

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myconormin 250 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält:

250 mg Terbinafin (als Hydrochlorid)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Aussehen

Weißer oder fast weißer, runder, bikonvexer Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung „250“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von

1. Durch Dermatophyten verursachte Pilzinfektionen der Finger- und Zehennägel (distalsubunguale Onychomykose). Bei Mischinfektionen der Nägel mit Hefen vom distalsubungualen Typ ist ein Behandlungsversuch angezeigt.
2. Schwere therapieresistente Pilzinfektionen der Füße (*Tinea pedis*) und des Körpers (*Tinea corporis* und *Tinea cruris*), die durch Dermatophyten verursacht werden und durch eine äußerliche Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

Hinweise

Im Gegensatz zu lokal angewendetem Terbinafin ist Myconormin bei Hefepilzkrankungen (Candidose, *Pityriasis versicolor* [auch als *Tinea versicolor* bekannt]) der Haut nicht wirksam.

Zur Sicherung der Diagnose empfiehlt es sich, vor Beginn der Behandlung mit Myconormin geeignete Haut- bzw. Nagelproben für Labortests (KOH-Präparation, Pilzkultur oder Nagelbiopsie) zu entnehmen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Täglich 1 Tablette.

Subunguale Onychomykose

Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 3 Monate.

Bei alleinigem Befall der Fingernägel (Onychomykose der Fingernägel) kann eine kürzere Behandlungsdauer von 6 Wochen ausreichen.

Bei der Behandlung von Zehennagelinfektionen (Onychomykose der Zehennägel), insbesondere bei Befall des Großzehennagels, ist in einigen Fällen eine längere Therapiedauer (≥ 6 Monate) angezeigt. Geringes Nagelwachstum (unter 1 mm/Monat) während der ersten 12 Behandlungswochen ist ein Indiz für die Notwendigkeit einer längeren Therapie. Der optimale klinische Effekt wird erst einige Monate nach der Behandlung sichtbar, da die gesunden Nägel einige Zeit für das Nachwachsen benötigen.

Bei Mischinfektionen mit Hefen ist die Behandlung nur bei Ansprechen der Therapie in den ersten 2–3 Wochen (Nachwachsen von gesundem Nagel) fortzusetzen.

Tinea pedis (interdigital, plantar/Mokassin-Typ), *Tinea corporis* und *Tinea cruris*

Die mittlere Behandlungsdauer beträgt jeweils 4–6 Wochen.

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

Weitere Informationen für spezielle Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Myconormin ist bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

Da es nur begrenzte Erfahrungen mit Myconormin bei Kindern gibt, wird die Anwendung von Myconormin 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. Myconormin kann ab einem Alter von 65 Jahren in der gleichen Dosierung wie bei jüngeren Erwachsenen eingenommen werden.

Wenn Myconormin für diese Altersgruppe verschrieben wird, ist jedoch die Möglichkeit einer bestehenden Leber- oder Nierenfunktionsstörung zu bedenken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Art der Anwendung

Die Tablette wird unzerkaut mit ausreichend Wasser eingenommen. Sie ist vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.

Die Einnahme kann vor oder nach den Mahlzeiten erfolgen. Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird durch Nahrungsmittel nicht beeinträchtigt.

Die Behandlungszeit ist abhängig vom Anwendungsgebiet, der Ausdehnung und der Schwere der durch Dermatophyten verursachten Nagelpilzerkrankungen (subunguale Onychomykose).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Myconormin darf nicht angewendet werden bei Nagelmykosen, bei denen die Nagelveränderung Folge einer primär bakteriellen Infektion ist.

Myconormin ist kontraindiziert bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen.

Erfahrungen mit der Behandlung von Alkoholabhängigen liegen bisher nicht vor.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Myconormin ist bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen kontraindiziert. Vor der Verschreibung von Myconormin sind die Leberfunktionswerte zu bestimmen, weil Lebertoxizität bei Patienten mit oder ohne vorbestehende Lebererkrankung auftreten kann. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktionswerte (nach 4-6 Behandlungswochen) empfohlen. Myconormin ist bei einer Erhöhung der Leberfunktionswerte sofort abzusetzen. Bei Patienten, die mit Myconormin 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 Myconormin (Terbinafin) verschrieben wurde, sind darauf hinzuweisen, dass sie unverzüglich ihren Arzt informieren sollen, wenn sie Symptome wie unerklärliche länger anhaltende Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Erbrechen, Schmerzen im oberen GI-Trakt, Gelbsucht, dunklen Urin oder blassen Stuhl feststellen. Oral angewendetes Terbinafin ist abzusetzen, wenn diese Symptome auftreten; die Leberfunktionen des betreffenden Patienten sind sofort zu untersuchen, um zu überprüfen, ob eine Leberfunktionsstörung oder -erkrankung vorliegt.

Dermatologische Effekte

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Myconormin einnahmen, von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) berichtet. Falls ein progredientes Exanthem auftritt, muss die Behandlung mit Myconormin beendet werden.

Myconormin ist bei Patienten mit vorbestehender Psoriasis oder vorbestehendem Lupus erythematodes mit Vorsicht anzuwenden, da nach Markteinführung Fälle und Verschlechterungen von Psoriasis sowie kutanem und systemischem Lupus erythematodes berichtet wurden.

Hämatologische Effekte

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Myconormin einnahmen, von Dyskrasie (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie), berichtet. Die Ätiologie jeder Blutbildveränderung bei Patienten unter Behandlung mit Myconormin muss

untersucht und eine mögliche Änderung der Medikation, einschließlich des Absetzens der Behandlung mit Myconormin, überdacht werden.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance \leq 50 ml/min bzw. Serum-Kreatinin \geq 300 Mikromol/l bzw. 3 mg/dl) wurde die Anwendung von Myconormin 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, einem Isoenzym des Cytochrom-P450-Systems, vermittelten Metabolismus hemmt (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

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 Myconormin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Metabolismus fördern, kann die Plasma-Clearance von Terbinafin beschleunigt werden. Rifampicin erhöhte die Plasma-Clearance von Terbinafin um 100 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Cytochrom-P450 hemmen, kann die Plasma-Clearance von Terbinafin gehemmt werden. Cimetidin reduzierte die Plasma-Clearance von Terbinafin um 33 %.

Wenn die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel notwendig ist, ist die Dosis von Myconormin entsprechend anzupassen.

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 Anwendung 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.

Wirkung von Myconormin auf andere Arzneimittel

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

Terbinafin reduzierte die Clearance von Koffein (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 metabolisiert werden, insbesondere wenn sie gleichzeitig ein enges therapeutisches Fenster haben, wie z. B. bestimmte Vertreter folgender Arzneimittelgruppen: trizyklische Antidepressiva (TCA), selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI), Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-I) vom Typ B, Antiarrhythmika (einschließlich der Klassen 1A, 1B und 1C) und Beta-Rezeptorenblocker (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/Dextrophan 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 Myconormin 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, Ethinylestradiol [z. B. in oralen 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.

Frauen im gebärfähigen Alter

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.

Daten, die besondere Empfehlungen für gebärfähige Frauen unterstützen, liegen nicht vor.

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

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

Es wurde in Spontanmeldungen über eine Erhöhung oder Senkung der Prothrombinzeit bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Terbinafin und Warfarin einnahmen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Terbinafin und den beobachteten Veränderungen ist jedoch nicht gesichert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten oder gut kontrollierten klinischen Studien mit Terbinafin bei schwangeren Frauen. In einer beobachtenden, registerbasierten Kohortenstudie gab es zwar keine Erhöhung des Risikos von schweren Missbildungen oder Spontanaborten, wenn während der Schwangerschaft Terbinafin eingenommen wurde, jedoch ist diese Studie nicht ausreichend, um die Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft zu belegen (siehe Abschnitt 5.1).

Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung bei schwangeren Frauen und der langen Behandlungsdauer, ist Myconormin in der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung einzunehmen.

Stillzeit

Terbinafin geht in die Muttermilch über und kann dort akkumulieren. Da nicht bekannt ist, ob Terbinafin zu Nebenwirkungen beim gestillten Säugling führt, sollen stillende Mütter nicht mit Myconormin behandelt werden. Falls eine Behandlung erforderlich ist, ist abzustillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten beim Menschen vor. Studien an Ratten haben keine unerwünschten Effekte auf die männliche oder weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Zur Auswirkung von Myconormin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Patienten, bei denen als Nebenwirkung Schwindelgefühl auftritt, soll geraten werden, kein Fahrzeug zu lenken oder keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder nach Markteinführung auftraten, sind gemäß den MedDRA-Organen nachfolgend 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.

Zusätzlich werden bei der Bewertung von Nebenwirkungen Häufigkeiten gemäß der folgenden Konvention (CIOMS III) zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Sehr selten	($< 1/10\ 000$)
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie.

Sehr selten: Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich angioneurotisches Ödem), kutaner oder systemischer Lupus erythematodes.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Verminderter Appetit.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression.

Gelegentlich: Angst.

Augenerkrankungen

Häufig: Störung des Sehvermögens.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Häufig: Geschmacksstörungen oder Geschmacksverlust – in der Regel innerhalb von 15 Wochen nach Absetzen von Myconormin reversibel. Geschmacksstörungen oder -verlust können in Einzelfällen auch länger (bis zu zwei Jahre) dauern. In sehr seltenen Fällen führten die Geschmacksstörungen zu Appetitlosigkeit, die durch verminderte Nahrungsaufnahme einen ungewollten Gewichtsverlust verursachte. Schwindel.

Gelegentlich: Parästhesie und Hypästhesie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Gastrointestinale Beschwerden (abdominale Distension, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall).

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberversagen, Hepatitis, Gelbsucht, Cholestase, erhöhte Spiegel von Leberenzymen (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Leberversagen, mit nachfolgender Lebertransplantation oder Todesfolge. In der Mehrzahl dieser Fälle hatten die Patienten schwerwiegende Grunderkrankungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig: Allergische Hautreaktionen (Ausschlag, Urtikaria).

Gelegentlich: Blässe der Haut, Schleimhaut oder Nagelbett (mögliche Anzeichen einer Anämie), Lichtempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Photodermatose, allergische Lichtempfindlichkeitsreaktion und polymorphe Lichtdermatose).

Sehr selten: Psoriasiformer Hautausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis; Alopezie. Es wurden schwere Hautreaktionen (z. B. Erythema exsudativum multiforme [EEM], Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulosis [AGEP]), toxischer Hautausschlag, exfoliative Dermatitis und bullöse Dermatitis beobachtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Reaktionen des Muskel- und Skelettsystems (Myalgien, Arthralgien).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit.

Gelegentlich: Fieber.

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtsabnahme infolge von Geschmacksstörungen.

Nebenwirkungen, die in Spontanberichten und in der Literatur beschrieben wurden (Häufigkeit nicht bekannt)

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. Nebenwirkungen sind gemäß den MedDRA-Organklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Klasse sind Nebenwirkungen nach deren Häufigkeit beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt. Innerhalb jeder Organklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische Reaktionen, serumkrankheitsähnliche Reaktion.

Psychiatrische Erkrankungen

Depressive Symptome infolge von Geschmacksstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Vermindertes Hörvermögen, Hörstörung.

Gefäßerkrankungen

Vaskulitis.

Erkrankungen des Nervensystems

Anosmie einschließlich dauerhafter Anosmie, Hyposmie.

Augenerkrankungen

Sehtrübung, verminderte Sehschärfe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Pankreatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Rhabdomyolyse.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Grippeähnliche Erkrankung.

Untersuchungen

Erhöhte Blutspiegel der Kreatinphosphokinase.

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 über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Wenige Fälle von Überdosierungen (bis zu 5 g Terbinafin) sind bekannt geworden, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch und Schwindel geführt haben.

b) Therapie von Intoxikationen

Zunächst soll Aktivkohle zur Elimination des Wirkstoffs angewendet werden. Falls erforderlich, wird eine symptomatische Behandlung durchgeführt. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Orales Antimykotikum, ATC-Code: D01BA02

Wirkmechanismus

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.

Nach oraler Anwendung wirkt Terbinafin nicht gegen Hefen, dies gilt auch für Malassezia-Arten. Erste klinische Hinweise deuten auf ein Ansprechen (bis 80 %) auf *Candida parapsilosis* bei distal-subungualen Onychomykosen bei einer Therapiedauer von 48 Wochen mit einer Rezidivquote von 13 % hin.

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. Die Squalenepoxidase gehört nicht zum Cytochrom-P450-Enzymsystem.

Bei oraler Anwendung reichert sich Terbinafin in Haut, Haaren und Nägeln in fungizid wirksamen Konzentrationen an.

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 placebokontrollierten klinischen Studien (SFD301, SF5 und SF1508) teilnahmen.

Die Ergebnisse der ersten Zehennagelstudie zeigten – entsprechend der Beurteilung in der 48. Woche (12-wöchige Behandlung mit 36-wöchigem Follow-up nach Beendigung der Therapie) – eine mykologische Heilung bei 70 % der Patienten, die definiert war als gleichzeitiges Auftreten eines negativen Ergebnisses der mikroskopischen Untersuchung von Nativpräparaten der betroffenen Hautareale (KOH-Test) und negativer Kultur. Bei 59 % der Patienten kam es zu einer wirksamen Behandlung (mykologische Heilung plus 0 % Nagelbeteiligung oder > 5 mm Wachstum von neuem 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 der 24. Woche (6-wöchige Behandlung mit 18-wöchigem Follow-up nach Beendigung der Therapie) – eine mykologische Heilung bei 79 %, eine wirksame Behandlung bei 75 % und eine mykologische Heilung plus klinische Heilung bei 59 % der Patienten.

Die mittlere Zeit bis zum Therapieerfolg bei Onychomykose betrug in der ersten Zehennagelstudie ungefähr 10 Monate und in der Fingernagelstudie 4 Monate. In der ersten Zehennagelstudie betrug die klinische Rezidivrate ca. 15 % bei Patienten, die mindestens sechs Monate nach Erreichen der klinischen Heilung und mindestens ein Jahr nach Abschluss der Terbinafin-Therapie beurteilt wurden.

Pilzinfektionen der Haut (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*) und Hefepilzinfektionen der Haut durch die Gattung *Candida* (z. B. *Candida albicans*), bei denen eine orale Therapie aufgrund von Lokalisierung, Schweregrad oder Ausmaß der Infektion in der Regel als geeignet erachtet wird.

Tinea corporis, *Tinea cruris*

In den drei kontrollierten, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studien 5OR (4-wöchige Studie), 6-7OR (4-wöchige Studie) und 11-21OR (6-wöchige Studie) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Terbinafin-Tabletten bei der Behandlung von *Tinea corporis* und *cruris* beurteilt.

In zwei doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien (5OR, 6-7OR) wurde die Wirksamkeit von 125 mg Terbinafin zweimal täglich bei Patienten mit der Diagnose *Tinea corporis/cruris* beurteilt. Die Studien umfassten insgesamt 46 auf Terbinafin und 49 auf Placebo randomisierte Patienten. Innerhalb der Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf demographische und 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 angewendetem 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 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 ansprach. In der Studie 20OR wurde nach 6-wöchiger Therapie mit Terbinafin bei 88 % eine Heilung beim Follow-up im Vergleich zu 45 % der Patienten, die mit Griseofulvin behandelt wurden, erreicht. Diese Patienten zeigten bei einer Untersuchung nach 10 Monaten eine 94 %-ige Heilungsrate im Vergleich zu einer Heilungsrate von 30 % von Griseofulvin in der gleichen Patientenpopulation.

Exposition von oralem Terbinafin während der Schwangerschaft

In Dänemark wurde von 1997 bis 2016 eine landesweite, beobachtende, registerbasierte Kohortenstudie mit einer Kohorte von 1 650 649 Schwangerschaften durchgeführt. Als exponiert galt, wer ein Rezept für ein orales oder topisches Terbinafin eingelöst hatte. Die Schwangerschaften wurden anhand von *Propensity-Scores* abgeglichen und Schwangerschaften mit oraler Terbinafin-Exposition in einem Verhältnis von 1:10 mit Schwangerschaften ohne Terbinafin-Exposition verglichen, um das Risiko schwerer Fehlbildungen (522 versus 5 220) und spontaner Aborte (891 versus 8 910) zu bewerten. Die *Odds-Ratio* für das Risiko von schweren Fehlbildungen betrug 1,01 (95 %-KI; 0,63-1,62) bei Schwangerschaften mit oraler Terbinafin-Exposition im Vergleich zu Schwangerschaften ohne Terbinafin-Exposition.

Die *Hazard-Ratio* für das Risiko eines Spontanaborts bei Schwangerschaften mit oraler Terbinafin-Exposition betrug 1,06 (95 %-KI; 0,86-1,32) im Vergleich zu Schwangerschaften ohne Terbinafin-Exposition.

Es wurde kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen oder Spontanaborte bei den mit oralem Terbinafin exponierten Schwangerschaften festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Terbinafin wird nach oraler Anwendung gut resorbiert (> 70 %). Nach Einnahme von 250 mg Terbinafin wurden maximale Plasmaspiegel von 1,3 Mikrogramm/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. 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 ist stark Plasmaprotein-gebunden (99 %). Es diffundiert rasch durch die Dermis und reichert sich im lipophilen Stratum corneum an. 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 hauptsächlichlicher Beteiligung von CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 und CYP2C19.

Elimination

Die Biotransformation führt zu Metaboliten ohne fungizide Wirkung, die vorwiegend über den Urin ausgeschieden werden. Die Anwendung 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 Myconormin-Tabletten ungefähr 50 %.

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine klinisch relevanten altersbedingten Änderungen der Plasma Konzentrationen im Steady-State beobachtet.

Pharmakokinetikstudien nach Anwendung von Einzeldosen 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

Akute Toxizität

Die Hauptsymptome einer akuten Überdosierung bestehen in gastrointestinalen Beschwerden, wie z. B. Übelkeit oder Erbrechen.

Toxizität bei wiederholter Anwendung

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 Niere als potenzielle Zielorgane identifiziert.

Hingegen zeigten sich Erhöhungen der Lebergewichte und der aktivierten Plasmathrombinzeit (aPTT) bei Hunden und Affen. Diese Effekte traten bei den Tieren unter solchen Dosen auf, die zu einer Gleichgewichtskonzentration (Steady-State) von Terbinafin im Plasma führten. Diese Plasmaspiegel waren 2- bis 3-fach höher als die Plasmaspiegel, die beim Menschen nach der Minimaldosis zu Effekten führten. Höhere Dosierungen wurden nicht untersucht.

In einer 32-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Anwendung an Affen, denen hohe orale Terbinafin-Dosen gegeben wurden, konnten refraktile Irregularitäten in der Retina beobachtet werden (nicht toxische Dosis bei 50 mg/kg/Tag). Diese Irregularitäten standen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Terbinafin-Metaboliten im okularen Gewebe und verschwanden wieder mit dem Absetzen des Wirkstoffes. Sie waren nicht assoziiert mit histologischen Veränderungen.

In 4-wöchigen Studien führte die intravenöse Anwendung von Terbinafin bei Ratten (> 30 mg/kg/Tag) und Affen (75 mg/kg/Tag) zu Störungen des zentralen Nervensystems einschließlich Hypoaktivität, Ataxie und Krämpfen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

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

Juvenile Tierstudien

In einer 8-wöchigen Studie mit oraler Anwendung an juvenilen Ratten wurde ein *no-toxic-effect level* (NTEL) von annähernd 100 mg/kg/Tag ermittelt, wobei als einziger Befund erhöhte Lebergewichte auftraten. Bei heranwachsenden Hunden dagegen wurden bei Dosen von ≥ 100 mg/kg/Tag (AUC-Werte ca. 13-fach (m) bzw. 6-fach (f) höher als bei Kindern) bei einzelnen Tieren Anzeichen von Störungen des Zentralnervensystems (ZNS) mit einzelnen Krampfepisoden beobachtet. Ähnliche Befunde zeigten sich bei hoher systemischer Exposition nach intravenöser Anwendung von Terbinafin an erwachsenen Ratten und Affen.

Genotoxizität

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

Kanzerogenes Potenzial

In einer oralen Kanzerogenitätsstudie 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 Kanzerogenitätsstudie 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. Diese Änderungen, die mit der Proliferation der Peroxisomen assoziiert sein können, sind als speziesspezifisch anzusehen, da sie weder in der Kanzerogenitätsstudie an Mäusen noch in anderen Studien an Mäusen, Hunden und Affen beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Carboxymethylstärke-Natrium
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen: 7, 14, 28, 42 und 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall Hermal GmbH

Scholtzstraße 3

21465 Reinbek

Deutschland

Telefon: 0049 - 40 7 27 04 0

Telefax: 0049 - 40 7 27 04 329

E-Mail: info@almirall.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-25862

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Juni 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.