

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Terbinafin AbZ 250 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 250 mg Terbinafin (als Hydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer oder nahezu weißer, kapselförmiger, bikonvexer Tablette 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 Arzneimittel sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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 AbZ 250 mg Tabletten werden für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder

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.

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. Die Möglichkeit einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung sollte in dieser Altersgruppe bedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Orale Einnahme

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Terbinafin oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Terbinafin AbZ 250 mg Tabletten werden für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen nicht empfohlen. Vor der Verordnung von *Terbinafin AbZ 250 mg Tabletten* sollten vorbestehende Lebererkrankungen abgeklärt werden.

Lebertoxizität kann bei Patienten mit oder ohne vorbestehender Lebererkrankung auftreten.

Bei Patienten, die mit *Terbinafin AbZ 250 mg 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 AbZ 250 mg Tabletten* war nicht sicher (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, denen *Terbinafin AbZ 250 mg Tabletten* verschrieben wurden, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie unverzüglich ihren Arzt informieren sollten, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer beginnenden Leberfunktionsstörung wie Pruritus, unerklärliche länger anhaltende Übel-

keit, Appetitlosigkeit oder Müdigkeit, Gelbsucht, Erbrechen, Schwäche, Bauchschmerzen, 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.

Dermatologische Effekte

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Terbinafin einnahmen, schwere Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) berichtet. Falls fortschreitender Hautausschlag auftritt, sollte die Behandlung mit Terbinafin Tabletten beendet werden.

Hämatologische Effekte

Sehr seltene Fälle von Dyskrasie (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie) wurden bei Patienten, die mit *Terbinafin AbZ 250 mg Tabletten* behandelt wurden, berichtet. Die Ätiologie jeder Blutbildveränderung bei Patienten unter Behandlung mit *Terbinafin AbZ 250 mg Tabletten* muss untersucht und eine mögliche Änderung der Medikation, einschließlich des Absetzens der Behandlung mit *Terbinafin AbZ 250 mg Tabletten* überdacht werden.

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

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

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).

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 30 %.

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

Terbinafin AbZ 250 mg Tabletten

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-Enzyme metabolisiert werden (z. B. Tolbutamid, Terfenadin, Triazolam, 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 Menstruationsstörungen (z. B. Durchbruchblutung und unregelmäßige Menstruation) wurden von Patientinnen, die Terbinafin gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva eingenommen haben, berichtet.

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

Coffein – Terbinafin reduzierte die Clearance von Coffein nach intravenöser Anwendung um 21 %.

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 Monoaminooxidase-Inhibitoren (MAO-I) vom Typ B.

Terbinafin reduzierte die Clearance von Desipramin um 82 %.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Studien zur Embryotoxizität und Fertilität bei Tieren deuten nicht auf unerwünschte Wirkungen hin.

Da es keine klinische Erfahrung mit Terbinafin bei schwangeren Frauen gibt, sollte Terbinafin während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, außer bei positiver Nutzen/Risiko-Abwägung.

Terbinafin geht in die Muttermilch über. Stillende Mütter sollten daher nicht mit Terbinafin behandelt werden.

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

Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht bis mäßig und vorübergehend. Die folgenden Nebenwirkungen wurden in den klinischen Studien oder im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung beobachtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten	Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie
Unbekannt	Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten	Anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Angioödem), kutaner oder systemischer Lupus erythematodes
-------------	---

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten	Psychiatrische Störungen (wie Depression und Ängstlichkeit)
-------------	---

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Geschmacksstörungen einschließlich Geschmacksverlust – diese bilden sich gewöhnlich nach Absetzen des Arzneimittels langsam zurück. In sehr seltenen Fällen wurden auch länger anhaltende Geschmacksstörungen beschrieben, die manchmal durch verminderte Nahrungsaufnahme zu einem deutlichen Gewichtsverlust führten.
Selten	Parästhesie, Hypoästhesie, Schwindelanfall

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten	Schwindel
-------------	-----------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig	Gastrointestinale Beschwerden (Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, Übelkeit, leichte Bauchschmerzen, Durchfall)
-------------	---

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten	Fälle von schwerer Störung der Leberfunktion, einschließlich Gelbsucht, Cholestase und Hepatitis. Wenn eine Störung der Leberfunktion auftritt, sollte die Behandlung mit Terbinafin abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr seltene Fälle von schwerwiegendem Leberversagen wurden berichtet (einige mit tödlichem Ausgang oder mit notwendiger Lebertransplantation). In der Mehrzahl dieser Fälle hatten die Patienten schwerwiegende Grunderkrankungen und ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme von Terbinafin war nicht sicher.
--------	--

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig	Nicht schwerwiegende Hautreaktionen (Ausschlag, Urtikaria)
Sehr selten	Schwerwiegende Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Photosensitivität). Nimmt der Hautausschlag zu, sollte die Behandlung mit Terbinafin abgebrochen werden.
Unbekannt	Psoriasis-artiger Hautausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis. Schwerwiegende Hautveränderungen (z. B. akute generalisierte exanthematische Pustulosis), Erythema multiforme.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig	Reaktionen des Muskel- und Skelettsystems (Arthralgie, Myalgie)
-------------	---

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten	Unregelmäßige Menstruation, Durchbruchblutung (LLT)
-------------	---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten	Unwohlsein
Nicht bekannt	Müdigkeit

Untersuchungen

Selten	Leberenzym erhöht
--------	-------------------

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Unbekannt (aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

4.9 Überdosierung

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

Terbinafin ist ein Allylamin mit einem breiten, antimykotischen Wirkungsspektrum. 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 Pilzelle. Terbinafin entfaltet seine Wirkung durch Hemmung des Enzyms Squalenepoxidase in der Zellmembran des Pilzes. Das Enzym Squalenepoxidase gehört nicht zum Cytochrom P450-Enzymsystem.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Terbinafin wird nach oraler Gabe gut resorbiert ($> 70\%$). Wegen des First-Pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Terbinafin aus **Terbinafin AbZ 250 mg Tabletten** ungefähr 50%. Nach Einnahme von 250 mg Terbinafin als Einzeldosis 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. 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. Terbinafin wird schnell und extensiv durch mindestens sieben Isoenzyme des Cytochrom P450-Systems metabolisiert, unter hauptsächlichlicher Beteiligung von CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 und CYP2C19.

Die Biotransformation führt zu Metaboliten ohne fungizide Wirkung, die vorwiegend über den Urin ausgeschieden werden. 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 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 Terbinafin-Metaboliten im okularen Gewebe und verschwanden wieder mit dem Absetzen des Wirkstoffes. Sie waren nicht mit histologischen Veränderungen assoziiert.

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 Hinweise für Anwendung und Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

61642.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Februar 2005

Datum der Verlängerung der Zulassung:
7. September 2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt