# Terbinafin-ratiopharm® 250 mg Tabletten

ratiopharm

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

***Terbinafin-ratiopharm® 250 mg Tabletten***

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 250 mg Terbinafin (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße oder nahezu weiße, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit einer einseitigen Kerbe und Prägung „T“ beiderseits der Kerbe.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

1. Behandlung von Terbinafin-empfindlichen Pilzinfektionen wie Tinea corporis, Tinea cruris und Tinea pedis (verursacht durch Dermatophyten, siehe Abschnitt 5.1) wenn dies in Abhängigkeit vom Ort, von der Schwere und vom Ausmaß der Infektion als geeignet betrachtet wird.
2. Behandlung von Onychomykosen (Terbinafin-empfindliche Pilzinfektionen der Nägel) verursacht durch Dermatophyten.

Hinweis:
Oral angewendete Terbinafin-Tabletten sind bei Infektionen mit Pityriasis versicolor nicht wirksam.
Offizielle Richtlinien über den sachgemäßen Gebrauch antimykotisch wirkender Arzneistoffe sollten beachtet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Indikation und der Schwere der Infektion.

*Erwachsene*
1-mal täglich 250 mg.

*Hautinfektionen*
Voraussichtliche Dauer der Behandlung ist wie folgt:

| | |
|---|---|
| *Tinea pedis* (interdigital, plantar/Mokassin-Typ): | 2 bis 6 Wochen |
| *Tinea corporis*: | 4 Wochen |
| *Tinea cruris*: | 2 bis 4 Wochen |

*Onychomykose*
Für die meisten Patienten beträgt die Dauer der Behandlung 6 Wochen bis 3 Monate. Bei einer Infektion der Fingernägel, der Fußnägel, mit Ausnahme des großen Zehs, und bei jüngeren Patienten ist eine Behandlung von weniger als 3 Monaten zu erwarten. Für Mykosen der Zehennägel ist in den meisten Fällen eine Behandlungsdauer von 3 Monaten ausreichend, einige Patienten können jedoch eine Behandlung von 6 Monaten oder länger benötigen. Geringes Nagelwachstum während der ersten Behandlungswochen ist ein Indiz für die Notwendigkeit einer längeren Therapie.

Ein vollständiger Rückgang der Anzeichen und Symptome der Infektion kann unter Umständen erst einige Wochen nach dem negativen mykologischen Befund eintreten.

Weitere Informationen für spezielle Patientengruppen
*Patienten mit Erkrankungen der Leber*
*Terbinafin-ratiopharm®* wird für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

*Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*
Die Anwendung von *Terbinafin-ratiopharm®* wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen 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 eine andere Dosierung erforderlich ist oder Nebenwirkungen auftreten, die bei jüngeren Patienten nicht festzustellen sind. Bei der Verordnung von *Terbinafin-ratiopharm®* in dieser Altersgruppe sollte die Möglichkeit einer vorbestehenden Leber- oder Nierenfunktionsstörung bedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Kinder und Jugendliche*
Eine Überprüfung der Erfahrungswerte zur Sicherheit mit oralem Terbinafin bei Kindern, welche 314 Patienten einbezieht, die an der Terbinafin-Post-Marketing-Studie teilgenommen haben, hat gezeigt, dass das Profil der Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich dem bei Erwachsenen ist. Bei Erwachsenen wurden keine Hinweise auf neue, ungewöhnliche oder schwerere Reaktionen beobachtet. Da die Daten jedoch noch begrenzt sind, wird eine Anwendung nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Orale Einnahme. Die Tabletten werden vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit mit Wasser eingenommen. Die Einnahme kann nüchtern oder nach einer Mahlzeit erfolgen.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Leberfunktionsstörungen

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Leberfunktion**
Terbinafin wird für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen nicht empfohlen. Vor der Verordnung von Terbinafin sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Lebertoxizität kann bei Patienten mit oder ohne vorbestehender Lebererkrankung auftreten, daher wird die periodische Überwachung der Leberfunktion (nach 4-6 Behandlungswochen) empfohlen. Falls die Leberwerte erhöht sind, muss Terbinafin unverzüglich abgesetzt werden.

Bei Patienten, die mit Terbinafin 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 war nicht sicher (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten, denen Terbinafin verschrieben wurde, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie unverzüglich ihren Arzt informieren müssen, wenn sie Anzeichen wie Pruritus, unerklärliche länger anhaltende Übelkeit, verminderter Appetit, Schwäche, Erbrechen, Schmerzen im rechten Oberbauch oder Gelbsucht, dunklen Urin oder blassen Stuhl feststellen. Wenn diese Symptome auftreten, sollte die Einnahme von oralem Terbinafin abgesetzt werden und die Leberfunktion des betreffenden Patienten sofort untersucht werden.

Pharmakokinetische Einzeldosis-Studien bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung haben gezeigt, dass die Clearance von Terbinafin um ca. 50 % reduziert werden kann.

**Dermatologische Effekte**
In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Terbinafin einnahmen, schwere Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) berichtet. Falls fortschreitender Hautausschlag auftritt, sollte die Behandlung mit Terbinafin Tabletten beendet werden.

Terbinafin sollte bei Patienten mit vorbestehender Psoriasis oder Lupus erythematodes mit Vorsicht angewendet werden, da hier in sehr seltenen Fällen über Lupus erythematodes und eine Verschlimmerung der Psoriasis berichtet wurde.

**Hämatologische Effekte**
Sehr seltene Fälle von Erkrankungen des Blutes (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie) wurden bei Patienten, die mit Terbinafin behandelt wurden, berichtet. Die Ätiologie jeder Blutbildveränderung bei Patienten unter Behandlung mit Terbinafin muss untersucht und eine mögliche Änderung der Medikation, einschließlich des Absetzens der Behandlung mit Terbinafin überdacht 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, Nierenfunktionsstörungen oder Fieber einhergehen. Bei Verdacht auf eine TTP sollte die Behandlung mit Terbinafin unverzüglich unterbrochen werden und eine diagnostische Abklärung sowie die Behandlung der TTP eingeleitet werden. Wird eine TTP bestätigt, sollte die Anwendung von Terbinafin beendet werden.

**Nierenfunktion**
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min oder Serum-Kreatinin von mehr als 300 Mikromol/L) wurde die Anwendung von Terbinafin nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

**Wechselwirkungen**
*In-vitro-* und *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Terbinafin den über CYP2D6 vermittelten Metabolismus hemmt (siehe Abschnitt 4.5).

**Sonstige Bestandteile**
*Natrium*
Dieses Arzneimittel 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 durch Arzneimittel, die den Metabolismus fördern beschleunigt und durch Arzneimittel, die Cytochrom P450 hemmen gehemmt werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung solcher Medikamente notwendig ist, sollte die Dosis von Terbinafin entsprechend angepasst werden.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Terbinafin verstärken bzw. dessen Plasma-Konzentration erhöhen
Cimetidin reduzierte die Plasma-Clearance von Terbinafin um 33 %.

Fluconazol erhöhte die $C_{max}$ und die AUC von Terbinafin um 52 % bzw. 69 % aufgrund einer Hemmung der Enzyme CYP2C9 und CYP3A4. Ein ähnlicher Anstieg der Exposition kann auftreten, wenn andere Arzneimittel zusammen mit Terbinafin gegeben werden, die sowohl CYP2C9 als auch CYP3A4 hemmen (z. B. Ketoconazol und Amiodaron).

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Terbinafin abschwächen, bzw. dessen Plasma-Konzentration erniedrigen
Rifampicin erhöht die Plasma-Clearance von Terbinafin um 100 %.

**Wirkung von Terbinafin auf andere Arzneimittel**
Ergebnisse aus *In-vitro*-Studien und Studien an gesunden Probanden haben gezeigt, dass Terbinafin nur ein geringfügiges Potenzial hat, die Clearance der meisten Arzneimittel, 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.

Einige Fälle von unregelmäßiger Menstruation wurden von Patientinnen, die Terbinafin gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva eingenommen haben, berichtet, obwohl die Inzidenz dieser Erkrankungen im Rahmen der Hintergrundinzidenz von Patientinnen liegt, die nur orale Kontrazeptiva einnehmen.

Terbinafin kann die Wirkung folgender Arzneimittel verstärken bzw. deren Plasma-Konzentration erhöhen
*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, 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, insbesondere wenn sie auch ein enges therapeutisches Fenster haben (siehe Abschnitt 4.4.).

Terbinafin reduzierte die Clearance von Desipramin um 82 %.

Bei Studien an gesunden Probanden, die als starke Metabolisierer von Dextromethorphan (Antitussivum und schwaches CYP2D6-Substrat) 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 starke CYP2D6-Metabolisierer (Genotyp) in schwache Metabolisierer (Phänotyp) umwandeln.

Terbinafin kann die Wirkung folgender Arzneimittel abschwächen bzw. deren Plasma-Konzentration erniedrigen
Terbinafin erhöhte die Clearance von Ciclosporin um 15 %.

Es wurden selten Fälle von Veränderungen der INR und/oder Prothrombinzeit bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Terbinafin und Warfarin verabreicht bekommen.

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.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Da die klinischen Erfahrungen bei Schwangeren sehr begrenzt sind, sollte Terbinafin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, ausgenommen die Erkrankung der Frau erfordert eine Behandlung mit oralem Terbinafin und der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt die potentiellen Risiken für das ungeborene Kind.

Stillzeit
Terbinafin wird in die Muttermilch ausgeschieden; Frauen, die eine orale Behandlung mit Terbinafin erhalten, dürfen daher nicht stillen.

Fertilität
Es liegen keine relevanten Informationen über Erfahrungen beim Menschen vor.
Tierexperimentelle Studien zur Fetotoxizität und Fertilität ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen.

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in den klinischen Studien oder im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung beobachtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeiten in absteigender Reihenfolge zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| | |
|---|---|
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | |
| Gelegentlich: | Anämie |
| *Sehr selten:* | Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie |
| *Nicht bekannt:* | Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | |
| *Sehr selten:* | Anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem, kutaner und systemischer Lupus erythematodes |
| *Nicht bekannt:* | Anaphylaktische Reaktionen, Serumkrankheit-ähnliche Reaktion |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | |
| *Sehr häufig:* | Verminderter Appetit |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | |
| *Häufig:* | Depression* |
| *Gelegentlich:* | Ängstlichkeit* |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| *Sehr häufig:* | Kopfschmerzen |
| *Häufig:* | Hypogeusie**, Ageusie**, Schwindel |
| *Gelegentlich:* | Parästhesie, Hypästhesie |

| | |
|---|---|
| *Nicht bekannt:* | Anosmie, einschließlich permanente Anosmie, Hyposmie |
| **Augenerkrankungen** | |
| Häufig: | Störung des Sehvermögens |
| *Nicht bekannt:* | Verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | |
| *Gelegentlich:* | Tinnitus |
| *Sehr selten:* | Vertigo |
| *Nicht bekannt:* | Hypoakusis, beeinträchtigtes Hörvermögen |
| **Gefäßerkrankungen** | |
| *Nicht bekannt:* | Vaskulitis |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| *Sehr häufig:* | Aufgeblähter Bauch, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Völlegefühl, Appetitlosigkeit |
| *Nicht bekannt:* | Pankreatitis |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | |
| *Selten:* | Fälle von schwerwiegendem Leberversagen, Hepatitis, Ikterus, Cholestase<br>Wenn sich eine Leberfunktionsstörung entwickelt, ist Terbinafin abzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.4).<br>Erhöhte Leberenzymwerte |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | |
| *Sehr häufig:* | Nicht schwerwiegende Hautreaktionen (Hautausschlag, Urtikaria) |
| *Gelegentlich:* | Lichtempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Photodermatose, allergische Lichtempfindlichkeitsreaktion und polymorphe Lichtdermatose) |
| *Sehr selten:* | Schwere Hautreaktionen: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), toxischer Hautausschlag, exfoliative Dermatitis, bullöse Dermatitis. Psoriasiforme Eruptionen oder Exazerbation einer Psoriasis. Bei Auftreten eines progressiven Hautausschlags ist Terbinafin abzusetzen.<br>Alopezie |
| *Nicht bekannt:* | Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | |
| *Sehr häufig:* | Arthralgie, Myalgie |
| *Nicht bekannt:* | Rhabdomyolyse |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | |
| *Sehr selten:* | Unregelmäßige Menstruation<br>Durchbruchblutungen (BTB) |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| *Häufig:* | Erschöpfung |
| *Gelegentlich:* | Fieber |
| *Selten:* | Allgemeines Unwohlsein |
| *Nicht bekannt:* | Grippeähnliche Symptome |
| **Untersuchungen** | |
| *Gelegentlich:* | Gewichtsverlust*** |
| *Nicht bekannt:* | Kreatinphosphokinase im Blut erhöht |

* Angstzustände und Depressionssymptome als Folge einer Dysgeusie.

** Hypogeusie einschließlich Ageusie, klingt für gewöhnlich nach Absetzen des Arzneimittels innerhalb weniger Wochen ab. In Einzelfällen wurde über eine länger andauernde Hypogeusie berichtet.

*** Gewichtsverlust als Folge einer Hypogeusie.

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

Symptome

Wenige Fälle von Überdosierungen (bis zu 5 g) wurden berichtet, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch und Schwindel geführt haben.

Behandlung einer Überdosierung

Die empfohlene Behandlung für eine Überdosierung besteht in der Elimination des Wirkstoffes, primär durch Gabe von Aktivkohle, und falls erforderlich, einer unterstützenden symptomatischen Behandlung.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatologika; Antimykotikum zur systemischen Anwendung
ATC-Code: D01BA02

Wirkmechanismus

Terbinafin ist ein Allylamin mit einem breiten, antimykotischen Wirkungsspektrum bei Pathogenen der Haut und der Nägel, einschließlich Dermatophyten wie Trichophyton (z. B. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), Microsporum (z. B. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* und Malassezia. Bereits in niedrigen Konzentrationen wirkt Terbinafin fungizid gegen Dermatophyten, Schimmelpilze und bestimmte dimorphe Pilze. Gegen Hefen entfaltet Terbinafin, je nach der Spezies, fungizide oder fungistatische Wirkung.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei oraler Gabe reichert sich der Wirkstoff in der Haut in Fungizid wirksamen Konzentrationen an.

Onychomykose

Die Wirksamkeit von Terbinafin Tabletten bei der Behandlung von Onychomykose wird anhand des Ansprechens von Patienten mit Zehennagel- 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 Woche 48 (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*), 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 drei kontrollierten, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studien, 5OR (4-wöchige Studie), 6-7OR (4-wöchige Studie) und 11-21OR (6-wöchige Studie), wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Terbinafin Tabletten bei der Behandlung von *Tinea corporis* und *cruris* beurteilt.

In zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien (5OR, 6-7OR) wurde die Wirksamkeit von 125 mg Terbinafin zweimal täglich bei Patienten mit der Diagnose *Tinea corporis/cruris* beurteilt. Die Studien umfassten insgesamt 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. 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 eine hohe mykologische Heilungsrate, eine Verringerung der Anzeichen und Symptome in der mit Terbinafin behandelten Studiengruppe und eine signifikant bessere Gesamtwirksamkeit (93-94 %) nach Behandlungsende und beim Follow-up für 125 mg Terbinafin zweimal täglich im Vergleich zu einer Gesamtwirksamkeit von 86 %-87 % beim Komparator.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Terbinafin 125 mg zweimal täglich, verabreicht über einen Zeitraum von 4-6 Wochen, im Vergleich zu Placebo und zu Griseofulvin eine überlegene (statistisch signifikante) Wirksamkeit bei der Behandlung von *Tinea corporis/cruris* in den oben beschriebenen großen Wirksamkeitsstudien gezeigt hat.

*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 erwies sich Terbinafin als hochwirksam: bei 88 % der Patienten wurde nach 6-wöchiger Therapie mit Terbinafin eine Heilung beim Follow-up erreicht im Vergleich zu 45 % der Patienten, die mit Griseofulvin behandelt wurden. Diese Patienten zeigten bei einer Untersuchung nach 10 Monaten eine 94%ige Heilungsrate im Vergleich zu einer Wirksamkeit von 30 % von Griseofulvin in der gleichen Patientenpopulation.Tabelle 1 – Große Wirksamkeitsstudien - *Tinea corporis/cruris*, *Tinea pedis*

| **Studie** | **Typ** | **Arzneimittel** | **Anzahl der auswertbaren Patienten** | **Drop-outs** | **% der negativen mykologischen Ergebnisse** | | **Klinische Ergebnisse** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Finales Rx** | **Follow-up** | **Finales Rx** | **Follow-up** |
| 5OR | 4 Wochen, doppelblind - Placebo | Terbinafin 125 zwei-mal tägl.<br>Placebo | 13<br>15 | 4<br>2 | 64<br>0 | 89<br>0 | 54<br>0 | 62<br>0 |
| 6-7OR | 4 Wochen, doppelblind - Placebo | Terbinafin 125 zwei-mal tägl.<br>Placebo | 33<br>34 | 8<br>6 | 97<br>29 | 97<br>36 | 85<br>12 | 91<br>12 |
| 11-21OR | 6 Wochen 125 zweimal tägl., doppelblind - Griseofulvin | Terbinafin 125 zwei-mal tägl.<br>Griseofulvin 250 zwei-mal tägl. | 126<br>126 | 13<br>16 | 95<br>88 | 100<br>94 | 93<br>87 | 94<br>86 |
| 39-40OR | 6 Wochen 125 zweimal tägl. doppelblind - Placebo | Terbinafin 125 zwei-mal tägl.<br>Placebo | 23<br>18 | 3<br>6 | 68<br>13 | 77<br>0 | 59<br>0 | 65<br>0 |
| | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20OR | 6 Wochen 125 zweimal tägl., doppelblind - Griseofulvin | Terbinafin 125 zwei-mal tägl.<br>Griseofulvin 250 zwei-mal tägl. | 16<br>12 | 2<br>6 | 94<br>27 | 100<br>55 | 75<br>27 | 88<br>45 |

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Terbinafin wird nach oraler Gabe gut resorbiert (> 70 %). Wegen des First-Pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Terbinafin aus Terbinafin Tabletten ungefähr 50 %. Nach Einnahme von 250 mg Terbinafin als Einzeldosis wurden maximale Plasmaspiegel von 1,30 µg/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.

Verteilung

Terbinafin ist stark Plasmaprotein-gebunden.
Es diffundiert rasch durch die Dermis und konzentriert sich im lipophilen Stratum corneum.

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.
Die Biotransformation führt zu Metaboliten ohne fungizide Wirkung.

Elimination

Die Metaboliten werden vorwiegend über den Urin ausgeschieden. Aus dem Anstieg der Plasma-AUC lässt sich eine effektive Halbwertszeit von ~30 Stunden errechnen.
Die Verabreichung von Mehrfachdosen gefolgt von einer fortgeführten Blutentnahme zeigte eine triphasiche Elimination mit einer terminalen Halbwertszeit von ungefähr 16,5 Tagen.

Bioverfügbarkeit

Nach dem First-Pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit aus Terbinafin Tabletten ungefähr 50 %. Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird durch Nahrungsmittel mäßig beeinflusst (der Anstieg der AUC beträgt weniger als 20 %), jedoch nicht so stark, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine klinisch relevanten altersbedingten Änderungen der Pharmakokinetik beobachtet, aber bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz kann die Eliminationsgeschwindigkeit herabgesetzt 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) 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 Nieren als potenzielle Zielorgane identifiziert.

In einer oralen Karzinogenitätsstudie 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 Karzinogenitätsstudie 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.

Die Änderungen, die mit der Proliferation der Peroxisomen assoziiert sein können, sind als speziesspezifisch anzusehen, da sie weder in der Kanzerogenitätsstudie an Mäusen, Hunden und Affen beobachtet wurden.

Während der Studien an Affen, denen höhere orale Terbinafin-Dosen 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 Terbinafin-Metaboliten im okularen Gewebe und verschwanden wieder mit dem Absetzen des Wirkstoffes. Sie waren nicht mit histologischen Veränderungen assoziiert.

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) Anzeichen von Störungen des Zentralnervensystems (ZNS) mit einzelnen Krampfepisoden bei einzelnen Tieren beobachtet. Ähnliche Befunde zeigten sich bei hoher systemischer Exposition nach intravenöser Verabreichung von Terbinafin an erwachsene Ratten und Affen.

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

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

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblisterpackung oder PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackung

Packung mit 14 Tabletten
Packung mit 28 Tabletten
Packung mit 42 Tabletten

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

Keine besonderen Anforderungen

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

61644.00.00

# Terbinafin-ratiopharm® 250 mg Tabletten

ratiopharm

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Februar 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. September 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig