1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terbinafine Sandoz 250 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 250 mg terbinafine als terbinafinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Wit tot bijna wit, rond, convexe tablet met breukgleuf aan beide kanten, met de inscriptie “TER 250” aan één kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van terbinafine-gevoelige schimmelinfecties, zoals tinea corporis, tinea cruris en tinea pedis (veroorzaakt door dermatofyten, zie rubriek 5.1) die de plaats, ernst of uitbreiding van de infectie rechtvaardigen.

Behandeling van onychomycose (terbinafine-gevoelige schimmelinfectie van de nagels) veroorzaakt door dermatofyten.

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

Opmerking: in tegenstelling tot topisch terbinafine is oraal terbinafine niet werkzaam tegen pityriasis versicolor en vaginale candidiasis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
250 mg eenmaal daags

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

Huidinfecties
De vermoedelijke duur van de behandeling voor Tinea corporis en Tinea cruris is 2-4 weken.
Voor Tinea pedis (interdigitaal, plantair/moccasin-type): aanbevolen behandelingsduur kan oplopen tot 6 weken.

Onychomycose
Bij de meeste patiënten duurt de behandeling (vinger- en teennagels) 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.

Een volledige verdwijning van de tekenen en symptomen van de infectie zullen pas enkele weken na mycologische genezing worden bereikt en is alleen enkele maanden na het beëindigen van de therapie gezien, wat afhankelijk is van de tijd die de gezonde nagel nodig heeft om te groeien.

Aanvullende informatie voor speciale populaties

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

Patiënten met 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).

Oudere patiënten
Er zijn geen aanwijzingen dat oudere patiënten (van 65 jaar en ouder) een andere dosering nodig zouden hebben of andere bijwerkingen zouden ervaren dan jongere patiënten. Er dient echter bij het voorschrijven aan patiënten uit deze groep rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een preëxistente verminderde lever- of nierfunctie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten
Er is geen ervaring met het gebruik van terbinafine bij kinderen en daarom wordt gebruik door deze groep niet aanbevolen.

Wijze van gebruik
Oraal gebruik.

De tabletten dienen via de mond met water te worden ingenomen. De tabletten dienen bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen op een lege maag of na de maaltijd. De biologische beschikbaarheid van terbinafine wordt niet beïnvloed 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.
- Terbinafine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie
Terbinafine tabletten worden niet aanbevolen voor patiënten met een chronische of actieve leveraandoeningen. Voordat terbinafine tabletten voorgeschreven worden, dient een leverfunctie test te worden uitgevoerd omdat hepatotoxiciteit kan optreden bij patiënten met en zonder leverziekte. Daarom wordt periodieke controle (na 4-6 weken van de behandeling) van de leverfunctie aanbevolen. Terbinafine dient onmiddellijk te worden gestaakt in het geval 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 (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Patiënten aan wie terbinafine tabletten worden voorgeschreven, dienen gewaarschuwd te worden om onmiddellijk alle tekenen en symptomen van onverklaarbare persistente misselijkheid, verminderde eetlust, vermoeidheid, braken, pijn rechtsboven in de buik, geelzucht, donker gekleurde urine of bleek gekleurde ontlasting te melden. Patiënten met deze symptomen moeten hun behandeling met oraal terbinafine stoppen en hun leverfunctie moet onmiddellijk gecontroleerd worden.

Dermatologische effecten
Ernstige huidreacties (bijv. Stevens-Johnsonsyndroom, toxisch epidermale necrolyse, geneesmiddelexantheem 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 tabletten gestopt te worden.

Terbinafine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een reeds bestaande psoriasis of lupus erythematodes, aangezien er meldingen zijn in de postmarketing setting dat psoriasis of cutaan of systemische lupus erythematodes kan optreden of verergeren.

Hematologische effecten
Zeer zeldzame gevallen van bloedstoornissen (neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie) zijn gemeld bij patiënten die met terbinafine tabletten behandeld werden. De oorzaak van bloeddyscrasieën 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 < 50 ml/min of serumcreatinine van > 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).

Terbinafine Sandoz bevat natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op terbinafine
De plasmaklaring van terbinafine kan worden versneld als geneesmiddelen die het metabolisme induceren gelijktijdig worden toegediend. **Rifampicine** verhoogde de plasmaklaring van terbinafine met 100%. Bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die cytochroom P450 remmen, kan de plasmaklaring van terbinafine worden geremd. **Cimetidine** verlaagde de plasmaklaring van terbinafine met 33%. Wanneer gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen noodzakelijk is, moet de dosering van terbinafine dienovereenkomstig worden aangepast.

Fluconazol verhoogde de C_{max} en AUC van terbinafine met respectievelijk 52% en 69% door remming van zowel CYP2C9 als CYP3A4 enzymen. Een vergelijkbare toename in blootstelling kan optreden met andere geneesmiddelen die zowel CYP2C9 als CYP3A4 remmen, zoals **ketoconazol** en **amiodaron,** wanneer deze gelijktijdig met terbinafine worden toegediend.

Effecten van terbinafine op andere geneesmiddelen
Terbinafine kan de werking versterken of plasmaconcentratie verhogen van de volgende geneesmiddelen
Terbinafine verminderde de klaring van intraveneus toegediend **cafeïne** met 19%.

Geneesmiddelen die voornamelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd worden
In-vitro en *in-vivo* onderzoek heeft aangetoond dat terbinafine het door CYP2D6 gemedieerde metabolisme remt. Deze *in-vitro* bevinding kan klinisch relevant zijn voor patiënten die geneesmiddelen krijgen die vooral door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, voornamelijk als deze geneesmiddelen een nauwe therapeutische breedte hebben, zoals bepaalde middelen uit de volgende geneesmiddelengroepen: tricyclische antidepressiva (TCA's), selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), monoamineoxidase remmers (MAO-I's) van het type B, antiaritmica (waaronder klasse 1A, 1B en 1C) en bètareceptorblokkers (zie rubriek 4.4).

Terbinafine verminderde de klaring van **desipramine** met 82% (zie rubriek 4.4).

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

Informatie over andere geneesmiddelen die geen of geringe interacties veroorzaken bij gelijktijdig gebruik met terbinafine
In-vitro onderzoek en onderzoeken bij gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat terbinafine slechts een verwaarloosbaar potentieel heeft voor het remmen of stimuleren van de klaring van geneesmiddelen die via het cytochroom P450-systeem worden gemetaboliseerd (bijv. terfenadine, triazolam, tolbutamide, ethinylestradiol [bijv. in orale anticonceptiva]), met uitzondering van geneesmiddelen die via CYP2D6 worden gemetaboliseerd (zie hierboven).

Terbinafine heeft geen effect op de klaring van fenazon of digoxine.

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Menstruatiestoornissen (bijv. onregelmatige menstruatie, doorbraakbloedingen, intermenstruele bloedingen en amenorroe) zijn waargenomen bij sommige patiënten die terbinafine gelijktijdig met **orale anticonceptiva** gebruikten. Deze stoornissen zijn echter niet vaker voorgekomen dan bij vrouwen die alleen orale anticonceptiva gebruiken.

Er zijn geen gegevens beschikbaar ter ondersteuning van speciale aanbevelingen voor vrouwen die zwanger kunnen worden.

Terbinafine kan het effect verzwakken of de plasmaconcentratie verlagen van de volgende geneesmiddelen
Terbinafine verhoogde de klaring van **ciclosporine** met 15%.

Er zijn spontane meldingen geweest van een toename of afname van de protrombinetijd bij patiënten die gelijktijdig terbinafine en **warfarine** gebruikten. Er is echter geen causaal verband aangetoond 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.

Uit dieronderzoek zijn geen aanwijzingen voor reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vanwege de beperkte klinische ervaring bij zwangere vrouwen en de lange duur van de behandeling, mogen terbinafine tabletten alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt na een strikte baten-risicobeoordeling.

Borstvoeding
Terbinafine wordt uitgescheiden 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 niet worden behandeld met terbinafine-tabletten. Als behandeling nodig is, moet de borstvoeding worden stopgezet.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische gegevens over menselijk gebruik beschikbaar. Uit onderzoek bij ratten zijn geen nadelige effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gebleken (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 uit klinische onderzoeken of post-marketing ervaring zijn ingedeeld volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerking eerst. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt met afnemende ernst.

De bijbehorende frequentie-categorie van elke bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: 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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaan-klassen	**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)*
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie		Neutropenie, Agranulocytose, Trombocytope-nie, Pancytopenie (zie rubriek 4.4.)	
Immuun-systeem-aandoeningen					Anafylactische reactie, Angio-oedeem, Cutane en systemische Lupus erythematosus	Anafylactische reactie, Serumziekte-achtige reactie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Verlies van eetlust					
Psychische stoornissen		Depressie	Angst			Depressieve symptomen secundair aan dyseusie
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofd-pijn	Dysgeusie, waaronder agusie**, Duizelig-heid	Paresthe-sie, Hypo-esthesie			Anosmie, inclusief permanent anosmie, Hyposmie
Oog-aandoeningen		Verminder d zicht				Wazig zien, Verminderde gezichtsscherp-te
Evenwichts-orgaan- en oor-aandoeningen			Tinnitus			Hypoacusis, Slechter horen
Bloedvat-aandoeningen						Vasculitis

Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Opgezet-te buik, Dyspep-sie, Misselijk-heid, Buikpijn, Diarree					Pancreatitis
Lever- en gal-aandoeningen				Hepatitis, Geelzucht, Cholestase, Verhoogde leverenzym en (zie rubriek 4.4)	Leverfalen, gevolgd door levertransplantat ie of overlijden. In de meeste gevallen hadden de patiënten ernstige onderliggende aandoeningen.	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash, Urticaria		Fotosensi-tiviteits-reacties (zoals fotoderma-tose, fotosensiti-viteit, allergische reacties en polymorfe lichterup-ties)		Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, Toxische epidermale necrolyse, Acute gegeneraliseer-de exanthemateuze pustulose (AGEP), Toxische huiduitslag, Exfoliatieve dermatitis, Bulleuze dermatitis, Psoriasiforme erupties of exacerbaties van psoriasis, Alopecia	Geneesmiddel-exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstel-sel- en bindweefsel-aandoeningen	Arthral-gie, Myalgie					Rhabdomyolyse
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornis-		Vermoeid-heid	Koorts			Griepachtige verschijnselen

sen						
Onderzoeken			Gewichts-afname***			Bloedcreatine fosfokinase verhoogd

* De volgende bijwerkingen zijn afgeleid uit post-marketing ervaring met 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 langdurige 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, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

a) Symptomen van overdosering
Er zijn weinig gevallen gemeld van overdosering (tot 5 g terbinafine), wat resulteerde in hoofdpijn, misselijkheid, pijn in de bovenbuik en duizeligheid.

b) Behandeling van overdosering
In eerste instantie moet actieve kool worden gegeven om de werkzame stof te elimineren. Indien nodig dient een symptomatische behandeling te worden gegeven. Er is geen specifiek antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Dermatologica, antischimmel middelen voor systemisch gebruik.
ATC code: D01BA02

Werkingsmechanisme
Terbinafine remt zeer specifiek de sterolbiosynthese van de schimmel in een vroeg stadium. Dit leidt tot een ergosteroltekort, intracellulaire accumulatie van squaleen, en uiteindelijk schimmelceldood. De werking van terbinafine berust op de remming van squaleenepoxidase in het celmembraan van de schimmel. Squaleenepoxidase is niet gekoppeld aan het cytochroom P450-enzymsysteem.

Farmacodynamische effecten
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 werkzaamheid en veiligheid
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, gebaseerd op de beoordeling in week 48 (12 weken behandeling met 36 weken follow-up na beëindiging van de therapie), toonde mycologische genezing aan bij 70% van de patiënten, wat werd gedefinieerd als het gelijktijdig optreden van een negatief microscopisch testresultaat met inheemse preparaten van de aangetaste huidgebieden (KOH-test) plus negatieve kweek. 59% van de patiënten ondervond een effectieve behandeling (mycologische genezing plus 0% nagel betrokkenheid of > 5 mm nieuwe onaangetast nagelgroei), 38% van de patiënten vertoonde mycologische genezing plus klinische genezing (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 opgehelderd. De klinische significantie van deze interactie is onbekend.

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

De gemiddelde tijd tot therapeutische respons voor onychomycose was ongeveer 10 maanden in de eerste teennagelstudie en 4 maanden in de vingernagelstudie. In de eerste teennagelstudie was het klinische terugvalpercentage ongeveer 15% bij patiënten die ten minste zes maanden na het bereiken van klinische genezing en ten minste één jaar na het voltooien van de terbinafine behandeling werden beoordeeld.

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

Tinea corporis, tinea cruris

In drie gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische studies, 5OR (4 weken durende studie), 6-7OR (4 weken durende studie) en 11-21OR (6 weken durende studie), werd effectiviteit en veiligheid van terbinafine tabletten beoordeeld bij de behandeling van tinea corporis en cruris.

In twee dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies (5OR, 6-7OR) werd de effectiviteit van tweemaal daags 125 mg terbinafine geëvalueerd bij patiënten met *tinea corporis/cruris*. De studies includeerden een totaal van 46 patiënten die werden gerandomiseerd naar terbinafine en 49 naar placebo. Binnen de groepen waren er geen significante verschillen in termen van demografische en medische geschiedenisgegevens. Effectiviteit werd aangetoond door negatieve mycologie testen en een vermindering van de klinische symptomen, en 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 schimmelmycelium van de onbehandelde groep (aanwezigheid van schimmelgroei) gebruikt. Aan het einde van de therapie en bij de follow-up werd in beide onderzoeken een minimale werkzaamheid aangetoond bij met placebo behandelde patiënten in vergelijking met de werkzaamheid van oraal toegediend terbinafine. In de 5OR studie werd een mycologische genezing en een vermindering van klinische symptomen bereikt bij respectievelijk 73% en 54%, 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 6–7OR studie werden mycologische genezing en een vermindering van klinische symptomen bereikt aan het einde van de behandeling bij respectievelijk 97% en 89% van die patiënten die tweemaal daags werden behandeld met terbinafine 125 mg, vergeleken met respectievelijk 29% en 12%, bij met placebo behandelde patiënten. Bij follow-up werden mycologische genezing en vermindering van de klinische symptomatologie bereikt bij respectievelijk 97% en 91% van de patiënten die tweemaal daags werden behandeld met 125 mg terbinafine, vergeleken met 37% en 21% van de met placebo behandelde patiënten.

In de derde studie (11-21OR), een 6 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie, werden de effectiviteit en veiligheid van tweemaal daags 125 mg terbinafine vergeleken 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 (97% en 100% van de patiënten aan het einde van de behandeling en bij follow-up, respectievelijk, vergeleken met 90% en 94% van de patiënten die met griseofulvine werden behandeld) en een significant betere afname van de verschijnselen en symptomen bij de studiegroep die behandeld werd met terbinafine aan het eind van de behandeling (93%) en bij follow-up (94%), vergeleken met het referentieproduct (86% en 87%, respectievelijk).

Tinea pedis

In twee dubbelblinde, gecontroleerde studies werd tweemaal daags 125 mg terbinafine vergeleken 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 die met terbinafine werden behandeld mycologische genezing bij de follow-up, terwijl geen van de met placebo behandelde patiënten reageerde. In studie 20OR werd na 6 weken behandeling met terbinafine bij 88% genezing bereikt bij de follow-up, vergeleken met 45% van de patiënten die met griseofulvine werd behandeld. Deze patiënten vertoonden een genezingspercentage van 94% vergeleken met een genezingspercentage van 30% voor griseofulvine in dezelfde patiëntenpopulatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt terbinafine goed geabsorbeerd (>70%). Na inname van 250 mg terbinafine werden maximale plasmaconcentraties van 1,3 µg/ml na 1,5 uur bereikt. Bij steady-state (in 70% van de gevallen wordt steady state bereikt na ongeveer 28 dagen) was de maximale plasmaconcentratie van terbinafine gemiddeld 25% hoger dan na een enkelvoudige dosis en was de plasma AUC met een factor 2,3 toegenomen. Van de toename in AUC kan een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 30 uur worden berekend. De biologische beschikbaarheid van terbinafine wordt slechts matig beïnvloed door voedsel (toename van de AUC van minder dan 20%). Een dosisaanpassing is niet nodig.

Distributie
Terbinafine bindt zich sterk aan plasmaproteïnen (99%). De stof diffundeert snel door de dermis en concentreert zich in het lipofiele stratum corneum. Terbinafine wordt ook in sebum afgescheiden, wat leidt tot hoge concentraties in de haarfollikels, haren en sebumrijke huid. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat terbinafine binnen de eerste weken na aanvang van de behandeling naar de nagelplaat gedistribueerd wordt.

Biotransformatie
Terbinafine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd door ten minste zeven iso-enzymen van het cytochroom P450-systeem, met belangrijke bijdragen van CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, en CYP2C8 en CYP2C19.

Eliminatie
Biotransformatie resulteert in metabolieten zonder antischimmel activiteit die voornamelijk via de urine worden uitgescheiden. Meervoudige doses, gevolgd door uitgebreide bloedafname liet een trifasische eliminatie zien met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 16,5 dagen.

Biologische beschikbaarheid
Als gevolg van het first-pass metabolisme, bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid van terbinafine uit terbinafine tabletten ongeveer 50%.

Speciale patiëntengroepen
Er zijn geen klinisch relevante leeftijdsgebonden veranderingen van de steady state plasmaconcentraties van terbinafine waargenomen.

Farmacokinetische onderzoeken met een enkelvoudige dosis hebben aangetoond dat de klaring van terbinafine met ongeveer 50% kan worden verminderd bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) of met een reeds bestaande leverziekte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit
De belangrijkste symptomen van een acute overdosering bestaan uit gastro-intestinale klachten, bijvoorbeeld misselijkheid of braken.

Toxiciteit bij herhaalde toediening
In langetermijnstudies (tot 1 jaar) bij ratten en honden werden bij geen van beide soorten duidelijke toxische effecten waargenomen tot orale doses van 100 mg/kg per dag. Bij hoge orale doses werden de lever en mogelijk ook de nieren geïdentificeerd als potentiële doelorganen.

Aan de andere kant werden een toename van het levergewicht en de geactiveerde plasmatrombinetijd (aPTT) waargenomen bij honden en apen. Deze effecten traden op bij de dieren bij doses die resulteerden in een steady-state concentratie van terbinafine in plasma. Deze plasmaspiegels waren 2-3 keer hoger dan de plasmaspiegels die leidden tot effecten bij mensen na de minimale dosis. Hogere doseringen werden niet onderzocht.

In een toxiciteitsonderzoek van 32 weken met herhaalde toediening bij apen, die hoge orale doseringen terbinafine kregen toegediend, konden refractiele onregelmatigheden in het netvlies worden waargenomen (niet-toxisch effectniveau = 50 mg/kg/dag). Deze onregelmatigheden werden in verband gebracht met de aanwezigheid van terbinafinemetabolieten in oculair weefsel en verdwenen na staken van het geneesmiddel. Ze waren niet geassocieerd met histologische veranderingen.

In studies van 4 weken resulteerde intraveneuze toediening van terbinafine bij ratten (> 30 mg/kg/dag) en apen (75 mg/kg/dag) in aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, waaronder hypoactiviteit, ataxie en convulsies.

Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit
Er werden geen nadelige effecten waargenomen die verband houden met de vruchtbaarheid of andere voortplantingsparameters in onderzoeken bij ratten of konijnen.

Onderzoek bij jonge dieren
In een 8 weken durend onderzoek naar orale toediening bij jonge ratten werd een geen-toxisch-effectniveau (NTEL) van bijna 100 mg/kg/dag berekend, met als enige bevinding een verhoogd levergewicht. Bij volwassen honden met doseringen van ≥ 100 mg/kg/dag (AUC-waarden van ongeveer 13x (m) en 6x (f) dan die bij kinderen) werden echter tekenen van stoornissen van het centrale zenuwstelsel (CZS) waargenomen met enkele episodes van convulsies bij individuele dieren. Soortgelijke bevindingen zijn waargenomen bij hoge systemische blootstelling na intraveneuze toediening van terbinafine aan volwassen ratten en apen.

Genotoxiciteit
Uit een standaardreeks van *in-vitro* en *in-vivo* genotoxiciteitstests bleek geen bewijs van mogelijke mutageniteit of clastogeniteit van het product.

Carcinogeen potentieel
In een 2 jaar durend onderzoek naar orale carcinogeniteit bij muizen werden geen neoplastische of andere abnormale bevindingen waargenomen tijdens de behandeling met doseringen tot 130 mg/kg (mannen) en 156 mg/kg (vrouwtjes) per dag. In een 2 jaar durend oraal carcinogeniteitsonderzoek bij ratten werd een verhoogde incidentie van levertumoren waargenomen bij mannelijke ratten bij de hoogste dosering van 69 mg/kg per dag. Deze veranderingen, die in verband kunnen worden gebracht met peroxisoomproliferatie, moeten als soortspecifiek worden beschouwd, aangezien zij niet zijn waargenomen in het carcinogeniteitsonderzoek bij muizen of in andere onderzoeken bij muizen, honden en apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarboxymethylzetmeel (Type A)
Hypromellose

Silicium, colloïdaal watervrij
Aardappelzetmeel
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tablettencontainer: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Blisterverpakking: De blisterverpakking in het kartonnen doosje bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (Al/PVC) of polyethyleen (HDPE) containers en doppen (verzegeld).

Verpakkingsgrootten:
250 mg: 8, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 56, 98 en 100 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten 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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 31711

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 januari 2005.
Datum van laatste verlenging: 16 juni 2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.5, 4.6, 4.9, 5.1, 5.2 en 5.3: 26 januari 2024