

Terbinafine Aurobindo 125, 250 mg, tabletten	RVG 106095, RVG 106096	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2206a Pag. 1 van 11

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terbinafine Aurobindo 125 mg, tabletten
Terbinafine Aurobindo 250 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 125 mg terbinafine (als 140,625 mg terbinafinehydrochloride).
Elke tablet bevat 250 mg terbinafine (als 281,250 mg terbinafinehydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

125 mg:

Witte tot gebroken witte, ronde, niet-omhulde, biconvexe, afgeschuinde tabletten met 'D' aan de ene kant en '56' aan de andere kant.

250 mg:

Witte tot gebroken witte, ronde, niet-omhulde, biconvexe, afgeschuinde tabletten met een breeklijn en met 'D' aan de ene kant en '74' aan de andere kant.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van schimmelinfecties van de huid door terbinafinegevoelige dermatofyten, in gevallen van tinea corporis, tinea cruris en tinea pedis waarbij orale behandeling nodig lijkt wegens de lokatie, ernst of uitbreiding van de infectie.

Behandeling van onychomycose door terbinafinegevoelige dermatofyten.

De officiële richtlijnen voor het voorschrijven en het juiste gebruik van antimycotica moeten in acht genomen worden.

In tegenstelling tot lokaal terbinafine is oraal terbinafine niet effectief bij Pityriasis versicolor.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

250 mg eenmaal daags; de behandelduur hangt af van de indicatie en de ernst van de infectie.

Huidinfecties:

Duur van de behandeling

De vermoedelijke behandelduur voor de verschillende indicaties is als volgt:

Terbinafine Aurobindo 125, 250 mg, tabletten	RVG 106095, RVG 106096	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2206a Pag. 2 van 11

Tinea pedis (interdigitaal, plantair/ moccasintype): 2 tot 6 weken

Tinea corporis: 2 tot 4 weken

Tinea cruris: 2 tot 4 weken

Het is mogelijk dat de tekenen en symptomen van infectie pas na enkele weken na mycologische genezing volledig zijn verdwenen.

Onychomycose

De duur van de behandeling is doorgaans tussen 6 weken en 3 maanden. Een behandeling van 6 weken is voor onychomycose van de vingernagels meestal afdoende. Bij onychomycose van de teennagels is een behandeling van 12 weken meestal voldoende, hoewel een aantal patiënten met slechte nagelgroei een langere behandeling nodig hebben (6 maanden of langer). Soms zijn de symptomen van infectie pas enkele maanden na het beëindigen van de behandeling volledig verdwenen. Dit komt overeen met de tijd die nodig is voor het groeien van een gezonde nagel.

Kinderen en adolescenten (<18 jaar)

Er is beperkte ervaring met orale terbinafine bij kinderen en adolescenten en daarom wordt het gebruik niet kan worden aanbevolen.

Aanvullende informatie over bijzondere populaties

Ouderen

Er zijn geen gegevens beschikbaar waaruit blijkt dat ouderen een andere dosering nodig hebben dan jongeren, of dat zij andere bijwerkingen hebben in vergelijking met jongere patiënten. Bij ouderen moet men echter wel rekening houden met de mogelijkheid van een reeds bestaande nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 Bijzonderewaarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Nierinsufficiëntie

Het gebruik van terbinafinetabletten is onvoldoende onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie en wordt daarom niet aanbevolen voor deze populatie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Leverinsufficiëntie:

Terbinafine wordt niet aanbevolen bij patiënten met chronische of actieve leveraandoeningen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wijze van toediening:

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt, met water en met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

Terbinafinetabletten worden afgeraden voor patiënten met chronische of actieve leverziekte. Alvorens terbinafinetabletten voor te schrijven dient een 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) d.m.v. een leverfunctietest aanbevolen. Bij verhoging van een leverfunctietest dient onmiddellijk te worden gestopt met terbinafine. Bij met terbinafinetabletten behandelde patiënten is in zeer zeldzame gevallen ernstig leverfalen (sommige met fatale afloop of

Terbinafine Aurobindo 125, 250 mg, tabletten	RVG 106095, RVG 106096	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2206a Pag. 3 van 11

waarbij 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 terbinafinetabletten onzeker. (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Patiënten aan wie terbinafinetabletten worden voorgeschreven dienen te worden gewaarschuwd dat zij tekenen en symptomen van onverklaarde aanhoudende misselijkheid, verminderde eetlust, vermoeidheid, braken, pijn in de rechter bovenbuik of geelzucht, donkere urine of lichte ontlasting, onmiddellijk moeten melden. Patiënten met deze symptomen dienen te stoppen met het innemen van terbinafine en de leverfunctie van de patiënt dient onmiddellijk te worden geëvalueerd.

Dermatologische effecten

Ernstige huidreacties (bijv. het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse) zijn zelden gerapporteerd bij patiënten die terbinafinetabletten innemen. Bij een progressieve huiduitslag dient de behandeling met terbinafinetabletten 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 terbinafinetabletten. De etiologie van de bloedaandoeningen die zich voordoen bij patiënten die worden behandeld met terbinafinetabletten dient geëvalueerd te worden, ongeacht om welke vorm bloedaandoening het gaat, en men dient een mogelijke verandering in het geneesmiddelregime te overwegen, inclusief het stoppen van de behandeling met terbinafinetabletten.

Nierfunctie

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

Terbinafine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande psoriasis of lupus erythematosus, er zijn postmarketingmeldingen geweest van voorvallen of verslechtering van psoriasis of cutane/systemische lupus erythematosus.

Terbinafine Aurobindo 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

Effect van andere geneesmiddelen op terbinafine

De plasmaklaring van terbinafine kan versneld worden door geneesmiddelen die het metabolisme stimuleren en kan geremd worden door geneesmiddelen die het cytochroom P450 enzym remmen. Als gelijktijdige toediening van deze middelen noodzakelijk is, kan het nodig zijn de dosering van terbinafine tabletten dienovereenkomstig aan te passen.

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

Cimetidine verlaagde de klaring van terbinafine met 33%.

Fluconazol verhoogde de C_{max} 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.

Terbinafine Aurobindo 125, 250 mg, tabletten	RVG 106095, RVG 106096	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2206a Pag. 4 van 11

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

Rifampicine verhoogde de klaring van terbinafine met 100%.

Effect van terbinafine op andere geneesmiddelen

Volgens de resultaten van onderzoeken die in vitro en bij gezonde vrijwilligers plaatsvonden, vertoont terbinafine een te verwaarlozen mogelijkheid van het remmen of verhogen van de klaring van de meeste geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via het cytochroom P450 systeem (bijv. terfenadine, triazolam, tolbutamide of orale anticonceptiva) met uitzondering van degene die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (zie hieronder).

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

Er was geen effect van terbinafine op de farmacokinetiek van fluconazol. Verder was er geen klinisch relevante interactie tussen terbinafine en de mogelijke comedicaatie cotrimoxazol (trimethoprim en sulfamethoxazol), zidovudine of theofylline.

Sommige gevallen van onregelmatige menstruatie zijn gerapporteerd bij patiënten die terbinafinetabletten gelijktijdig met orale anticonceptiva hebben ingenomen, hoewel de incidentie van deze aandoening binnen de achtergrondincidentie van patiënten die alleen orale anticonceptiva gebruiken blijft.

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

- In onderzoeken bij gezonde proefpersonen die werden gekenmerkt als extensieve metaboliseerders van dextromethorfan (hoestmiddel en CYP2D6-probesubstraat), verhoogde terbinafine de metabole ratio dextromethorfan / dextrorfan in de urine gemiddeld 16- tot 97-voudig. Terbinafine kan dus uitgebreide CYP2D6-metaboliseerders (genotype) omzetten in een slechte metaboliseerder (fenotype-)status.

Cafeïne

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

Verbindingen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6

In vitro en in vivo onderzoeken hebben aangetoond dat terbinafine het CYP2D6-gemedieerde metabolisme remt. Deze bevinding kan klinisch relevant zijn voor verbindingen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bijv. bepaalde leden van de volgende geneesmiddelklassen; tricyclische antidepressiva (TCA's), bèta-blokkers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), anti-aritmica (inclusief klasse 1A, 1B en 1C) en mono-amine-oxidaseremmers (MAOI's-Is) Type B, met name wanneer zij ook een smal therapeutische breedte hebben (zie 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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 bijwerkingen. Aangezien klinische ervaring met zwangere vrouwen zeer beperkt is, dienen tijdens de zwangerschap geen terbinafinetabletten 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 de mogelijke

Terbinafine Aurobindo 125, 250 mg, tabletten	RVG 106095, RVG 106096	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2206a Pag. 5 van 11

risico's voor de foetus. In dierproeven werden geen aanwijzingen gevonden voor foetale toxiciteit en vruchtbaarheidsproblemen.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van terbinafine door zwangere vrouwen; terbinafine mag dus niet voorgeschreven worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Foetale toxiciteits- en vruchtbaarheidsonderzoeken bij diersoorten geven geen aanwijzingen voornadelige 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 terbinafinetabletten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die duizeligheid ondervinden als bijwerking dienen het besturen van een voertuig of het gebruik van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Over het algemeen worden terbinafinetabletten goed verdragen. Bijwerkingen zijn doorgaans licht tot matig ernstig en van voorbijgaande aard. De volgende bijwerkingen zijn opgemerkt in klinische onderzoeken of tijdens postmarketing ervaring.

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken of postmarketingervaring zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen (Tabel 1) zijn gerangschikt aan de hand van frequentie. De meest voorkomende eerst, waarbij de volgende indeling wordt gebruikt: zeer vaak ($> 1/10$); 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).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Soms:</i>	Anemie.
<i>Zeer zelden:</i>	Neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Zeer zelden:</i>	Anafylactische reactie, angio-oedeem, cutane en systemische lupus erythematosus
<i>Niet bekend:</i>	Anafylactische reacties, serumziekteachtige reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Zeer vaak:</i>	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
<i>Vaak:</i>	Depressie*
<i>Soms:</i>	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Hoofdpijn
<i>Vaak:</i>	Dysgeusie, Hypogeusie**, ageusie**, ,

Terbinafine Aurobindo 125, 250 mg, tabletten	RVG 106095, RVG 106096	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2206a Pag. 6 van 11

<i>Zelden:</i>	duizeligheid
<i>Niet bekend:</i>	paresthesie en hypesthesie
	Anosmie, waaronder permanente anosmie, hyposmie
Oogaandoeningen	
<i>Zelden</i>	Visuele beperking
<i>Niet bekend</i>	Wazig zien, gezichtsscherpte verminderd
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Zelden</i>	Tinnitus
<i>Niet bekend:</i>	Hypoacusis, gehoorverlies
Bloedvataandoeningen	
<i>Niet bekend:</i>	Vasculitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Opgezet buik, dyspepsie, misselijkheid, buikpijn, diarree.
<i>Niet bekend:</i>	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
<i>Zelden:</i>	Leverfalen, leverenzymen verhoogd hepatitis, geelzucht, cholestase, als zich een leverfunctiestoornis ontwikkelt, moet de behandeling met terbinafine worden stopgezet (zie ook rubriek 4.4).
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Uitslag, urticaria
<i>Zelden:</i>	Fotosensibiliteitsreactie, fotodermatose, allergische fotosensibiliteitsreactie en polymorfe lichtruptie
<i>Zeer zelden:</i>	Erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, acute gegeneraliseerde exanthematus pustulosis (AGEP). giftige huiduitslag, exfoliatieve dermatitis, Bulleuze dermatitis, Psoriasiforme erupties of exacerbatie van psoriasis. Alopecia.
<i>Niet bekend:</i> symptomen	Geneesmiddelduitslag met eosinofilie en systemische
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
<i>Zeer vaak:</i>	Artralgie, myalgie
<i>Niet bekend</i>	Rabdomyolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Vaak:</i>	Vermoeidheid
<i>Niet bekend:</i>	Griepachtige ziekteverschijnselen, pyrexie
Onderzoeken	
<i>Zelden:</i>	gewichtsafname ***
<i>Niet bekend:</i>	Verhoogd bloedcreatininefosfokinase ,

* Angst- en depressieve symptomen 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, 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

Terbinafine Aurobindo 125, 250 mg, tabletten	RVG 106095, RVG 106096	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2206a Pag. 7 van 11

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

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 eliminatie van het geneesmiddel, voornamelijk door toediening van geactiveerde kool. Zo nodig kan ondersteunende symptomatische behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Terbinafine is een allylamine met een breed antimycotisch werkingsspectrum. Terbinafine heeft bij lage concentraties een fungicide werkzaamheid tegen dermatofyten, schimmels en bepaalde dimorfe schimmels. De werkzaamheid tegen gisten is, afhankelijk van de soort, fungicide of fungistatisch.

Werkingsmechanisme:

Terbinafine remt specifiek de sterolbiosynthese van schimmels in een vroeg stadium. Hierdoor ontstaan een tekort aan ergosterol en een intracellulaire stapeling van squalen, wat leidt tot het afsterven van de schimmel. Terbinafine werkt door remming van het enzym squalenepoxidase in de celmembraan van de schimmel.

Dit enzym heeft geen relatie met het cytochroom P450-systeem.

Terbinafine heeft geen invloed op het metabolisme van hormonen of andere geneesmiddelen.

Na orale toediening concentreert het geneesmiddel zich in de huid, het haar en de nagels, in concentraties die voldoende zijn voor fungicide werkzaamheid. Het is daar 15 tot 20 dagen na het beëindigen van de behandeling nog steeds aantoonbaar.

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 ook niet-dermatofyten 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.

Terbinafine Aurobindo 125, 250 mg, tabletten	RVG 106095, RVG 106096	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2206a Pag. 8 van 11

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 voltooien van de terbinafine behandeling ongeveer 15%.

Schimmelinfecties van de huid (tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis) en gistingen 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), evalueerden de effectiviteit en veiligheid van terbinafine tabletten bij de behandeling van Tinea corporis en cruris.

Twee dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies (5OR, 6-7OR) evalueerden de effectiviteit van tweemaal daags 125 mg terbinafine bij patiënten met Tinea corporis/cruris. De studies includeerden een totaal van 46 patiënten die werden gerandomiseerd naar terbinafine en 49 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. In beide onderzoeken werd minimale werkzaamheid aangetoond bij patiënten die met placebo werden behandeld in vergelijking met de werkzaamheid van oraal toegediende terbinafine aan het einde van de therapie en bij de follow-up.

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

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%) en de absolute biologische beschikbaarheid van terbinafine als gevolg van first-pass metabolisme is ongeveer 50%. Een enkelvoudige orale dosis van 250 mg terbinafine resulteerde binnen 1,5 uur na toediening in een gemiddelde piekplasmaconcentratie van 1,3 microgram/ml. De absorptiehalfwaardetijd is 0,8 uur. De biologische beschikbaarheid van terbinafine wordt matig beïnvloed door voedsel (toename van de AUC van minder dan 20%), maar niet voldoende om dosisaanpassingen te vereisen.

Terbinafine Aurobindo 125, 250 mg, tabletten	RVG 106095, RVG 106096	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2206a Pag. 9 van 11

Na 28 dagen, wanneer ongeveer 70% van de steady-state-spiegels is bereikt, was de piekconcentratie van terbinafine gemiddeld 25% hoger en nam de plasma-AUC met een factor 2,3 toe in vergelijking met een enkele dosis. Uit de toename van de plasma-AUC kan een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 30 uur worden berekend.

Verdeling

Terbinafine bindt sterk aan plasma-eiwitten (99%). Het diffundeert snel door de dermis en concentreert zich in het lipofiele stratum corneum. De distributiehelfwaardetijd is 4,6 uur. Terbinafine wordt ook uitgescheiden in talg, waardoor hoge concentraties worden bereikt in de haarzakjes, het haar en de talgrijke huid. Er zijn ook aanwijzingen dat terbinafine binnen de eerste paar weken na aanvang van de therapie in de nagelplaat wordt gedistribueerd.

Metabolisme en uitscheiding

Terbinafine wordt snel gemetaboliseerd door 7 iso-enzymen van het CYP-type, voornamelijk door CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 en CYP2C19. Biotransformatie resulteert in metabolieten zonder antischimmelactiviteit, die voornamelijk in de urine worden uitgescheiden.

Toediening van meerdere doses gevolgd door verlengde bloedafname onthulde een driefasige eliminatie met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 16,5 dagen.

Speciale populaties

Er zijn geen leeftijdsafhankelijke veranderingen in de farmacokinetiek waargenomen, maar de eliminatiesnelheid kan verminderd zijn bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, wat resulteert in hogere bloedspiegels van terbinafine.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In langlopend onderzoek (tot 1 jaar) bij ratten en honden werden bij orale doseringen tot ongeveer 100 mg/kg per dag geen duidelijke toxische effecten waargenomen. Bij hoge orale doseringen bleken de lever, en mogelijk ook de nieren, potentiële doelorganen te zijn.

In een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij muizen werden na orale toediening van doses tot 130 mg/kg (mannelijke muizen) en 156 mg/kg (vrouwelijke muizen) geen tumoren of andere afwijkingen gevonden die aan de behandeling konden worden toegeschreven. In een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten werd bij mannelijke ratten bij het hoogste orale toedieningsniveau van 69 mg/kg een toegenomen incidentie van levertumoren waargenomen. Deze veranderingen, die verband gebracht kunnen worden met een proliferatie van peroxisomen, bleken soortspecifiek te zijn, aangezien ze niet werden aangetroffen in carcinogeniteitsonderzoek bij muizen, honden en apen.

Bij onderzoek met hoge doseringen bij apen werden de bij hogere doseringen (non-toxic effect level 50 mg/kg) refractieafwijkingen in de retina waargenomen. Deze afwijkingen werden in verband gebracht met de aanwezigheid van een terbinafinemetaboliet in het oogweefsel; ze verdwenen na het staken van de toediening. Bij deze afwijkingen werden geen histologische veranderingen gevonden.

Een oraal onderzoek van 8 weken bij jonge ratten leverde een niveau zonder toxisch effect (NTEL) van bijna 100 mg / kg / dag op, met als enige bevinding een licht verhoogd levergewicht, terwijl bij volwassen honden bij ≥ 100 mg / kg / dag (AUC-waarden ongeveer 13x (m) en 6x (f) die bij kinderen), tekenen van verstoring van het centrale zenuwstelsel (CZS) waargenomen werden, waaronder enkele episodes van convulsies bij individuele dieren. Vergelijkbare bevindingen zijn waargenomen bij hoge systemische blootstelling na intraveneuze toediening van terbinafine aan volwassen ratten of apen.

Terbinafine Aurobindo 125, 250 mg, tabletten	RVG 106095, RVG 106096	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2206a Pag. 10 van 11

Standaardtesten naar de genotoxiciteit *in vitro* en *in vivo* gaven geen aanwijzingen voor mutageniteit of clastogeniteit.

In onderzoek bij ratten of konijnen werd geen nadelige invloed op de fertiliteit of andere reproductieparameters waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat, type A
Silica, colloïdaal, watervrij
Hypromellose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminum blisterverpakking
Grootte van de verpakking:
6, 7, 8, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 en 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

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

Terbinafine Aurobindo 125 mg, tabletten: RVG 106095

Terbinafine Aurobindo 125, 250 mg, tabletten	RVG 106095, RVG 106096	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2206a Pag. 11 van 11

Terbinafine Aurobindo 250 mg, tabletten: RVG 106096

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2010

Datum van laatste verlenging: 24 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3: 19-01-2022