

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Terbinafin Aurobindo 250 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 250 mg Terbinafin (als 281,250 mg Terbinafinhydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis cremefarbige, runde, unbeschichtete, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten mit einer Bruchkerbe sowie der Prägung „D“ auf der einen Seite und „74“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Pilzinfektionen der Haut durch Terbinafin-empfindliche Dermatophyten in Fällen von *Tinea corporis*, *Tinea cruris* und *Tinea pedis*, wenn eine orale Therapie wegen der Lage, der Schwere und der Ausdehnung der Infektion für angemessen gehalten wird. Bei Mischinfektionen der Nägel mit Hefen vom distal-subungualen Typ ist ein Behandlungsversuch angezeigt.

Behandlung von Onychomykosen, die durch Terbinafin-empfindliche Dermatophyten verursacht werden.

Die offiziellen Leitlinien zur sachgemäßen Anwendung und Verordnung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

Hinweise

Im Gegensatz zu topischer Therapie 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 geeignete Haut- bzw. Nagelproben für Labortests (KOH-Präparation, Pilzkultur oder Nagelbiopsie) zu entnehmen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

250 mg einmal täglich, wobei die Dauer der Behandlung von der Indikation und der Schwere der Infektion abhängig ist.

Hautinfektionen:

Dauer der Behandlung

Die voraussichtliche Dauer der Behandlung beträgt:

Tinea pedis (interdigital, plantar/Mokassintyp): 2 bis 6 Wochen

Tinea corporis: 2 bis 4 Wochen

Tinea cruris: 2 bis 4 Wochen

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

Onychomykose

Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel zwischen 6 Wochen und 3 Monaten. Bei Onychomykose der Fingernägel ist in der Regel eine Behandlung von 6 Wochen ausreichend. Bei Onychomykose der Zehennägel reicht üblicherweise eine 12-wöchige Behandlung aus, bei einigen Patienten mit langsamem Nagelwachstum kann jedoch eine längere Behandlungsdauer (6 Monate oder länger) erforderlich sein. Der vollständige Rückgang der Anzeichen und Symptome der Infektion kann erst mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung eintreten. Dies entspricht der für das Nachwachsen eines gesunden Nagels erforderlichen Zeit.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren):

Aufgrund der begrenzten Erfahrung bei der oralen Einnahme wird die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Terbinafin nicht empfohlen.

Weitere Informationen für spezielle Patientengruppen

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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Patienten mit Erkrankungen der Leber

Terbinafin Tabletten werden für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Art der Anwendung

Die Tabletten werden im Ganzen mit Wasser geschluckt. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Terbinafin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion.

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 sollten die Leberfunktionswerte bestimmt werden. Lebertoxizität kann bei Patienten mit oder ohne vorbestehender Lebererkrankung auftreten. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Überwachung der 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 und ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme von Terbinafin konnte nicht sicher bestimmt werden. (Siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

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, Müdigkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten Oberbauch oder 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.

Dermatologische Effekte

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Terbinafin Tabletten einnahmen, schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) berichtet. Falls fortschreitendes Exanthem auftritt, muss die Behandlung mit Terbinafin Tabletten beendet werden.

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 $\leq$ 50 ml/min bzw. Serum-Kreatinin $\geq$ 300 Mikromol/l) wurde die Anwendung mit Terbinafin Tabletten nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Terbinafin Tabletten sollten bei Patienten mit vorbestehender Psoriasis oder Lupus erythematodes mit Vorsicht angewendet werden, da nach der Markteinführung über das Auftreten oder die Verschlechterung von Psoriasis oder kutanem/systemischem Lupus erythematodes berichtet wurde.

Natrium

Terbinafin Aurobindo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Terbinafin

Die Plasma-*Clearance* von Terbinafin kann von Medikamenten, die den Metabolismus fördern, beschleunigt werden und gehemmt werden von Arzneimitteln, die Cytochrom-P450 hemmen. Wenn die gleichzeitige Anwendung solcher Medikamente notwendig ist, sollte die Dosis von Terbinafin entsprechend angepasst werden.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung oder die Plasmakonzentration von Terbinafin erhöhen

Cimetidin reduzierte die Plasma-*Clearance* von Terbinafin um 33 %.

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.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung oder die Plasmakonzentration von Terbinafin verringern

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

Wirkung von Terbinafin auf andere Arzneimittel

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 oder orale Kontrazeptiva) zu hemmen oder zu fördern, mit Ausnahme solcher Arzneimittel, die über CYP2D6 metabolisiert werden (siehe unten).

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.

Bei einigen Patientinnen, die Terbinafin gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva eingenommen haben, wurden Menstruationsstörungen beobachtet. Diese Störungen traten jedoch nicht häufiger auf als bei Frauen, die nur orale Kontrazeptiva einnahmen.

Terbinafin kann die Wirkung folgender Arzneimittel verstärken bzw. deren Plasma-Konzentration erhöhen:

- 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 (Genotyp) bei diesen Personen in einen schwachen Metabolisierer-Phänotyp umwandeln.

Coffein

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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Terbinafin reduzierte die *Clearance* von Desipramin um 82 %.

Terbinafin kann die Wirkung folgender Arzneimittel abschwächen bzw. deren Plasma-Konzentration erniedrigen

Terbinafin erhöhte die Plasma-*Clearance* von Ciclosporin um 15 %.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien zur Fetotoxizität und Fertilität lassen nicht auf unerwünschte Wirkungen schließen. Da die klinische Erfahrung bei schwangeren Frauen jedoch sehr begrenzt ist, sollten Terbinafin Tabletten während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, außer der klinische Zustand der Frau erfordert eine orale Terbinafinbehandlung und der mögliche Nutzen für die Frau überwiegt das Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Terbinafin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Mütter, die eine orale Behandlung mit Terbinafin erhalten, sollten daher nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierstudien zur fetalen Toxizität und 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

Im Allgemeinen sind Terbinafin Tabletten gut verträglich. Die Nebenwirkungen sind in der Regel leicht bis mäßig und vorübergehend. Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der klinischen Studien und nach der Markteinführung beobachtet.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder nach Markteinführung auftraten, sind gemäß den MedDRA-Organklassen nachfolgend aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse 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 (Tabelle 1) werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Gelegentlich:</i>	Anämie
<i>Sehr selten:</i>	Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Sehr selten:</i>	Anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem, kutaner oder systemischer Lupus erythematodes.
<i>Nicht bekannt:</i>	Anaphylaktische Reaktion, Serumkrankheit-ähnliche Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Sehr häufig:</i>	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Häufig:</i>	Depression*
<i>Gelegentlich:</i>	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Sehr häufig:</i>	Kopfschmerzen
<i>Häufig:</i>	Dysgeusie, Hypogeusie**, einschließlich Ageusie**, Schwindel
<i>Gelegentlich:</i>	Parästhesie und Hypästhesie
<i>Nicht bekannt:</i>	Anosmie einschließlich dauerhafter Anosmie, Hyposmie
Augenerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Störung des Sehvermögens
<i>Nicht bekannt:</i>	Sehtrübung, verminderte Sehschärfe
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Gelegentlich</i>	Tinnitus
<i>Nicht bekannt:</i>	Herabgesetztes Hörvermögen, Hörstörung
Gefäßerkrankungen	
<i>Nicht bekannt:</i>	Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Sehr häufig:</i>	Abdominale Distension, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall
<i>Nicht bekannt:</i>	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Selten:</i>	Leberversagen, erhöhte Leberenzyme Hepatitis, Ikterus, Cholestase. Wenn sich eine Leberfunktionsstörung entwickelt, sollte die Behandlung mit Terbinafin abgebrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
<i>Sehr häufig:</i>	Ausschlag, Urtikaria
<i>Gelegentlich:</i>	Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Photodermatose,

<i>Sehr selten:</i>	allergische Lichtempfindlichkeitsreaktion und polymorphe Lichtdermatose Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulosis (AGEP), toxischer Hautausschlag, exfoliative Dermatitis, bullöse Dermatitis, psoriasis-artiger Hautausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis, Alopezie
<i>Nicht bekannt:</i>	Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
<i>Sehr häufig:</i>	Arthralgien, Myalgien
<i>Nicht bekannt:</i>	Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Häufig:</i>	Müdigkeit
<i>Nicht bekannt:</i>	Grippe-ähnliche Erkrankung, Fieber
Untersuchungen	
<i>Gelegentlich:</i>	Gewichtsabnahme ***
<i>Nicht bekannt:</i>	Erhöhte Blutspiegel der Kreatinphosphokinase

* Angst und depressive Symptome infolge von Dysgeusie.

** Hypogeusie, einschließlich Ageusie, in der Regel innerhalb einiger Wochen nach Absetzen des Arzneimittels reversibel. In Einzelfällen wurde auch von länger andauernder Hypogeusie berichtet.

*** Gewichtsverlust infolge von Hypogeusie, Dysgeusie.

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

Wenige Fälle von Überdosierungen (bis zu 5 g Terbinafin) sind bekannt geworden, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch und Schwindel geführt haben. Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung besteht in erster Linie aus der Elimination des Arzneimittels durch die Gabe von Aktivkohle und, falls erforderlich, aus symptomatischen unterstützenden Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatika: Antimykotika zur systemischen Anwendung.
ATC-Code: D01B A02

Terbinafin ist ein Allylamin mit einem breiten antimykotischen Wirkspektrum. In niedrigen Konzentrationen wirkt Terbinafin fungizid gegen Dermatophyten, Schimmelpilze und

bestimmte dimorphe Pilze. Die Wirksamkeit gegen Hefen ist je nach Spezies fungizid oder fungistatisch.

Wirkmechanismus:

Terbinafin greift spezifisch in einer frühen Phase in die Sterolbiosynthese der Pilze ein. Dies führt zu einem Mangel an Ergosterol und einer intrazellulären Kumulation von Squalen, was den Tod der Pilzzelle zur Folge hat. Terbinafin wirkt durch Hemmung der Squalenepoxidase in der Zellmembran der Pilze.

Das Enzym Squalenepoxidase steht nicht mit dem Cytochrom-P450-System in Zusammenhang.

Terbinafin beeinflusst nicht den Metabolismus von Hormonen oder anderen Arzneimitteln.

Bei oraler Gabe reichert sich Terbinafin in Haut, Haaren und Nägeln in fungizid wirksamen Konzentrationen an. Dort ist es noch 15 bis 20 Tage nach Beendigung der Therapie nachweisbar.

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 > 5 mm Wachstum von neuem gesundem 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 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. 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 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, eine Verringerung der Anzeichen und Symptome im mit Terbinafin behandelten Studienarm und eine signifikant bessere Gesamtwirksamkeit am Ende der Therapie (93 - 94 %) sowie beim Follow-up für 125 mg Terbinafin im Vergleich zu 86 - 87 % Gesamtwirksamkeit des Komparators.

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

Nach oraler Verabreichung wird Terbinafin gut resorbiert (> 70 %) und die absolute Bioverfügbarkeit von Terbinafin infolge des First-Pass-Metabolismus beträgt etwa 50 %. Eine orale Einzeldosis von 250 mg Terbinafin führte innerhalb von 1,5 Stunden nach der Verabreichung zu einer mittleren Spitzenplasmakonzentration von 1,3 Mikrogramm/ml. Die Absorptionshalbwertszeit beträgt 0,8 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird durch Nahrungsmittel mäßig beeinflusst (Anstieg der AUC um weniger als 20 %), jedoch nicht so stark, dass eine Dosisanpassung erforderlich wäre.

Nach 28 Tagen, wenn etwa 70 % des *Steady-State*-Spiegels erreicht sind, war die Spitzenkonzentration von Terbinafin im Vergleich zu einer Einzeldosis im Durchschnitt um

25 % höher und die Plasma-AUC um das 2,3-Fache erhöht. Aus dem Anstieg der Plasma-AUC lässt sich eine effektive Halbwertszeit von etwa 30 Stunden errechnen.

Verteilung

Terbinafin ist stark Plasmaprotein-gebunden (99 %). Es diffundiert rasch durch die Dermis und reichert sich im lipophilen Stratum corneum an. Die Verteilungshalbwertszeit beträgt 4,6 Stunden. 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 und Elimination

Terbinafin wird schnell durch 7 Isoenzyme des CYP-Typs metabolisiert, hauptsächlich durch CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 und CYP2C19. 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.

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine altersabhängigen Veränderungen in der Pharmakokinetik beobachtet, aber die Ausscheidungsrate kann bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion verringert sein, was zu höheren Blutspiegeln von Terbinafin führt. 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

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

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie mit oralem Terbinafin an Mäusen wurden bei Dosierungen von bis zu 130 mg/kg/Tag (männliche Tiere) und 156 mg/kg/Tag (weibliche Tiere) keine der Therapie zuzuordnenden neoplastischen oder anderen abnormen Befunde beobachtet. In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie mit oralem Terbinafin an Ratten wurde bei der höchsten Dosierung von 69 mg/kg/Tag bei den männlichen Tieren eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren festgestellt. Diese Änderungen, die möglicherweise mit einer Peroxisomproliferation in Zusammenhang stehen, erwiesen sich als Spezies-spezifisch, da sie in Karzinogenitätsstudien an Mäusen, Hunden oder Affen nicht gesehen wurden.

In Studien an Affen mit hohen Dosen von Terbinafin wurden bei den höheren Dosen (nicht-toxische Wirkdosis 50 mg/kg) refraktile Unregelmäßigkeiten in der Retina beobachtet. Diese Unregelmäßigkeiten standen im Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines Terbinafin-Metaboliten im Augengewebe und verschwanden nach Absetzen des Arzneimittels. Sie gingen nicht mit histologischen Veränderungen einher.

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.

Eine Reihe von Standard-*In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität ergab keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial.

In Studien an Ratten oder Kaninchen wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität oder andere Reproduktionsparameter beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackung

Packungsgrößen: 14, 28 und 42 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

85719.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. September 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. September 2016

10. STAND DER INFORMATION

03.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig