

Terbinafin-Teva® 250 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Terbinafin-Teva® 250 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 281,3 mg Terbinafin-hydrochlorid, entsprechend 250 mg Terbinafin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis matt-weiße kapselförmige bikonvexe Tablette. Bruchkerbe auf einer Seite, Prägung „T“ auf jeder Seite der Bruchkerbe. Glatt auf der anderen Tablettenseite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pilzinfektionen von Haut und Nägeln verursacht durch *Trichophyton* (z.B. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* und *Epidermophyton floccosum*.

1. Terbinafin ist angezeigt zur Behandlung von durch Dermatophyten verursachte Pilzkrankungen (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis* und *manuum*) wenn eine orale Therapie aufgrund des Infektionsortes, der Schwere oder des Ausmaßes der Infektion angemessen erscheint.
2. Terbinafin ist angezeigt zur Behandlung einer Onychomykose. Offizielle Richtlinien, z.B. nationale Empfehlungen zur angemessenen Anwendung und Verschreibung antimikrobieller Wirkstoffe sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene

250 mg einmal täglich.

Die Dauer der Behandlung ist je nach Anwendungsgebiet und Schwere der Infektion unterschiedlich.

Hautinfektionen

Die mittlere Behandlungsdauer beträgt wie folgt:

| | |
|---|------------|
| <i>Tinea pedis/manuum</i> (interdigitaler, plantarer/ Mokassin-Typ) | 2–6 Wochen |
| <i>Tinea corporis</i> | 2–4 Wochen |
| <i>Tinea cruris</i> | 2–4 Wochen |

Onychomykose

Die Behandlungsdauer (Finger und Zehennägel) beträgt bei den meisten Patienten 6 Wochen bis 3 Monate.

Bei der Behandlung von Infektionen der Fußnägel sind 3 Monate in der Regel ausreichend obwohl einige Patienten eine Behandlung von 6 Monaten oder mehr benötigen. Langsames Nagelwachstum während der ersten Behandlungswochen kann hilfreich sein, um Patienten, bei denen eine längere Behandlung erforderlich ist, zu erkennen.

Ein vollständiges Verschwinden der Anzeichen und Symptome der Infektion kann erst mehrere Wochen nach der mykologischen Behandlung eintreten.

Leberfunktionsstörungen

Terbinafin wird bei Patienten mit chronischer oder aktiver Lebererkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Terbinafin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde nicht ausreichend erforscht und wird deshalb für diese Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Ältere Patienten

Es gibt keine Hinweise darauf, dass ältere Patienten andere Dosierungen benötigen oder bei ihnen andere Nebenwirkungen auftreten als bei jüngeren Patienten. Die Möglichkeit einer bestehenden Leber- oder Nierenfunktionsstörung sollte bei dieser Altersgruppe bedacht werden (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Kinder und Jugendliche

Eine Überprüfung der Erfahrungen zur Sicherheit von oral verabreichtem Terbinafin bei Kindern, die 314 Patienten aus der britischen Anwendungsbeobachtung zu LAMISIL® einschloss, hat gezeigt, dass das Profil der unerwünschten Ereignisse bei Kindern dem von Erwachsenen entspricht. Es gibt keine Hinweise auf neue, ungewöhnliche oder schwerwiegendere Arzneimittelreaktionen als die, die auch in der Erwachsenenpopulation beobachtet wurden. Da die Datenlage aber sehr begrenzt ist, wird die Anwendung nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Terbinafin oder einen der sonstigen Bestandteile der Terbinafin-Tabletten.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Terbinafin wird bei Patienten mit chronischer oder aktiver Lebererkrankung nicht empfohlen. Vor der Verordnung von Terbinafin sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Bei Patienten mit und ohne bestehende Lebererkrankung kann Hepatotoxizität auftreten, sodass eine regelmäßige Überwachung (nach 4- bis 6-wöchiger Behandlung) der Leberfunktion empfohlen wird. Terbinafin muss sofort abgesetzt werden, wenn die Werte des Leberfunktionstests erhöht sind. Es wurde über sehr seltene Fälle von schwerer Leberinsuffizienz (einige mit tödlichem Ausgang oder der Notwendigkeit einer Lebertransplantation) bei Patienten unter Terbinafin berichtet. In der Mehrheit der Fälle von Leberinsuffizienz wiesen die Patienten schwere systemische Erkrankungen auf und ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Terbinafin war nicht sicher (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

menhang mit der Einnahme von Terbinafin war nicht sicher (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Patienten, denen Terbinafin verschrieben wird, müssen angehalten werden, jegliche Zeichen und Symptome von unerklärlicher anhaltender Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten Oberbauch oder Gelbsucht, dunklem Urin oder hellem Stuhl unverzüglich ihrem Arzt zu melden. Patienten mit solchen Symptomen sollten die Einnahme von Terbinafin abbrechen, und die Leberfunktion des Patienten muss sofort überprüft werden.

Dermatologische Auswirkungen

Sehr selten wurden starke Hautreaktionen (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) bei Patienten unter Terbinafin beobachtet. Wenn fortschreitender Hautausschlag auftritt, sollte die Einnahme von Terbinafin abgebrochen werden.

Hämatologische Auswirkungen

Es wurden sehr seltene Fälle von Blutkrankungen (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie) bei Patienten unter Terbinafin gemeldet. Die Ätiologie jeglicher Blutkrankung bei Patienten unter Terbinafin muss überprüft werden. Eine mögliche Dosisänderung einschließlich des Abbruchs der Behandlung ist in Erwägung zu ziehen.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/Min. oder Serum-Kreatinin von über 300 mmol/l) wurde die Anwendung von Terbinafin nicht ausreichend erforscht und wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Terbinafin muss bei Patienten mit bestehender Psoriasis oder Lupus Erythematoses mit Vorsicht angewendet werden, da sehr seltene Fälle von Lupus Erythematoses gemeldet wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Terbinafin

Die Plasmaclearance von Terbinafin kann durch Arzneistoffe, die den Metabolismus fördern, beschleunigt werden und durch Arzneistoffe, die Cytochrom P450 hemmen, gehemmt werden. Wenn die gleichzeitige Einnahme solcher Medikamente notwendig ist, sollte die Dosis von Terbinafin entsprechend angepasst werden.

Folgende Arzneimittel können die Wirkung oder Plasmakonzentration von Terbinafin erhöhen

Cimetidin verringerte die Terbinafin-Clearance um 33 %.

Durch die Hemmung der Enzyme CYP2C9 und CYP3A4 erhöhte Fluconazol den C_{max} und die AUC von Terbinafin um 52 % bzw. 69 %. Eine ähnliche Steigerung der Exposition kann auftreten, wenn andere Arzneimittel wie Ketoconazol und Amiodaron, die die beiden Enzyme CYP2C9 und CYP3A4 hemmen, gleichzeitig mit Terbinafin verabreicht werden.

Terbinafin-Teva® 250 mg Tabletten

TEVA

Folgende Arzneimittel können die Wirkung oder Plasmakonzentration von Terbinafin verringern
Rifampicin erhöhte die Terbinafin-Clearance um 100 %.

Auswirkungen von Terbinafin auf andere Arzneimittel

Die Ergebnisse von Studien, die mit Terbinafin *in vitro* und an gesunden Freiwilligen durchgeführt wurden, zeigten ein vernachlässigbares Potenzial zur Hemmung oder Verstärkung der Clearance der meisten Arzneimittel, die über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt werden (z. B. Terfenadin, Triazolam, Tolbutamid oder orale Kontrazeptiva). Eine Ausnahme bilden die über CYP2D6 abgebauten Arzneimittel (siehe weiter unten).

Terbinafin hat keine Auswirkungen auf die Clearance von Antipyrin oder Digoxin.

Es wurde über einige Fälle unregelmäßiger Menstruation bei Patientinnen berichtet, die Terbinafin gleichzeitig mit einem oralen Kontrazeptivum eingenommen haben. Allerdings liegt die Inzidenz dieser Störungen innerhalb der Hintergrundinzidenz von Patientinnen, die nur orale Kontrazeptiva einnehmen.

Terbinafin kann die Wirkung oder Plasmakonzentration folgender Arzneimittel erhöhen

Koffein

Terbinafin verringerte die Clearance von intravenös verabreichtem Koffein um 19 %.

Präparate, die vorrangig über CYP2D6 abgebaut werden

In-vitro- und *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Terbinafin den CYP2D6-vermittelten Stoffwechsel hemmt. Diese Erkenntnis kann von klinischer Relevanz für Präparate sein, die vorrangig über CYP2D6 abgebaut werden wie bestimmte Mitglieder folgender Arzneimittelklassen: trizyklische Antidepressiva (TCA), Beta-Blocker, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Antiarrhythmika (einschließlich Klasse 1A, 1B und 1C) und Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-I) vom Typ B, insbesondere, wenn sie ein schmales therapeutisches Fenster haben (siehe 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Terbinafin verringerte die Desipramin-Clearance um 82 %.

Terbinafin kann die Wirkung oder Plasmakonzentration folgender Arzneimittel verringern

Terbinafin erhöhte die Ciclosporin-Clearance um 15 %.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise auf ein embryo- und fetotoxisches Potential oder Fertilitätsstörungen ergeben. Da aber nur geringe klinische Erfahrungen mit schwangeren Frauen vorliegen, darf Terbinafin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine orale Verabreichung von Terbinafin und der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für den Fetus.

Stillzeit

Terbinafin geht in die Muttermilch über. Mütter, die Terbinafin einnehmen, sollten daher nicht stillen.

Fertilität

Tierversuche zur Fetotoxizität und zur Fertilität haben keine Hinweise auf unerwünschte Ereignisse ergeben.

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

Es sind keine Studien über die Auswirkungen von Terbinafin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt worden. Patienten, die Schwindelgefühl als Nebenwirkung verspüren, sollten es vermeiden, ein Fahrzeug zu führen oder eine Maschine zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende unerwünschte Reaktionen wurden in klinischen Studien oder in der Überwachung nach Markteinführung beobachtet.

Unerwünschte Reaktionen (Tabelle 1) werden nach Häufigkeit (die häufigsten zuerst) gemäß folgenden Konventionen aufgeführt: 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).

Tabelle 1

| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
|--|--|
| Sehr selten: | Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie |
| Nicht bekannt: | Anämie |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Sehr selten: | Anaphylaktoide Reaktion, Angioödem, kutaner und systemischer Lupus Erythematoses |
| Nicht bekannt: | Anaphylaktische Reaktion, Reaktion wie bei einer Serumkrankheit |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Sehr häufig: | Appetitlosigkeit |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Nicht bekannt: | Angst, Depression* |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Häufig: | Kopfschmerzen |
| Gelegentlich: | Hypogeusie**, Ageusie** |
| Sehr selten: | Schwindel, Parästhesie und Hypoästhesie |
| Nicht bekannt: | Anosmie |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | |
| Nicht bekannt: | Hypakusie, eingeschränkte Hörfähigkeit, Tinnitus |

| Gefäßerkrankungen | |
|--|---|
| Nicht bekannt: | Vaskulitis |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Sehr häufig: | Bauchblähung, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö. |
| Nicht bekannt: | Pankreatitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Selten: | Leberinsuffizienz, erhöhte Leberenzymwerte |
| Nicht bekannt: | Hepatitis, Gelbsucht, Cholestase |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Sehr häufig: | Hautausschlag, Urtikaria |
| Sehr selten: | Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Psoriasisartiger Ausschlag oder Verschlimmerung einer Psoriasis. Alopezie |
| Nicht bekannt: | Photosensibilität, Photodermatose, photosensitive allergische Reaktion und polymorphes Lichterythem |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | |
| Sehr häufig: | Arthralgie, Myalgie |
| Nicht bekannt: | Rhabdomyolyse |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Sehr selten: | Müdigkeit |
| Nicht bekannt: | Grippeähnliche Symptome, Pyrexie |
| Untersuchungen | |
| Nicht bekannt: | Kreatininphosphokinase im Blut erhöht, Gewichtsverlust*** |

* Angst und depressive Symptome infolge einer Dysgeusie.

** Hypogeusie, einschließlich Ageusie, die üblicherweise wenige Wochen nach Absetzen des Arzneimittels wieder zurückgeht. Es gibt Berichte über Einzelfälle von länger anhaltender Hypogeusie.

*** Gewichtsverlust infolge 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.

Terbinafin-Teva® 250 mg Tabletten

4.9 Überdosierung

Es wurde über einige wenige Fälle von Überdosierungen (bis zu 5 g) berichtet, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch und Schwindel führten. Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung besteht in der Elimination des Wirkstoffes, hauptsächlich durch die Gabe von Aktivkohle, und sofern erforderlich unterstützender symptomatischer Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung
ATC-Code: D01BA02

Terbinafin ist ein Allylamin, das ein breites Spektrum antifungaler Aktivität aufweist. In geringen Konzentrationen wirkt Terbinafin fungizid gegenüber Dermatophyten, Schimmelpilzen und bestimmten dimorphen Pilzen. Die Wirkung gegenüber Hefen ist je nach Spezies fungizid oder fungistatisch.

Terbinafin greift in einer frühen Stufe spezifisch in die Sterolbiosynthese der Pilze ein. Dies führt zu einem Mangel an Ergosterol und einer intrazellulären Anhäufung von Squalen und damit zum Tod der Pilzzelle. Terbinafin wirkt durch Hemmung der Squalenepoxidase in der Zellmembran des Pilzes.

Das Enzym Squalenepoxidase gehört nicht zum Cytochrom-P450-Enzymsystem. Terbinafin beeinflusst den Metabolismus von Hormonen und anderen Arzneistoffen nicht.

Bei oraler Anwendung reichert sich der Wirkstoff in der Haut in fungizid wirksamen Konzentrationen an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine orale Einzeldosis von 250 mg Terbinafin führt zu durchschnittlichen maximalen Plasmaspiegeln von 0,97 µmol/ml innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme. Die Resorptionshalbwertszeit beträgt 0,8 Stunden, die Distributionshalbwertszeit 4,6 Stunden. Terbinafin bindet stark (99 %) an Plasmaproteine. Es diffundiert schnell durch die Dermis und reichert sich im lipophilen Stratum corneum an.

Terbinafin wird auch im Sebum sezerniert, was zu hohen Konzentrationen in den Haarfollikeln, in Haar und talgreicher Haut führt. Auch gibt es Hinweise darauf, dass Terbinafin innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn in der Nagelplatte verteilt wird.

Biotransformation führt zu Metaboliten ohne fungizide Aktivität, die hauptsächlich über den Urin ausgeschieden werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 17 Stunden. Es gibt keine Hinweise auf Kumulation.

Altersbedingte Veränderungen der Pharmakokinetik wurden keine beobachtet, bei Patienten mit Nieren-/oder Leberinsuffizienz kann die Eliminationsrate aber herabgesetzt sein, was zu höheren Blutspiegeln von Terbinafin führt.

Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In einer oralen Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Mäusen wurden bei Dosen von 130 mg/kg (männliche Tiere) und 156 mg/kg (weibliche Tiere) pro Tag keine neoplastischen und abnormen Befunde im Zusammenhang mit der Behandlung gemacht. In einer oralen Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Ratten wurde bei der höchsten Dosierung von 69 mg/kg pro Tag ein vermehrtes Auftreten von Lebertumoren bei männlichen Tieren beobachtet. Diese Veränderungen, die mit der Proliferation von Peroxisomen in Zusammenhang stehen könnten, sind als spezies-spezifisch anzusehen, da sie in Kanzerogenitätsstudien an Mäusen, Hunden oder Affen nicht beobachtet wurden.

Im Verlauf von Hochdosis-Studien an Affen wurden bei höheren Dosierungen (nicht toxische Dosis 50 mg/kg) refraktile Irregularitäten in der Retina beobachtet. Diese Irregularitäten standen in Zusammenhang mit dem Auftreten von Terbinafinmetaboliten im okularen Gewebe und verschwanden wieder mit dem Absetzen des Wirkstoffs. Sie waren nicht assoziiert mit histologischen Veränderungen.

Eine Reihe von Standard *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätsprüfungen ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes oder klastogenes Potential.

In Studien an Ratten oder Kaninchen wurden keine unerwünschten Effekte bezüglich der Fruchtbarkeit oder anderer Reproduktionsparameter beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE EIGENSCHAFTEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/Aluminium oder weiß opake PVC/PVdC/Aluminium Blisterpackungen mit 14, 28 und 42 Tabletten.

Es stehen Kalenderpackungen zur Verfügung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

57891.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
1. April 2004
Datum der Verlängerung der Zulassung:
27. Oktober 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt