongewenste effecten. Daar klinische ervaring met zwangere vrouwen zeer beperkt is, dienen tijdens de zwangerschap geen terbinafine tabletten te worden gebruikt, tenzij de klinische conditie van de vrouw behandeling met orale terbinafine vereist en de mogelijke voordelen voor de moeder groter zijn dan mogelijke risico's voor de foetus.

### Borstvoeding

Terbinafine wordt uitgescheiden in de moedermelk; moeders die een orale behandeling met terbinafine ontvangen dienen daarom geen borstvoeding te geven.

### Vruchtbaarheid

Foetale toxiciteits- en vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren geven geen aanwijzingen van nadelige effecten.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van behandeling met terbinafine tabletten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patienten die duizeligheid ondervinden als bijwerking dienen het besturen van een voertuig of het gebruik van machines te vermijden.

## **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn opgemerkt in klinische onderzoeken of tijdens postmarketing ervaring. Bijwerkingen (Tabel 1) zijn gerangschikt aan de hand van de frequentie. De meest voorkomende eerst, waarbij de volgende indeling wordt gebruikt: zeer vaak (> 1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1000, <1/100), zelden (>1/10.000; <1/1000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### **Tabel 1**

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer zelden:</i>	Neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie
<i>Niet bekend:</i>	Anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
<i>Zeer zelden:</i>	Anafylactoïde reactie, angio-oedeem, cutane en systemische lupus erythematosus
<i>Niet bekend:</i>	Anafylactische reacties, serumziekte-achtige reactie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Verminderde eetlust
<b>Psychische stoornissen</b>	
<i>Niet bekend:</i>	Angst, depressie*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
<i>Vaak:</i>	Hoofdpijn
<i>Soms:</i>	Hypogeusie**, ageusie**
<i>Zeer zelden:</i>	Duizeligheid, paresthesie en hypo-esthesie
<i>Niet bekend:</i>	Anosmie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
<i>Niet bekend:</i>	Hypoacusis, gehoorverlies, tinnitus
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
<i>Niet bekend:</i>	Vasculitis
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Opgezette buik, dyspepsie, misselijkheid, buikpijn, diarree
<i>Niet bekend:</i>	Pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
<i>Zelden:</i>	Leverfalen, leverenzymen verhoogd
<i>Niet bekend:</i>	hepatitis, geelzucht, cholestase
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Uitslag, urticaria
<i>Zeer zelden:</i>	Erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, acute gegeneraliseerde exanthematus pustulosis (AGEP). Psoriasevormige erupties of exacerbatie van psoriasis. Alopecia.
<i>Niet bekend:</i>	Fotosensibiliteitsreactie, fotodermatose, allergische fotosensibiliteitsreactie en polymorfe lichteruptie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Artralgie, myalgie
<i>Niet bekend:</i>	Rabdomyolyse
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
<i>Zeer zelden:</i>	Vermoeidheid
<i>Niet bekend:</i>	Griepachtige ziekteverschijnselen, pyrexie
<b>Onderzoeken</b>	
<i>Niet bekend:</i>	Bloedcreatininefosfokinase verhoogd, gewichtsafname ***

\* Angst- en depressiesymptomen secundair aan dysgeusie.

\*\* Hypogeusie, inclusief ageusie, die gewoonlijk binnen een aantal weken na het stoppen met het geneesmiddel herstellen. Er zijn geïsoleerde gevallen van langdurige hypogeusie gerapporteerd.

\*\*\*Gewichtsafname secundair aan hypogeusie.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Er zijn enkele gevallen van overdosering (tot maximaal 5 g) gerapporteerd, hetgeen aanleiding gaf tot hoofdpijn, misselijkheid, pijn in de bovenbuik en duizeligheid. De aanbevolen behandeling van overdosering bestaat uit het elimineren van het geneesmiddel, in de eerste plaats door toediening van geactiveerde kool. Zo nodig kan een ondersteunende symptomatische behandeling worden gegeven.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antischimmelmiddelen voor systemisch gebruik, ATC-code: *DO1BA02*.

Terbinafine is een allylamine met een breed werkingsspectrum tegen pathogene schimmels van huid, haar en nagels, inclusief dermatofyten zoals *Trichofyton* (b.v. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (b.v. *M. canis*) en *Epidermofyton floccosum*. In lage concentraties werkt terbinafine fungicide tegen dermatofyten, schimmels en enkele dimorfe schimmels.

Vanwege het feit dat de gevoeligheidstesten van dermatofytose niet gestandariseerd zijn, is de hieronder weergegeven informatie niet meer dan een poging om richtlijnen te geven voor de mate van waarschijnlijkheid waarin micro-organismen al dan niet voor terbinafine gevoelig zullen zijn.

De gevoeligheid voor terbinafine van verschillende schimmelsoorten gebaseerd op standaard schimmelkweken is als volgt (MIC):

<u>Micro-organisme</u>	<u>MIC-bereik (µg/ml)</u>
<i>Trichophyton rubrum</i>	0,001-0,15
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,0001-0,05
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0,001-0,006
<i>Trichophyton violaceum</i>	0,001-0,1
<i>Microsporum canis</i>	0,0001-0,1
<i>Edidermorphyton fluccosum</i>	0,001-0,05

Terbinafine heeft een lage werkzaamheid tegen veel schimmels van het *Candida* geslacht.

In tegenstelling tot de lokale toepassing van terbinafine als crème, zijn de terbinafine tabletten niet effectief tegen pityriasis (tinea) versicolor.

Terbinafine remt specifiek de sterolsynthese bij schimmels in een vroeg stadium. Hierdoor ontstaat een tekort aan ergosterol en een intercellulaire stapeling van squaleen, hetgeen tot celdood van de schimmel leidt. Terbinafine werkt door remming van het enzym squaleenepoxidase in de celwand van de schimmel. Het enzym squaleenepoxidase heeft geen relatie met het cytochroom P450-systeem.

Na orale toediening concentreert het geneesmiddel zich in voldoende mate in huid, haar en nagels om fungicide werkzaam te zijn. Het is hier 15 tot 20 dagen na het stoppen van de behandeling nog steeds aanwezig.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Binnen 2 uur na orale toediening van een eenmalige dosis van 250 mg terbinafine worden maximale plasmaconcentraties van gemiddeld 0,97 microgram/ml bereikt. De absorptiehalfwaardetijd bedroeg 0,8 uur en de distributiehalfwaardetijd 4,6 uur.

Terbinafine wordt in sterke mate aan plasma-eiwitten gebonden (99%). Het dringt snel door de dermis heen en concentreert zich in het lipofiele stratum corneum. Terbinafine wordt ook uitgescheiden in het sebum, waardoor hoge concentraties worden bereikt in haarfollikels en in huddelen die rijk zijn aan haar en sebum. Tevens is aangetoond dat terbinafine reeds in de eerste weken van de behandeling doordringt in de nagels.

Terbinafine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd door tenminste zeven CYP isoenzymen, waarvan de isoenzymen 2C9, 1A2, 3A4, 2C8 en 2C19 het meest bijdragen.

Biotransformatie resulteert in metabolieten die geen antischimmelwerking bezitten, en worden voornamelijk in de urine uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 17 uur. Er zijn geen aanwijzingen dat de stof zich in het plasma stapelt. De farmacokinetische eigenschappen lijken niet afhankelijk te zijn van leeftijd. De eliminatiesnelheid kan bij patiënten met een slechte nier- of leverfunctie lager zijn, hetgeen kan leiden door hogere plasmaspiegels van terbinafine.

De biobeschikbaarheid van terbinafine tabletten wordt matig beïnvloed door voedsel, echter niet in die mate dat de dosering moet worden aangepast.

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

Terbinafine wordt niet uitgescheiden in de urine als onveranderd geneesmiddel. Echter, is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd bij verminderde nierfunctie, waarschijnlijk als gevolg van een verandering in de stofwisseling bij deze patiënten of verminderde leverfunctie secundair aan nierziekte. De verminderde eliminatie van terbinafine bij nierinsufficiëntie wijst op de noodzaak van verlaging van de dosis, hoewel specifieke richtlijnen zijn niet beschikbaar.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In langetermijn-onderzoeken (tot 1 jaar) met ratten en honden werden geen duidelijke toxische effecten bij beide soorten aangetroffen voor orale doses tot ongeveer 100 mg/kg per dag. Bij hoge orale doses zijn de lever en mogelijk ook de nieren als potentiële doelorganen geïdentificeerd.

In een tweejarig carcinogeniciteitsonderzoek met muizen werden geen neoplastische of andere uitzonderlijke bevindingen gevonden die toe te schrijven waren aan de behandeling met doses tot 130 mg/kg per dag (mannetjes) en 156 mg/kg per dag (vrouwtjes). In een tweejarig carcinogeniciteitsonderzoek met ratten werd een verhoogde incidentie waargenomen van levertumoren bij mannetjes voor het hoogste doseringsniveau van 69 mg/kg per dag. Deze veranderingen, die mogelijk gerelateerd zijn aan peroxisome proliferatie, blijken soortspecifiek te zijn aangezien deze niet in het carcinogeniciteitsonderzoek met muizen of in ander onderzoek met muizen, honden of apen zijn gevonden.

In onderzoeken met hoge doses terbinafine bij apen werden refractieve onregelmatigheden in het netvlies waargenomen bij hogere doses (het niveau voor niet-toxische effecten lag bij 50 mg/kg). Deze onregelmatigheden werden gerelateerd aan de aanwezigheid van een terbinafine metaboliet in het oogweefsel en verdwenen na het stoppen van de behandeling. Ze werden niet met histologische

veranderingen in verband gebracht.

Een standaard reeks van *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten gaven geen aanwijzingen te zien voor het mutagene of clastogene potentieel van het geneesmiddel.

Uit onderzoek met ratten of konijnen werden geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid of op enige andere reproductieparameter gevonden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Zetmeelnatriumglycolaat (type A)

Microkristallijne cellulose (E460)

Hypromellose (E464)

Watervrij colloïdaal silicium

Magnesiumstearaat (E572)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doorzichtig PVC/aluminium of PVC-PVDC/aluminium blisterverpakking.

Verpakking met 8, 14, 28 en 42 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

### **6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Westzijde 416

1506 GM Zaandam

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

RVG 108690

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 november 2010



Datum van hernieuwing van de vergunning: 30 november 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 28 april 2021