

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TerbiGalen® 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

Tablette

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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 TerbiGalen 250 mg Tabletten bei Hefepilzkrankungen (Candidose, Pityriasis versicolor [auch als Tinea versicolor bekannt]) der Haut nicht wirksam.

Zur Sicherung der Diagnose empfiehlt es sich, vor Beginn der Behandlung mit TerbiGalen 250 mg Tabletten geeignete Haut- bzw. Nagelproben für Labortests (KOH-Präparation, Pilzkultur oder Nagelbiopsie) zu entnehmen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1 Tablette täglich.

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 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.

Kinder und Jugendliche

Da mit Terbinafin bei Kindern nur begrenzte Erfahrungen vorliegen, kann die Anwendung von TerbiGalen 250 mg Tabletten nicht empfohlen werden.

Anwendung bei älteren 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 TerbiGalen 250 mg Tabletten für diese Altersgruppe verschrieben werden, sollte jedoch die Möglichkeit einer bestehenden Leber- oder Nierenfunktionsstörung bedacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Die Anwendung von TerbiGalen 250 mg 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 Patienten mit Erkrankungen der Leber:

TerbiGalen 250 mg Tabletten sind bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletten werden morgens oder abends unzerkaut eingenommen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

TerbiGalen 250 mg Tabletten sollen nicht angewendet werden bei Nagelmykosen, bei denen die Nagelveränderung Folge einer primär bakteriellen Infektion ist.

TerbiGalen 250 mg Tabletten sind 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

TerbiGalen 250 mg Tabletten sind bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen kontraindiziert. Vor der Einnahme von TerbiGalen 250 mg Tabletten sollten die Leberfunktionswerte bestimmt werden, weil Lebertoxizität bei Patienten mit oder ohne vorbestehende Lebererkrankungen auftreten kann. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktionswerte (nach 4-6 Behandlungswochen) empfohlen. TerbiGalen 250 mg 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 4.3 und 4.8).

Patienten, denen TerbiGalen 250 mg 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. TerbiGalen 250 mg Tabletten sollten 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 fortschreitendes Exanthem auftritt, muss die Behandlung mit TerbiGalen 250 mg Tabletten beendet werden.

Terbinafin 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 Tabletten behandelt wurden, berichtet. Die Ätiologie jeder Blutbildveränderung bei Patienten unter Behandlung mit TerbiGalen 250 mg Tabletten muss untersucht und eine mögliche Änderung der Medikation, einschließlich des Absetzens der Behandlung, überdacht werden.

Bei Patienten mit bekannter oder Verdacht auf Immunschwäche, die TerbiGalen 250 mg Tabletten länger als 6 Wochen einnehmen, sollte die Untersuchung des großen Blutbildes in Erwägung gezogen werden.

Es wurden Fälle von teilweise tödlich verlaufender thrombotisch thrombozytopenischer Purpura (TTP) unter Terbinafin gemeldet. TTP zeichnet sich durch Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie aus und kann mit neurologischen Symptomen, Nierenfunktions-

onsstörungen oder Fieber einhergehen. Bei Verdacht auf eine TTP sollte die Behandlung mit TerbiGalen 250 mg Tabletten unverzüglich unterbrochen werden und eine diagnostische Abklärung sowie die Behandlung der TTP eingeleitet werden. Wird eine TTP bestätigt, sollte die Anwendung von TerbiGalen 250 mg Tabletten beendet 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 TerbiGalen 250 mg Tabletten nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nervensystem

Falls unter der Therapie mit TerbiGalen 250 mg Tabletten Geschmacksstörungen oder -verlust auftreten muss die Einnahme sofort beendet werden.

Wechselwirkungen mit 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).

TerbiGalen 250 mg Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Terbinafin

Bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die den Metabolismus fördern, kann die Plasmaclearance von Terbinafin beschleunigt werden. Rifampicin erhöhte die Plasmaclearance von Terbinafin um 100%. Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die Cytochrom-P450 hemmen, kann die Plasmaclearance von Terbinafin gehemmt werden. Cimetidin reduzierte die Plasmaclearance von Terbinafin um 33%.

Wenn die gleichzeitige Einnahme dieser Medikamente notwendig ist, sollte die Dosis von TerbiGalen 250 mg 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% (s. 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/Dextrophan 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-P450-System metabolisiert werden (z.B. Terfenadin, Triazolam, Tolbutamid, orale Kontrazeptiva [z.B. Ethinylestradiol]) 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 hatten, wurden Menstruationsstörungen (z.B. unregelmäßige Menstruation, Durchbruchblutungen, Zwischenblutungen oder Ausbleiben der Menstruation) beobachtet. Diese Störungen traten jedoch nicht häufiger auf als bei Frauen, die nur orale Kontrazeptiva einnahmen.

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

Terbinafin erhöht die Plasmaclearance 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. Die klinische Erfahrung bei schwangeren Frauen ist sehr begrenzt. Daher sollten TerbiGalen 250 mg Tabletten während der Schwangerschaft nicht gegeben werden, außer der klinische Zustand der Schwangeren erfordert eine orale Terbinafin-Behandlung und der Nutzen für die Schwangere überwiegt jegliches mögliche Risiko für das ungeborene Kind.

Stillzeit

Terbinafin geht in die Muttermilch über und kann dort akkumulieren. Stillende Mütter sollten daher nicht mit TerbiGalen 250 mg Tabletten behandelt werden. Falls eine Behandlung erforderlich ist, ist abzustillen.

Fertilität

Relevante Informationen aus der humanen Anwendung liegen nicht vor. Tierstudien (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 TerbiGalen 250 mg 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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder im Rahmen von Post-Marketing-Erfahrungen beobachtet.

Nebenwirkungen werden in abnehmender Häufigkeit nach folgender Einteilung gelistet:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ 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 [< 500 neutrophile Granulozyten/Mikroliter], Agranulozytose und Lymphopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie.

Nicht bekannt: Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)

Erkrankungen des Immunsystems:

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

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion, Serumkrankheit-ähnliche Reaktion.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig: Verminderter Appetit.

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Depression.

Gelegentlich: Angst.

Sehr selten: 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 TerbiGalen 250 mg Tabletten reversibel.

In Einzelfällen können Geschmacksstörungen oder -verlust 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: Hyposmie, Anosmie einschließlich dauerhafter Anosmie.

Augenerkrankungen:

Häufig: Störung des Sehvermögens.

Nicht bekannt: Sehtrübung, verminderte Sehschärfe.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus.

Nicht bekannt: Herabgesetztes Hörvermögen, Hörstörung.

Gefäßerkrankungen:

Nicht bekannt: Vaskulitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Gastrointestinale Beschwerden (Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall).

Nicht bekannt: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Leberversagen, Hepatitis, Gelbsucht, Cholestase, erhöhte Spiegel von Leberenzymen (s. 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).

Häufig: Schuppenflechte-ähnliche Hautveränderungen.

Gelegentlich: Blässe der Haut, Schleimhaut oder des Nagelbetts (mögliche Anzeichen einer Anämie), Lichtempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Photodermatose, allergische Lichtempfindlichkeitsreaktion und polymorphe Lichtdermatose).

Sehr selten: Verschlechterung einer Psoriasis, Haarausfall. 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 Knochenkrankungen:

Sehr häufig: Myalgie, Arthralgie.

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 Nebenwirkung

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

Symptome der Intoxikation

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

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

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 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 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 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-P450-Enzymsystem.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Terbinafin wird nach oraler Gabe gut resorbiert (>70%). Nach Einnahme von 250 mg Terbinafin werden maximale Plasmaspiegel von 0,97 Mikrogramm/ml nach 2 Stunden erreicht. Die Resorptionshalbwertszeit beträgt 0,8 Stunden und die Verteilungshalbwertszeit 4,6 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird nur mäßig durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst. Eine Dosiskorrektur ist nicht erforderlich. 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. Terbinafin wird in vitro schnell und extensiv durch mindestens sieben Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems metabolisiert, unter hauptsächlichlicher Beteiligung von CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 und CYP2C19.

Die Biotransformation führt zu unwirksamen Metaboliten, die vorwiegend über den Urin ausgeschieden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 17 Stunden. Es gibt keine Hinweise auf eine Akkumulation. Es wurden keine altersbedingten Veränderungen der Pharmakokinetik beobachtet, aber bei Nieren- und Leberinsuffizienz kann die Eliminationsgeschwindigkeit herabgesetzt sein, was zu höheren Blutspiegeln von Terbinafin führt (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4)

Pharmakokinetik-Studien mit Einzeldosengabe haben gezeigt, dass bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung der Metabolismus von Terbinafin um etwa 50 % reduziert sein kann.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Eliminationsgeschwindigkeit von Terbinafin herabgesetzt sein (s. Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

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 Terbinafindosen 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 Terbinafinmetaboliten 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 100 mg/kg/Tag ermittelt, wobei als einziger Befund erhöhte Lebergewichte auftraten. Bei heranwachsenden Hunden dagegen wurden bei Dosen ≥ 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 erwachsenen Ratten und Affen.

Reproduktionstoxizität

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

Mutagenität

Aus der durchgeführten Standardbatterie von in-vitro und in-vivo Genotoxizitätsprüfungen ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial des Arzneimittels.

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 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

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 Aufbewahrung

Vor Licht geschützt aufbewahren.

Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

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:

Packung zu 14 Tabletten N 1

Packung zu 28 Tabletten N 2

Packung zu 42 Tabletten N 3

Klinikpackung mit 140, 280 und 420 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GALENpharma GmbH
Wittland 13, 24109 Kiel
Tel.: (0431) 58518-0
Fax: (0431) 58518-20

8. ZULASSUNGSNUMMER

62334.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.05.2005/ 27.11.2012

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig