1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Terbiderm 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

Weiße Tablette mit Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von:

- 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.
- 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 angewendetem Terbinafin ist Terbiderm 250 mg bei Hefepilzerkrankungen (Candidose, Pityriasis versicolor) der Haut nicht wirksam.

Zur Sicherung der Diagnose empfiehlt es sich, vor Beginn der Behandlung mit Terbiderm 250 mg 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 Wachstum benötigen.

Bei Mischinfektionen mit Hefen sollte nur bei Ansprechen der Therapie in den ersten 2 - 3 Wochen (Nachwachsen von gesundem Nagel) die Behandlung 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
Terbiderm 250 mg ist für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Die Anwendung von Terbiderm 250 mg wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht ausreichend untersucht und wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Terbiderm 250 mg Tabletten werden für die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen, 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. Terbiderm 250 mg kann ab einem Alter von 65 Jahren in der gleichen Dosierung wie bei jüngeren Erwachsenen eingenommen werden.

Wenn Terbiderm 250 mg für diese Altersgruppe verschrieben wird, sollte jedoch die Möglichkeit einer bestehenden Leber- oder Nierenfunktionsstörung bedacht werden (siehe Abschnitte 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 Nagelpilzerkrankungen (subunguale Onychomykose).

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Terbinafin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Terbiderm 250 mg.

Terbiderm 250 mg soll nicht angewendet werden bei Nagelmykosen, bei denen die Nagelveränderung Folge einer primär bakteriellen Infektion ist.

Terbiderm 250 mg ist kontraindiziert bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen.

Erfahrungen mit der Behandlung von Alkoholabhängigen liegen bisher nicht vor.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion
Terbiderm 250 mg Tabletten sind bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Vor der Verordnung von Terbiderm 250 mg sollte eine Bestimmung der Leberfunktionswerte durchgeführt werden, weil Lebertoxizität bei Patienten mit oder ohne vorbestehende Lebererkrankung auftreten kann. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Überwachung durch Leberfunktionstests (nach 4-6 Wochen Behandlungsdauer) empfohlen. Terbiderm 250 mg sollte bei einer Erhöhung der Leberfunktionswerte sofort abgesetzt werden.

Bei Patienten, die mit Terbinafin-haltigen 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 zur Zeit der Medikation bereits bestehende schwerwiegende systemische Grunderkrankungen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten, denen Terbinafin verschrieben wurde, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie unverzüglich ihren Arzt informieren sollten, wenn sie jegliche Anzeichen oder 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 und 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-haltige Tabletten einnahmen, schwere Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) berichtet. Im Falle des Auftretens eines fortschreitenden Exanthems muss die Behandlung mit Terbiderm 250 mg abgebrochen werden.

Terbiderm 250 mg Tabletten sollten bei Patienten mit vorbestehender Psoriasis oder vorbestehendem Lupus erythematodes mit Vorsicht angewendet werden, da nach Markteinführung Fälle und Verschlechterungen von Psoriasis sowie kutanem und systemischem Lupus erythematodes berichtet wurden.

Hämatologische Effekte
Sehr seltene Fälle von Dyskrasie (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie) wurden bei Patienten, die mit Terbinafin-haltigen Tabletten behandelt wurden, berichtet. Die Ätiologie jeder Blutbildveränderung bei Patienten unter Behandlung mit Terbiderm 250 mg muss untersucht und eine mögliche Dosisanpassung der Medikation, einschließlich des Absetzens der Behandlung mit Terbiderm 250 mg, 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 mit Terbinafin-haltigen 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-P450-Systems, vermittelten Metabolismus hemmt (siehe Abschnitt 4.5).

Terbiderm 250 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Terbinafin
Bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, die den Metabolismus fördern, kann die Plasma-Clearance von Terbinafin be-

schleunigt werden.
Rifampicin erhöhte die Plasma-Clearance von Terbinafin um 100%.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Cytochrom-P450 hemmen, kann die Plasma-Clearance von Terbinafin gehemmt werden.
Cimetidin reduziert die Plasma-Clearance von Terbinafin um 33%.
Wenn die gleichzeitige Anwendung solcher Medikamente notwendig ist, sollte die Dosis von Terbiderm 250 mg 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 (wie 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 Plasma-Konzentration 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), Beta-Rezeptorenblocker, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe (SSRI), Antiarrhythmika (einschließlich der Klassen 1A, 1B und 1C) und Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-I) vom Typ B (siehe Abschnitt 4.4).

Terbinafin reduzierte 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.

Terbinafin kann die Wirkung folgender Arzneimittel abschwächen bzw. deren Plasma-Konzentration erniedrigen:
Terbinafin erhöhte 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 Terbiderm 250 mg und den beobachteten Veränderungen ist jedoch nicht gesichert.

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 zu vernachlässigendes Potenzial hat, die Clearance von Arzneimitteln, die über das Cytochrom-P450-System metabolisiert werden (z. B. Terfenadin, Triazolam, Tolbutamid, Ethinylestradiol [z. B. in oralen Kontrazeptiva]) zu hemmen oder zu fördern, mit Ausnahme solcher Arzneimittel, die über CYP2D6 metabolisiert werden (siehe oben).

Terbinafin hat keinen Einfluss auf die Clearance von Phenazon oder 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 im gleichen Zeitraum 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es gibt keine adäquaten oder gut kontrollierten klinischen Studien mit Terbinafin bei schwangeren Frauen. In einer beobachtenden, registerbasierten Kohortenstudie gab es zwar keine Erhöhung des Risikos von schweren Missbildungen oder Spontanaborten, wenn während der Schwangerschaft Terbinafin oral eingenommen wurde, jedoch ist diese Studie nicht ausreichend, um die Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft zu belegen (siehe Abschnitt 5.1).

Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung bei schwangeren Frauen und der langen Behandlungsdauer, sollte Terbiderm 250 mg in der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abschätzung angewendet werden.

Stillzeit
Terbinafin geht in die Muttermilch über und kann dort akkumulieren. Da nicht bekannt ist, ob Terbinafin zu unerwünschten Wirkungen beim gestillten Säugling führt, sollen stillende Mütter nicht mit Terbiderm 250 mg behandelt werden. Falls eine Behandlung erforderlich ist, ist abzustillen.

Fertilität
Es liegen keine klinischen Daten beim Menschen vor. Studien an Ratten haben keine unerwünschten Effekte auf die männliche oder weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Zur Auswirkung von Terbiderm 250 mg auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Patienten, bei denen als unerwünschte Wirkung Schwindel auftritt, sollten 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-Organklassen 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.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100 bis <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
Selten (≥1/10.000 bis <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
Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion, Serumkrankheitähnliche Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr häufig: Verminderter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Depression
Gelegentlich: Angst
Nicht bekannt: Depressive Symptome infolge von Geschmacksstörungen

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen
Häufig: Geschmacksstörungen oder Geschmacksverlust – in der Regel innerhalb von 15 Wochen nach Absetzen von Terbiderm 250 mg 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
Nicht bekannt: Anosmie einschließlich dauerhafter Anosmie, Hyposmie

Augenerkrankungen
Häufig: Störung des Sehvermögens
Nicht bekannt: Sehtrübung, verminderte Sehschärfe

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus
Nicht bekannt: Vermindertes Hörvermögen, Hörstörung

Gefäßerkrankungen
Nicht bekannt: Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Gastrointestinale Beschwerden (abdominale Distension, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall)
Nicht bekannt: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Leberversagen, Hepatitis, Gelbsucht, Cholestase, erhöhte Leberenzymspiegel (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: Blässe der Haut, Schleimhaut oder Nagelbett (mögliche Anzeichen einer Anämie), Lichtempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Photodermatose, allergische Lichtempfindlichkeitsreaktion und polymorphe Lichtdermatose)
Sehr selten: Psoriasiformer 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 Dermatitis beobachtet.
Nicht bekannt: Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Sehr häufig: Reaktionen des Muskel- und Skelettsystems (Myalgien, Arthralgien)
Nicht bekannt: Rhabdomyolyse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Müdigkeit
Gelegentlich: Fieber
Nicht bekannt: Grippe-ähnliche Erkrankung

Untersuchungen
Gelegentlich: Gewichtsabnahme infolge von Geschmacksstörungen
Nicht bekannt: 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: 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: Antimykotika zur systemischen Anwendung
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*), Epidermophyton floccosum und Hefen der Gattung Candida (z. B. *C. albicans*) und Malassezia.

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

Nach oraler Gabe wirkt Terbinafin nicht gegen Hefen, dies gilt auch für Malassezia-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 hoch spezifisch in die Sterolbiosynthese der Pilze ein. Dies führt zu einem Ergosterol-Mangel 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-P450-Enzymsystem.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Onychomykose

Die Wirksamkeit von Terbinafin-haltigen 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 >5 mm 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, placebo-kontrollierten 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 46 auf Terbinafin und 49 auf Placebo randomisierte Patienten. Innerhalb der Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf demographische und anamnestische 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 mykologische 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.

Exposition von oralem Terbinafin während der Schwangerschaft
In Dänemark wurde von 1997 bis 2016 eine landesweite, beobachtende, registerbasierte Kohortenstudie mit einer Kohorte von 1.650.649 Schwangerschaften durchgeführt. Als exponiert galt, wer ein Rezept für ein orales oder topisches Terbinafin eingelöst hatte.
Die Schwangerschaften wurden anhand von Propensity-Scores abgeglichen und Schwangerschaften mit oraler Terbinafin-Exposition in einem Verhältnis von 1:10 mit Schwangerschaften ohne Terbinafin-Exposition verglichen, um das Risiko schwerer Fehlbildungen (522 versus 5.220) und spontaner Aborte (891 versus 8.910) zu bewerten. Die Odds Ratio für das Risiko von schweren Fehlbildungen betrug 1,01 (95%-KI; 0,63-1,62) bei Schwangerschaften mit oraler Terbinafin-Exposition im Vergleich zu Schwangerschaften ohne Terbinafin-Exposition.
Die Hazard Ratio für das Risiko eines Spontanaborts bei Schwangerschaften mit oraler Terbinafin-Exposition betrug 1,06 (95%-KI; 0,86-1,32) im Vergleich zu Schwangerschaften ohne Terbinafin-Exposition.
Es wurde kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen oder Spontanaborte bei den mit oralem Terbinafin exponierten Schwangerschaften festgestellt.

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 Plasmaprotein-gebunden (99 %). Es diffundiert rasch durch die Dermis und reichert sich im lipophilen Stratum corneum an. Terbinafin wird auch ins 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-P450-Systems metabolisiert, unter hauptsächlicher 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 triphasiche Elimination mit einer terminalen Halbwertszeit von ungefähr 16,5 Tagen.

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

Spezielle Patientengruppen
Es wurden keine klinisch relevanten altersbedingten Änderungen der Plasma- Konzentrationen im Steady-State beobachtet.
Pharmakokinetikstudien 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 gastrointestinalen Beschwerden, wie z. B. Übelkeit oder Erbrechen.

b) Toxizität bei wiederholter Gabe
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- bis 3-fach höher als die Plasmaspiegel, die beim Menschen nach der Minimaldosis zu Effekten führten. Höhere Dosierungen wurden nicht untersucht.

In einer 32-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Affen, denen hohe orale Terbinafin-Dosen verabreicht wurden, konnten refraktile Irregularitäten in der Retina beobachtet werden (nicht toxische Dosis bei 50 mg/kg/Tag). 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 4-wöchigen Studien führte die intravenöse Verabreichung von Terbinafin bei Ratten (> 30 mg/kg/Tag) und Affen (75 mg/kg/Tag) zu Störungen des zentralen Nervensystems einschließlich Hypoaktivität, Ataxie und Krämpfen.

c) Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
Es wurden keine unerwünschten Effekte bezüglich der Fertilität oder anderer Reproduktionsparameter in Studien an Ratten oder Kaninchen beobachtet.

Juvenile Tierstudien
In einer 8-wöchigen Studie mit oraler Verabreichung an juvenile Ratten wurde ein *no-toxic-effect-level* (NTEL) von annähernd 100 mg/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.

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

d) Genotoxizität
Aus der durchgeführten Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitäts-prüfungen ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial des Arzneimittels.

e) Kanzerogenes Potenzial
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 speziesspezifisch 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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht relevant.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Den Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blister mit Aluminiumfolie zu
14 Tabletten
28 Tabletten und
42 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Tel. 089/641 86-0
Fax 089/641 86-130
E-Mail: service@dermapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

55640.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.10.2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.03.2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig