

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Terbinafin Q-Pharm 250 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält: 281,3 mg Terbinafinhydrochlorid, entsprechend 250 mg Terbinafin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Runde, weiße bis fast weiße, marmorierte Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von

1. Durch Dermatophyten verursachte Pilzinfektionen der Finger- und Zehennägel (distal-subunguale Onychomykose). Bei Mischinfektionen der Nägel mit Hefen vom distal-subungualen Typ ist ein Behandlungsversuch angezeigt.
2. Schwere therapieresistente Pilzinfektionen der Füße (Tinea pedis) und des Körpers (Tinea corporis und Tinea cruris), die durch Dermatophyten verursacht werden und durch eine äußerliche Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

Hinweise

Im Gegensatz zu lokal angewendeten Präparationen sind Terbinafin Tabletten bei Hefepilzkrankungen (Candidose, Pityriasis versicolor) der Haut nicht wirksam.

Zur Sicherung der Diagnose empfiehlt es sich, vor Beginn der Behandlung mit Terbinafin Tabletten geeignete Haut- bzw. Nagelproben für Labortests (KOH-Präparation, Pilzkultur oder Nagelbiopsie) zu entnehmen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Täglich 1 Tablette.

Subunguale Onychomykose

Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 3 Monate.

Bei alleinigem Befall der Fingernägel (Onychomykose der Fingernägel) kann eine kürzere Behandlungsdauer von 6 Wochen ausreichen.

Bei der Behandlung von Zehennagelinfektionen (Onychomykose der Zehennägel), insbesondere bei Befall des Großzehennagels, ist in einigen Fällen eine längere Therapiedauer (≥ 6 Monate) angezeigt. Geringes Nagelwachstum (unter 1 mm/Monat) während der ersten 12 Behandlungswochen ist ein Indiz für die Notwendigkeit einer längeren Therapie. Der optimale klinische Effekt wird erst einige Monate nach der Behandlung sichtbar, da die gesunden Nägel einige Zeit für das Nachwachsen benötigen.

Bei Mischinfektionen mit Hefen sollte die Behandlung nur bei Ansprechen der Therapie in den ersten 2 - 3 Wochen (Nachwachsen von gesundem Nagel) fortgesetzt werden.

Tinea pedis (interdigital, plantar / Mokassin-Typ), Tinea corporis und Tinea cruris

Die mittlere Behandlungsdauer beträgt jeweils 4 - 6 Wochen.

Der vollständige Rückgang der Anzeichen und Symptome der Infektion kann erst einige Wochen nach der Behandlung eintreten.

Weitere Informationen für spezielle Patientengruppen

Patienten mit Erkrankungen der Leber

Terbinafin Tabletten werden für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Terbinafin Tabletten wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht ausreichend untersucht und wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei Kindern

Terbinafin Tabletten werden nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern, da nur begrenzte Erfahrungen vorliegen.

Ältere Patienten

Es gibt keine Hinweise dafür, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist oder Nebenwirkungen auftreten, die bei jüngeren Patienten nicht festzustellen sind.

Wenn Terbinafin Tabletten für diese Altersgruppe verschrieben werden, sollte jedoch die Möglichkeit einer bestehenden Leber- oder Nierenfunktionsstörung bedacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Art der Anwendung

Die Tablette wird unzerkaut mit ausreichend Wasser eingenommen. Sie sollte vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Die Einnahme kann vor oder nach den Mahlzeiten erfolgen. Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird durch Nahrungsmittel nicht beeinträchtigt.

Die Behandlungszeit ist abhängig vom Anwendungsgebiet, der Ausdehnung und der Schwere der durch Dermatophyten verursachten Nagelpilzkrankungen (subunguale Onychomykose).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Terbinafin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Terbinafin Tabletten sollen nicht angewendet werden bei Nagelmykosen, bei denen die Nagelveränderung Folge einer primär bakteriellen Infektion ist.

Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen sollen Terbinafin Tabletten nicht verordnet werden.

Erfahrungen mit der Behandlung von Alkoholabhängigen liegen bisher nicht vor.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Terbinafin Tabletten werden für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen nicht empfohlen. Vor der Verordnung von Terbinafin Tabletten sollten die Leberfunktionswerte be-

stimmt werden, weil Lebertoxizität bei Patienten mit oder ohne vorbestehende Lebererkrankungen auftreten kann. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Überwachung durch Leberfunktionswerte (nach 4-6 Behandlungswochen) empfohlen. Terbinafin Tabletten sollten bei einer Erhöhung der Leberfunktionswerte sofort abgesetzt werden. Bei Patienten, die mit Terbinafin Tabletten behandelt wurden, trat in sehr seltenen Fällen schweres Leberversagen auf, das in manchen Fällen zum Tod oder zur Lebertransplantation führte. In der Mehrzahl der Fälle von Leberversagen hatten die Patienten schwerwiegende systemische Grunderkrankungen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, denen Terbinafin Tabletten verschrieben wurden, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie unverzüglich ihren Arzt informieren sollten, wenn sie Symptome wie unerklärliche länger anhaltende Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Erbrechen, Schmerzen im oberen GI-Trakt, Ikterus, dunklen Urin oder blassen Stuhl feststellen. Orales Terbinafin sollte abgesetzt werden, wenn diese Symptome auftreten; die Leberfunktionen des betreffenden Patienten sollten sofort untersucht werden, um zu überprüfen, ob eine Leberfunktionsstörung oder -erkrankung vorliegt.

Dermatologische Effekte

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Terbinafin Tabletten einnahmen, schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) berichtet. Falls ein progredientes Exanthem auftritt, muss die Behandlung mit Terbinafin Tabletten beendet werden.

Terbinafin Tabletten sollten bei Patienten mit vorbestehender Psoriasis oder vorbestehendem Lupus erythematoses mit Vorsicht angewendet werden, da nach Markteinführung Fälle und Verschlechterungen von Psoriasis sowie kutanem und systemischem Lupus erythematoses berichtet wurden.

Hämatologische Effekte

Sehr seltene Fälle von Dyskrasie (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie) wurden bei Patienten, die mit Terbinafin Tabletten behandelt wurden, berichtet. Die Ätiologie jeder

Blutbildveränderung bei Patienten unter Behandlung mit Terbinafin Tabletten muss untersucht und eine mögliche Änderung der Medikation, einschließlich des Absetzens der Behandlung mit Terbinafin Tabletten, überdacht werden.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min bzw. Serum-Kreatinin ≥ 300 Mikromol/l bzw. 3 mg/dl) wurde die Anwendung von Terbinafin Tabletten nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

In-vitro- und *In-vivo*-Befunde zeigen, dass Terbinafin den über CYP2D6, einem Isoenzym des Cytochrom-P-450-Systems, vermittelten Metabolismus hemmt (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Terbinafin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, die den Metabolismus fördern, kann die Plasmaclearance von Terbinafin beschleunigt werden. Rifampicin erhöhte die Plasmaclearance von Terbinafin um 100 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Cytochrom-P-450 hemmen, kann die Plasmaclearance von Terbinafin gehemmt werden. Cimetidin reduzierte die Plasmaclearance von Terbinafin um 33%. Wenn die gleichzeitige Anwendung solcher Medikamente notwendig ist, sollte die Dosis von Terbinafin Tabletten entsprechend angepasst werden.

Fluconazol erhöhte die C_{max} und AUC von Terbinafin um 52% bzw. 69%, bedingt durch die Hemmung der beiden Enzyme CYP2C9 und CYP3A4. Bei gleichzeitiger Gabe von Terbinafin mit anderen Arzneimitteln, die die beiden Enzyme CYP2C9 und CYP3A4 hemmen, z. B. Ketoconazol und Amiodaron, tritt möglicherweise eine ähnlich erhöhte Exposition auf.

Wirkung von Terbinafin auf andere Arzneimittel

Terbinafin kann die Wirkung folgender Arzneimittel verstärken bzw. deren Plasmakonzentration erhöhen:

Terbinafin reduzierte die Clearance von Coffein (nach intravenöser Anwendung) um 19 %.

Substanzen, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden

Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien geht hervor, dass Terbinafin den durch das Isoenzym CYP2D6 vermittelten Metabolismus hemmt. Dieser Befund könnte von klinischer Relevanz für solche Substanzen sein, die überwiegend durch CYP2D6 verstoffwechselt werden, insbesondere wenn sie gleichzeitig ein enges therapeutisches Fenster haben, wie z.B. bestimmte Vertreter folgender Arzneistoffgruppen: trizyklische Antidepressiva (TCA), selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe (SSRI), Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-I) vom Typ B, Antiarrhythmika (einschließlich der Klassen 1A, 1B und 1C) und β -Rezeptorenblocker (s. Abschnitt 4.4).

Terbinafin reduziert die Clearance von Desipramin um 82% (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Studien an gesunden Probanden, die als starke Metabolisierer von Dextromethorphan (Antitussivum und CYP2D6-Testsubstrat) identifiziert worden waren, erhöhte Terbinafin das metabolische Verhältnis von Dextromethorphan/Dextrorphan im Urin im Durchschnitt um das 16- bis 97-Fache. Daher kann Terbinafin möglicherweise die starke CYP2D6-Metabolisierung bei diesen Personen in eine schwache Metabolisierung umwandeln.

Informationen zu anderen Arzneimitteln, die bei gleichzeitiger Anwendung mit Terbinafin zu keinen oder geringfügigen Wechselwirkungen führen

In-vitro-Studien und Studien an gesunden Probanden haben gezeigt, dass Terbinafin nur ein geringfügiges Potenzial hat, die Clearance von Arzneimitteln, die über das Cytochrom-P-450-System metabolisiert werden (z.B. Terfenadin, Triazolam, Tolbutamid, Ethinestradiol [z.B. in oralen Kontrazeptiva]) zu hemmen oder zu fördern, mit Ausnahme solcher Arzneimittel, die über CYP2D6 metabolisiert werden (s. oben).

Terbinafin hat keinen Einfluss auf die Clearance von Phenazon und Digoxin.

Terbinafin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Fluconazol.

Weiterhin gab es keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Terbinafin und den möglichen Komedikationen Cotrimoxazol (Trimethoprim und Sulfamethoxazol), Zidovudin oder Theophyllin.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei einigen Patientinnen, die Terbinafin gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva eingenommen haben, wurden Menstruationsstörungen (z.B. unregelmäßige Menstruation, Durchbruchblutungen, Zwischenblutungen und Ausbleiben der Menstruation) beobachtet. Diese Störungen traten jedoch nicht häufiger auf als bei Frauen, die nur orale Kontrazeptiva einnahmen.

Daten, die besondere Empfehlungen für gebärfähige Frauen unterstützen, liegen nicht vor.

Terbinafin kann die Wirkung folgender Arzneimittel abschwächen bzw. deren Plasmakonzentration erniedrigen:

Terbinafin erhöht die Plasma-Clearance von Ciclosporin um 15%.

Es wurde in Spontanmeldungen über eine Erhöhung oder Senkung der Prothrombinzeit bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Terbinafin und Warfarin einnahmen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Terbinafin und den beobachteten Veränderungen ist jedoch nicht gesichert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Terbinafin wirkt am Versuchstier weder embryotoxisch noch teratogen. Da die dokumentierte klinische Erfahrung bei schwangeren Frauen jedoch sehr begrenzt ist, sollten Terbinafin Tabletten während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, außer bei positiver Nutzen/Risiko-Abwägung.

Stillzeit

Terbinafin geht in die Muttermilch über. Stillende Mütter sollten daher nicht mit Terbinafin Tabletten behandelt werden.

Fertilität

Relevante Informationen aus der humanen Anwendung liegen nicht vor. Studien an Ratten zur fetalen Toxizität

und zur Fertilität ergaben keine Hinweise auf schädigende Wirkungen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zur Auswirkung von Terbinafin Tabletten auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Patienten, bei denen als Nebenwirkung Schwindelgefühl auftritt, sollen vermeiden, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder nach Markteinführung auftraten, sind gemäß den MedDRA-Organenklassen nachfolgend aufgeführt. Innerhalb jeder Klasse sind Nebenwirkungen nach deren Häufigkeit beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Zusätzlich werden bei der Bewertung von Nebenwirkungen Häufigkeiten gemäß der folgenden Konvention (CIOMS III) zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ≥ 1/10
- Häufig ≥ 1/100, < 1/10
- Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100
- Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000
- Sehr selten < 1/10.000
- Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie.
Sehr selten: Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich angioneurotisches Ödem), kutaner oder systemischer Lupus erythematodes.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Verminderter Appetit.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression.
Gelegentlich: Angst.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.
Häufig: Geschmacksstörungen oder Geschmacksverlust - in der Regel innerhalb von 15 Wochen nach Absetzen von Terbinafin Tabletten reversibel.

Geschmacksstörungen oder -verlust können in Einzelfällen auch länger (bis zu zwei Jahren) dauern. In sehr seltenen Fällen führten die Geschmacksstörungen zu Appetitlosigkeit, die durch verminderte Nahrungsaufnahme einen ungewollten Gewichtsverlust verursachte. Schwindel.

Gelegentlich: Parästhesie und Hypästhesie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Gastrointestinale Beschwerden (abdominale Distension, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall).

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberversagen, Hepatitis, Gelbsucht, Cholestase, erhöhte Spiegel von Leberenzymen (siehe Abschnitt 4.4).
Sehr selten: Leberversagen, mit nachfolgender Lebertransplantation oder Todesfolge. In der Mehrzahl dieser Fälle hatten die Patienten schwerwiegende Grunderkrankungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Allergische Hautreaktionen (Ausschlag, Urtikaria).
Gelegentlich: Lichtempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Photodermatose, allergische Lichtempfindlichkeitsreaktion und polymorphe Lichtdermatose).

Sehr selten: Psoriasisiformer Hautausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis, Alopezie. Es wurden schwere Hautreaktionen (z.B. Erythema exsudativum multiforme [EEM], Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulosis [AGEP]),

toxischer Hautausschlag, exfoliative Dermatitis und bullöse Dermatose beobachtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Reaktionen des Muskel- und Skelettsystems (Myalgie, Arthralgie).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit.

Gelegentlich: Fieber.

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtsabnahme infolge von Geschmacksstörungen.

Nebenwirkungen, die in Spontanberichten und in der Literatur beschrieben wurden (Häufigkeit nicht bekannt).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Marktzulassung von Terbinafin in spontanen Fallberichten und in der Literatur beschrieben. Da diese Nebenwirkungen freiwillig über eine Population unbekannter Größe berichtet wurden, ist es nicht möglich, deren Häufigkeit verlässlich zu schätzen. Ihre Häufigkeit wird daher als nicht bekannt eingestuft. Nebenwirkungen sind gemäß den MedDRA-Organen aufgeführt. Innerhalb jeder Klasse sind Nebenwirkungen nach deren Häufigkeit beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt. Innerhalb jeder Organklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische Reaktionen, Serumkrankheit-ähnliche Reaktion.

Psychiatrische Erkrankungen

Depressive Symptome infolge von Geschmacksstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Herabgesetztes Hörvermögen, Hörstörung.

Gefäßerkrankungen

Vaskulitis.

Erkrankungen des Nervensystems

Anosmie einschließlich dauerhafter Anosmie, Hyposmie.

Augenerkrankungen

Sehtrübung, verminderte Sehschärfe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Pankreatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Rhabdomyolyse.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Grippe-ähnliche Erkrankung.

Untersuchungen

Erhöhte Blutspiegel der Kreatinphosphokinase.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Wenige Fälle von Überdosierungen (bis zu 5 g Terbinafin) sind bekannt geworden, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch und Schwindel geführt haben.

b) Therapie von Intoxikationen

Zunächst sollte Aktivkohle zur Elimination des Wirkstoffs gegeben werden. Falls erforderlich, wird eine symptomatische Behandlung durchgeführt. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Orales Antimykotikum, ATC Code: D01BA02

Wirkmechanismus

Terbinafin ist ein Allylamin mit einem breiten antimykotischen Wirkungsspektrum bei Pilzinfektionen der Haut und der Nägel, verursacht durch Dermatophyten wie Trichophyton (z.B. T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum), Microsporum (z.B. M. canis) und Epidermophyton floccosum.

Bereits in niedriger Konzentration wirkt Terbinafin fungizid gegen Dermatophyten, Schimmelpilze und bestimmte dimorphe Pilze. Gegen Hefen entfaltet Terbinafin, je nach Spezies, fungizide (z.B. bei Pityrosporum orbiculare oder Malassezia furfur) oder fungistatische Wirkung.

Nach oraler Gabe wirkt Terbinafin nicht gegen Hefen, dies gilt auch für Pityrosporon-Arten. Erste klinische Hinweise deuten auf ein Ansprechen (bis 80 %) auf Candida parapsilosis bei distal-subungualen Onychomykosen bei einer Therapiedauer von 48 Wochen mit einer Rezidivquote von 13 % hin.

Terbinafin greift in einer frühen Stufe hochspezifisch in die Sterolbiosynthese der Pilze ein. Dies führt zu einem Ergosterolmangel und einer intrazellulären Ansammlung von Squalen und schließlich zum Tod der Pilzzelle. Terbinafin entfaltet seine Wirkung durch Hemmung des Enzyms Squalenepoxidase in der Zellmembran des Pilzes. Die Squalenepoxidase gehört nicht zum Cytochrom-P-450-Enzymsystem.

Bei oraler Gabe reichert sich Terbinafin in Haut, Haaren und Nägeln in fungizid wirksamen Konzentrationen an.

Klinische Studien

Onychomykose

Die Wirksamkeit von Terbinafin-Tabletten bei der Behandlung von Onychomykose wird anhand des Ansprechens von Patienten mit Zehennagel- und/oder Fingernagel-Infektionen dargestellt, die an drei US-amerikanischen/ kanadischen placebokontrollierten klinischen

Studien (SFD301, SF5 und SF1508) teilnahmen.

Die Ergebnisse der ersten Zehennagelstudie zeigten – entsprechend der Beurteilung in der 48. Woche (12-wöchige Behandlung mit 36-wöchigem Follow-up nach Beendigung der Therapie) – eine mykologische Heilung bei 70% der Patienten, die definiert war als gleichzeitiges Auftreten eines negativen Ergebnisses der mikroskopischen Untersuchung von Nativpräparaten der betroffenen Hautareale (KOH-Test) und negativer Kultur. Bei 59% der Patienten kam es zu einer wirksamen Behandlung (mykologische Heilung plus 0% Nagelbeteiligung oder >5mm Wachstum von neuem gesunden Nagel); 38% der Patienten wiesen eine mykologische Heilung sowie eine klinische Heilung auf (0% Nagelbeteiligung).

In einer zweiten Zehennagelstudie zur Dermatophyten-Onychomykose, bei der auch Nicht-Dermatophyten kultiviert wurden, konnte eine ähnliche Wirksamkeit gegenüber Dermatophyten nachgewiesen werden. Es wurde nicht geklärt, welche pathogene Rolle die Nicht-Dermatophyten spielen, die bei Vorliegen einer Dermatophyten-Onychomykose kultiviert wurden. Die klinische Signifikanz dieses Zusammenspiels ist unbekannt.

Die Ergebnisse der Fingernagelstudie zeigten – laut der Beurteilung in Woche 24 (6-wöchige Behandlung mit 18-wöchigem Follow-up nach Beendigung der Therapie) – eine mykologische Heilung bei 79%, eine wirksame Behandlung bei 75% und eine mykologische Heilung plus klinische Heilung bei 59% der Patienten.

Die mittlere Zeit bis zum Therapieerfolg bei Onychomykose betrug in der ersten Zehennagelstudie ungefähr 10 Monate und in der Fingernagelstudie 4 Monate. In der ersten Zehennagelstudie betrug die klinische Rezidivrate ca. 15% bei Patienten, die mindestens sechs Monate nach Erreichen der klinischen Heilung und mindestens ein Jahr nach Abschluss der Terbinafin-Therapie beurteilt wurden.

Pilzinfektionen der Haut (Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis) und Hefepilzinfektionen der Haut durch die Gattung Candida (z.B. Candida albicans), bei denen eine orale Therapie aufgrund von Lokalisierung, Schweregrad oder Ausmaß der Infektion in der Regel als geeignet erachtet wird
Tinea corporis, Tinea cruris

In den drei kontrollierten, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studien 5OR (4-wöchige Studie), 6-7OR

(4-wöchige Studie) und 11-21OR (6-wöchige Studie) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Terbinafin-Tabletten bei der Behandlung von Tinea corporis und cruris beurteilt.

In zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien (5OR, 6-7OR) wurde die Wirksamkeit von 125 mg Terbinafin zweimal täglich bei Patienten mit der Diagnose Tinea corporis/ cruris beurteilt.

Die Studien umfassten insgesamt 43 auf Terbinafin und 45 auf Placebo randomisierte Patienten. Innerhalb der Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf demographische und anamnestiche Daten. Die Wirksamkeit wurde anhand negativer Mykologie-Tests und einer Verminderung der klinischen Symptomatik gezeigt und nach 4 Wochen sowie in der Follow-up-Untersuchung bewertet. Als Mykologie-Tests kamen direkte Mikroskopie (Vorhandensein von Pilzmyzel im Nativpräparat) und Kultivierung von Pilzmyzel aus dem Nativpräparat (Vorhandensein von Pilzwachstum) zum Einsatz. Beide Studien ergaben am Ende der Therapie und beim Follow-up eine minimale Wirksamkeit bei mit Placebo behandelten Patienten im Vergleich zur Wirksamkeit von oral verabreichtem Terbinafin. In der Studie 5OR wurden eine mykologische Heilung und eine Verminderung der klinischen Symptomatik bei 73% bzw. 54% der mit 125 mg Terbinafin zweimal täglich behandelten Patienten am Ende der Therapie sowie 89% bzw. 62% beim Follow-up erreicht, im Vergleich zu jeweils 0% bei mit Placebo behandelten Patienten. In der Studie 6-7OR wurden eine mykologische Heilung und eine Verminderung der klinischen Symptomatik bei 97% bzw. 89% der mit 125 mg Terbinafin zweimal täglich behandelten Patienten am Ende der Therapie erreicht, im Vergleich zu 29% bzw. 12% der mit Placebo behandelten Patienten. Beim Follow-up wurden eine mykologische Heilung und eine Verminderung der klinischen Symptomatik bei 97% bzw. 91% der mit 125 mg Terbinafin zweimal täglich behandelten Patienten erreicht, im Vergleich zu 37% bzw. 21% der mit Placebo behandelten Patienten.

In der dritten Studie (11-21OR), einer 6-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 125 mg Terbinafin zweimal täglich mit 250 mg Griseofulvin zweimal täglich verglichen. In jeder Gruppe wurden 126 Patienten in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Diese Studie zeigte für 125 mg Terbinafin zweimal täglich eine hohe mykolo-

gische Heilungsrate (97% und 100% der Patienten nach Behandlungsende bzw. beim Follow-up im Vergleich zu 90% und 94% der mit Griseofulvin behandelten Patienten) und eine signifikant bessere Verringerung der Anzeichen und Symptome im mit Terbinafin behandelten Studienarm am Ende der Therapie (93%) und beim Follow-up (94%) im Vergleich zum Komparator (86% bzw. 87 %).

Tinea pedis

In zwei doppelblinden, kontrollierten Studien wurde 125 mg Terbinafin zweimal täglich mit Placebo (39-40OR) und mit 250 mg Griseofulvin zweimal täglich (20OR) bei der Behandlung von Tinea pedis verglichen. Für beide Studien wurden Patienten mit chronischer, rezidivierender Erkrankung rekrutiert. In der Studie 39-40OR berichteten 65% der Patienten unter Terbinafin eine mykologische Heilung beim Follow-up, während keiner der mit Placebo behandelten Patienten ansprach. In der Studie 20OR wurde nach 6-wöchiger Therapie mit Terbinafin bei 88% eine Heilung beim Follow-up im Vergleich zu 45% der Patienten, die mit Griseofulvin behandelt wurden, erreicht. Diese Patienten zeigten bei einer Untersuchung nach 10 Monaten eine 94%ige Heilungsrate im Vergleich zu einer Heilungsrate von 30% von Griseofulvin in der gleichen Patientenpopulation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Terbinafin wird nach oraler Gabe gut resorbiert (>70%). Nach Einnahme von 250 mg Terbinafin wurden maximale Plasmaspiegel von 1,3 Mikrogramm/ml nach 1,5 Stunden erreicht. Im Steady-State (70% Steady-State wird nach ungefähr 28 Tagen erreicht) war die maximale Plasma-Konzentration im Durchschnitt um 25% höher als nach einer Einzeldosis, und die Plasma-AUC war um den Faktor 2,3 höher. Aus der Erhöhung der AUC kann eine effektive Halbwertszeit von ca. 30 Stunden berechnet werden. Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird nur mäßig durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst (Erhöhung der AUC um weniger als 20 %). Eine Dosiskorrektur ist nicht erforderlich.

Verteilung

Terbinafin ist stark plasmaproteingebunden (99%). Es diffundiert rasch durch die Dermis und konzentriert sich im lipophilen Stratum corneum.

Terbinafin wird auch im Sebum sezerniert, was zu hohen Konzentrationen in den Haarfollikeln, Haaren und talgreicher Haut führt. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich Terbinafin innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn in der Nagelplatte verteilt.

Biotransformation

Terbinafin wird schnell und extensiv durch mindestens sieben Isoenzyme des Cytochrom-P-450-Systems metabolisiert, unter hauptsächlichster Beteiligung von CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 und CYP2C19.

Elimination

Die Biotransformation führt zu Metaboliten ohne fungizide Wirkung, die vorwiegend über den Urin ausgeschieden werden. Die Verabreichung von Mehrfachdosen gefolgt von einer fortgeführten Blutentnahme zeigte eine triphasische Elimination mit einer terminalen Halbwertszeit von ungefähr 16,5 Tagen.

Bioverfügbarkeit

Wegen des First-Pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Terbinafin aus Tabletten ungefähr 50%.

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine klinisch relevanten altersbedingten Änderungen der Plasma-Konzentrationen im Steady-State beobachtet.

Pharmakokinetik-Studien mit Einzeldosengabe haben gezeigt, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) oder mit vorbestehender Leberfunktionsstörung die Clearance von Terbinafin um etwa 50 % reduziert sein kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die Hauptsymptome einer akuten Überdosierung bestehen in gastro-intestinalen Beschwerden, wie z.B. Übelkeit und Erbrechen.

b) Chronische und subchronische Toxizität

In Langzeitstudien (bis zu 1 Jahr) bei Ratten und Hunden wurden in keiner der Spezies auffällige toxische Effekte bei einer oralen Dosis bis zu 100 mg/kg pro Tag beobachtet. Bei hohen oralen Dosen wurden die Leber und möglicherweise auch die Niere als potenzielle Zielorgane identifiziert.

Hingegen zeigten sich Erhöhungen der Lebergewichte und der aktivierten Plasmathrombinzeit (aPTT) bei Hunden und Affen. Diese Effekte traten bei den Tieren unter solchen Dosen auf, die zu einer Gleichgewichtskonzentration (steady state) von Terbinafin im Plasma führten. Diese Plasmaspiegel waren 2-3fach höher als die Plasmaspiegel, die beim Menschen nach der Minimaldosis zu Effekten führten. Höhere Dosierungen wurden nicht untersucht.

Während der Studien an Affen, denen hohe orale Terbinafin-Dosen verabreicht wurden, konnten refraktile Irregularitäten in der Retina beobachtet werden (nicht toxische Dosis bei 50 mg/kg). Diese Irregularitäten standen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Terbinafin-Metaboliten im okularen Gewebe und verschwanden wieder mit dem Absetzen des Wirkstoffes. Sie waren nicht assoziiert mit histologischen Veränderungen.

In einer 8-wöchigen Studie mit oraler Verabreichung an juvenile Ratten wurde ein *no-toxic-effect level* (NTEL) von annähernd 100mg/kg/Tag ermittelt, wobei als einziger Befund erhöhte Lebergewichte auftraten. Bei heranwachsenden Hunden dagegen wurden bei Dosen von ≥ 100 mg/kg/Tag (AUC-Werte ca. 13-fach (m) bzw. 6-fach (f) höher als bei Kindern) bei einzelnen Tieren Anzeichen von Störungen des Zentralnervensystems (ZNS) mit einzelnen Krampfepisoden beobachtet. Ähnliche Befunde zeigten sich bei hoher systemischer Exposition nach intravenöser Verabreichung von Terbinafin an erwachsene Ratten und Affen.

c) Reproduktionstoxizität

Es wurden keine unerwünschten Effekte bezüglich der Fertilität oder anderer Reproduktionsparameter in Studien an Ratten oder Kaninchen beobachtet.

d) Mutagenität

Aus der durchgeführten Standard-batterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätsprüfungen ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial des Arzneimittels.

e) Kanzerogenität

In einer oralen Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Mäusen wurden keine neoplastischen oder andere abnorme Befunde bei der Behandlung mit Dosierungen bis zu 130 mg/kg (männliche Tiere) und 156 mg/kg (weibliche Tiere) pro Tag beobachtet. In einer oralen Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Ratten mit der höchsten Dosierung von 69 mg/kg pro Tag wurde eine gesteigerte Inzidenz von Lebertumoren bei männlichen Tieren beobachtet. Diese Änderungen, die mit der Proliferation der Peroxisomen assoziiert sein können, sind als spezies-spezifisch anzusehen, da sie weder in der Kanzerogenitätsstudie an Mäusen noch in anderen Studien an Mäusen, Hunden und Affen beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Halbierte Tabletten im Umkarton, vor Licht geschützt und nicht länger als 24 Stunden aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses:

Al/PVC/PVDC Blister (opak)

Packungsgrößen:
Packungen zu 14, 28 und 42 Tabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstraße 13
D-24941 Flensburg
Tel.: 0461/995799-0
Fax: 0461/995799-40

Mitvertrieb:

Q-Pharm AG
Bahnhofstraße 1-3
D-23795 Bad Segeberg

8. ZULASSUNGSNUMMER

55346.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

02. November 2004 / 27. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig