



# Terbinafin – 1 A Pharma®

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Terbinafin – 1 A Pharma® 125 mg Tabletten  
Terbinafin – 1 A Pharma® 250 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Terbinafin – 1 A Pharma 125 mg*

1 Tablette enthält 125 mg Terbinafin als Terbinafinhydrochlorid

*Terbinafin – 1 A Pharma 250 mg*

1 Tablette enthält 250 mg Terbinafin als Terbinafinhydrochlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Terbinafin – 1 A Pharma 125 mg*

Weißer oder fast weißer, runder, konvexer Tablette mit Bruchkerbe und der Prägung „TER 125“ auf einer Seite.

*Terbinafin – 1 A Pharma 250 mg*

Weißer oder fast weißer, runder, konvexer Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „TER 250“ auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Terbinafin-empfindlichen Pilzinfektionen wie Tinea corporis, Tinea cruris und Tinea pedis (verursacht durch Dermatophyten, siehe Abschnitt 5.1), wenn diese infolge Lokalisation, Schwere oder Ausdehnung der Infektion für notwendig erachtet wird.

Behandlung der Onychomykose (Terbinafin-empfindliche Pilzinfektion der Nägel), verursacht durch Dermatophyten.

Die nationalen Empfehlungen zur geeigneten Anwendung und Verschreibung von antimykotischen Substanzen sind zu beachten.

#### Hinweis

Im Gegensatz zur topischen Anwendung ist Terbinafin bei oraler Anwendung nicht wirksam bei Pityriasis versicolor und vaginaler Candidose.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### Erwachsene

Einmal täglich 250 mg

Die Dauer der Behandlung hängt von der Indikation und der Schwere der Infektion ab.

#### Hautinfektionen

Die mittlere Dauer der Behandlung bei Tinea corporis und Tinea cruris beträgt 2–4 Wochen. Bei Tinea pedis (interdigital, plantar/Mokassintyp) kann die empfohlene Behandlungsdauer bis zu 6 Wochen betragen.

#### Onychomykose

Die Dauer der Behandlung (Finger- und Zehennägel) beträgt bei der Mehrzahl der Patienten zwischen 6 Wochen und 3 Monaten. Bei der Behandlung von Infektionen der Zehennägel sind in der Regel 3 Monate ausreichend; bei einigen Patienten kann jedoch eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten oder länger erforderlich sein. Verlangsamtes Nagelwachstum während der ersten Behandlungswochen kann ein Hinweis für die Notwendigkeit einer längeren Therapie bei diesen Patienten sein.

Der vollständige Rückgang der Anzeichen und Symptome der Infektion kann erst einige Wochen nach der mykologischen Behandlung eintreten und ist oft erst einige Monate nach Abschluss der Behandlung zu beobachten, da der gesunde Nagel einige Zeit für das Nachwachsen benötigt.

#### Weitere Informationen für spezielle Patientengruppen

##### Leberfunktionsstörung

Terbinafin-Tabletten sind bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

##### Nierenfunktionsstörung

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

##### Ältere Patienten

Es gibt keine Hinweise dafür, dass bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) 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 Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

##### Kinder und Jugendliche

Terbinafin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern, da hierzu keine Erfahrungen vorliegen.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Wasser eingenommen. Sie sollten vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme kann vor oder nach den Mahlzeiten erfolgen. Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- chronische oder akute Lebererkrankung

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Leberfunktion

Terbinafin-Tabletten sind bei Patienten mit chronischer oder akuter Lebererkrankung kontraindiziert. Vor der Verordnung von Terbinafin-Tabletten sollten die Leberfunktionswerte bestimmt werden, weil Lebertoxizität bei Patienten mit und ohne vorbestehender Lebererkrankung auftreten kann. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktionswerte (nach 4 bis 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 Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten, denen Terbinafin-Tabletten verschrieben wurden, sind eindringlich darauf hinzuweisen, unverzüglich ihren Arzt zu informieren, wenn sie Anzeichen und Symptome wie unerklärliche länger anhaltende Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten Oberbauch oder Gelbsucht, dunklen Urin oder blassen Stuhl feststellen. Orales Terbinafin sollte abgesetzt werden, wenn diese Symptome auftreten; 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, Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) berichtet. Falls ein progredientes Exanthem auftritt, muss die Behandlung mit Terbinafin-Tabletten beendet werden.



# Terbinafin – 1 A Pharma®

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 oder Serum-Kreatinin >300 Mikromol/l) 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 vermittelten Metabolismus hemmt (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Terbinafin

Die Plasma-Clearance von Terbinafin kann durch Arzneimittel, die den Metabolismus fördern, beschleunigt werden und durch Arzneimittel, die Cytochrom P450 hemmen, gehemmt werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel notwendig ist, sollte die Dosis der Terbinafin-Tabletten entsprechend angepasst werden.

Folgende Arzneimittel können die Wirkung von Terbinafin verstärken bzw. dessen Plasmakonzentration erhöhen:

- **Cimetidin** verminderte die 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.

Folgende Arzneimittel können die Wirkung von Terbinafin abschwächen bzw. dessen Plasmakonzentration senken:

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

### Wirkung von Terbinafin auf andere Arzneimittel

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

- Terbinafin reduzierte die Clearance von intravenös verabreichtem **Coffein** 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), Betablocker, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Antiarrhythmika (einschließlich der Klassen 1A, 1B und 1C) und Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI) 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/Dextromethorphan 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 oder orale 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.

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.

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

- Terbinafin erhöhte die Clearance von **Ciclosporin** um 15 %.
- Bei Patienten, die gleichzeitig Terbinafin und **Warfarin** erhielten, wurde in seltenen Fällen über Veränderungen der INR und/oder Prothrombinzeit berichtet.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

**Schwangerschaft**  
Studien zur Embryotoxizität bei Tieren deuten nicht auf schädliche Wirkungen hin. Da die klinische Erfahrung bei schwangeren Frauen jedoch sehr begrenzt ist, sollten Terbinafin-Tabletten während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der klinische Zustand der Mutter erfordert eine Behandlung mit oralem Terbinafin und der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für den Fetus.

### Stillzeit

Terbinafin geht in die Muttermilch über; Mütter, die mit oralem Terbinafin behandelt werden, sollten daher nicht stillen.

### Fertilität

Relevante Informationen aus der humanen Anwendung liegen nicht vor. Studien an Ratten zur Fertilität deuten nicht auf schädliche Wirkungen hin (siehe Abschnitt 5.3).

## 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.



# Terbinafin – 1 A Pharma®

## 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder nach Markteinführung auftraten, sind gemäß den MedDRA-Organen nachfolgend in der **Tabelle** auf den **Seiten 4 und 5** 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.

Für die Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien 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)

### 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](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurden einige Fälle von Überdosierungen (bis zu 5 g) berichtet, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch und Schwindel geführt haben. Die empfohlene Behandlung der Überdosierung besteht in der Elimination des Wirkstoffs. Zunächst sollte Aktivkohle gegeben werden. Falls erforderlich, wird eine symptomatische Behandlung durchgeführt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**  
Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatika, Antimykotika zur systemischen Anwendung.  
ATC-Code: D01BA02

## Wirkmechanismus

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 der Squalenepoxidase in der Zellmembran der Pilze.

## Pharmakodynamische Effekte

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 Spezies fungizide (z. B. bei *Malassezia furfur* [alter Name: *Pityrosporum orbiculare*]) oder fungistatische Wirkung.

Bei oraler Gabe reichert sich Terbinafin in Haut, Haaren und Nägeln in fungizid wirksamen Konzentrationen an. Terbinafin ist in diesen Bereichen noch 15 bis 20 Tage nach Beendigung der Behandlung vorhanden.

Terbinafin wird zur Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und der Nägel angewendet, die durch *Trichophyton* (z. B. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* und *Epidermophyton floccosum* verursacht werden.

Terbinafin ist gegen zahlreiche Hefen der *Candida*-Spezies nur schlecht wirksam, dies gilt auch für *Malassezia*-Arten.

Terbinafin-Tabletten sind im Gegensatz zu lokal appliziertem Terbinafin bei der Behandlung der *Pityriasis (Tinea) versicolor* nicht wirksam.

Das Enzym Squalenepoxidase gehört nicht zum Cytochrom-P450-System.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit 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 placebo-kontrollierten 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.



# Terbinafin – 1 A Pharma®

Tabelle: Nebenwirkungen						
Systemorganklasse	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			Anämie		Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Immunsystems					anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem, kutaner oder systemischer Lupus erythematoses	anaphylaktische Reaktion, Serumkrankheit-ähnliche Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit					
Psychiatrische Erkrankungen		Depression	Angst			Symptome einer Depression infolge von Geschmacksstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Geschmacksstörungen**, Geschmacksverlust**, Schwindel	Parästhesie, Hypästhesie			Verlust des Geruchssinns (Anosmie) einschließlich dauerhafte Anosmie, Beeinträchtigung des Geruchssinns (Hyposmie)
Augenerkrankungen		Störung des Sehvermögens				Sehtrübung, verminderte Sehschärfe
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus			herabgesetztes Hörvermögen, Hörstörung
Gefäßerkrankungen						Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	aufgeblähtes Abdomen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö					Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberversagen, Hepatitis, Gelbsucht, Cholestase, erhöhte Leberenzymwerte (siehe Abschnitt 4.4)	Leberversagen	



# Terbinafin – 1 A Pharma®

Fortsetzung Tabelle: Nebenwirkungen						
Systemorganklasse	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)*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Hautausschlag, Urtikaria		Lichtempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Photodermatose, allergische Lichtempfindlichkeitsreaktion und polymorphe Lichtdermatose)		Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulosis (AGEP), toxischer Hautausschlag, exfoliative Dermatitis, bullöse Dermatitis, psoriasiformer Hautausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis, Alopezie	Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Arthralgie, Myalgie					Rhabdomyolyse
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Fatigue	Fieber			grippeähnliche Erkrankung
<b>Untersuchungen</b>			Gewichtsabnahme***			erhöhte Blutspiegel der Kreatinphosphokinase

\* 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

\*\* Geschmacksstörungen einschließlich Geschmacksverlust, welche in der Regel nach Absetzen des Arzneimittels innerhalb mehrerer Wochen wieder abklingen. Einzelfälle von andauernden Geschmacksstörungen wurden berichtet.

\*\*\* Gewichtsverlust infolge von Geschmacksstörungen

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



# Terbinafin – 1 A Pharma®

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 anspruch. 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 µg/ml nach 1,5 Stunden erreicht. Im Steady-State 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 bindet in starkem Maß an Plasmaproteine (99 %). Es diffundiert rasch durch die Haut und reichert sich im lipophilen Stratum corneum an. Terbinafin wird auch ins Sebum sezerniert. Dies führt zu hohen Konzentrationen in den Haarfollikeln, Haaren und den Bereichen der Haut, die reich an Talgdrüsen sind. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich Terbinafin innerhalb einiger Wochen nach Therapiebeginn in der Nagelplatte verteilt.

### Biotransformation

Terbinafin wird schnell und extensiv durch mindestens sieben CYP-Isoenzyme verstoffwechselt unter hauptsächlichlicher Beteiligung von CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 und CYP2C19.

### Elimination

Die Biotransformation führt zu Metaboliten, die keine antimykotische Wirkung besitzen und 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 Terbinafin-Tabletten ungefähr 50 %.

### Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine klinisch relevanten altersbedingten Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Terbinafin im Steady-State beobachtet, aber bei Nieren- und Leberfunktionsstörung kann die Eliminationsgeschwindigkeit herabgesetzt sein.

Pharmakokinetikstudien mit Einzeldosengabe haben gezeigt, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) oder mit vorbestehender leichter bis schwerer 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 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.

In einer zweijährigen oralen Kanzerogenitätsstudie an Mäusen wurden keine neoplastischen oder andere abnormalen Befunde bei der Behandlung mit Dosierungen bis zu 130 mg/kg (männliche Tiere) und 156 mg/kg (weibliche Tiere)

pro Tag beobachtet. In einer zweijährigen oralen Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit der höchsten Dosierung von 69 mg/kg pro Tag wurde eine gesteigerte Inzidenz von Lebertumoren bei männlichen Tieren beobachtet. Bei dieser Dosierung war die systemische Exposition ähnlich wie bei der klinischen Exposition. Der Mechanismus der Tumorentstehung konnte nicht ermittelt werden. Die klinische Bedeutung ist nicht bekannt. Es wurde nachgewiesen, dass diese Änderungen, die mit der Proliferation der Peroxisomen assoziiert sein könnten, speziesspezifisch sind, da sie in der Kanzerogenitätsstudie an Mäusen, Hunden und Affen nicht beobachtet wurden.

Während der Studien an Affen, denen hohe Terbinafindosen verabreicht wurden, konnten refraktile Unregelmäßigkeiten in der Retina beobachtet werden (nicht toxische Dosis bei 50 mg/kg). Diese Unregelmäßigkeiten standen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Terbinafinmetaboliten im okularen Gewebe und verschwanden wieder nach Absetzen des Wirkstoffes. Sie waren nicht mit histologischen Veränderungen verbunden.

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Blisterpackung (Alu/PVC)



# Terbinafin – 1 A Pharma®

Packungen mit 14, 28 und 42 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
82041 Oberhaching  
Telefon: 089/6138825 - 0  
Telefax: 089/6138825 - 65  
E-Mail: medwiss@1apharma.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Terbinafin – 1 A Pharma 125 mg*  
61543.00.00

*Terbinafin – 1 A Pharma 250 mg*  
61543.01.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

*Datum der Erteilung der Zulassungen:*  
26. Januar 2005

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:*  
04. Juli 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig