

Datum: 05.12.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-121126-25989-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Terbinafin - hältige orale Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: SK/H/PSUR/0005/001) kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Terbinafin – hältigen oralen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

!! Änderungen für den **Abschnitt 4.2** (insbesondere die Textabschnitte mit speziellen Dosierungshinweisen für Kinder und Jugendliche bzw. Patienten mit eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion sowie ältere Patienten) der Fachinformation sowie analog für die Gebrauchsinformation, sind mit **dem Institut LCM** abzusprechen. **!!**

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

[...]

Überempfindlichkeit gegenüber Terbinafin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

[...]

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Leberfunktion

<Patienten mit chronischer oder aktiver Leberfunktionsstörung wird <Produkt> nicht empfohlen.>* Bevor <Produkt> verschrieben wird, sollte eine bereits existierende Leberfunktionsstörung untersucht werden.



Hepatotoxizität kann bei Patienten mit und ohne vorher bestehende Störung der Leber vorkommen. Daher wird (nach 4-6 Wochen Behandlung) eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktionswerte empfohlen. Wenn sich die Leberfunktionswerte verschlechtern ist Terbinafin sofort abzusetzen.

Es wurde über Einzelfälle von schweren Leberversagen (einige mit tödlichem Ausgang oder erforderlicher Lebertransplantation) bei Patienten, die mit <Produkt> behandelt wurden, berichtet. Bei den meisten Fällen von Leberversagen hatten die Patienten eine erhebliche grundlegende Grunderkrankung und ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme von <Produkt> war ungewiss (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, denen <Produkt> verschrieben wird, sollten unterrichtet werden, dass sie sofort über Symptome wie ungeklärte anhaltende Nausea, Anorexie, Müdigkeit, Erbrechen, Beschwerden im rechten Oberbauch, Gelbsucht, dunklen Urin oder hellen Stuhl berichten. Patienten mit diesen Symptomen sollten sofort die Einnahme von <Produkt> beenden und die Leberfunktion des Patienten sollte sofort bestimmt werden.

Dermatologische Effekte

Schwere Hautreaktionen (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) wurden sehr selten bei Patienten, die <Produkt> einnahmen, beobachtet. Wenn fortschreitende Hautausschläge auftreten, soll die Behandlung mit <Produkt> abgebrochen werden.

Bei Patienten mit Psoriasis oder Lupus erythematosus in der Anamnese soll Terbinafin mit Vorsicht angewendet werden, da sehr selten über Fälle von Lupus erythematosus berichtet wurden.

Hämatologische Effekte

Einzelfälle von Bluterkrankungen (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Pancytopenie) wurden bei Patienten, die <Produkt> einnahmen, beobachtet. Die Ursachen von jeglicher Blutveränderung, die bei Patienten, die mit <Produkt> behandelt werden, auftreten, sollen untersucht werden und eine Änderung der Behandlung soll in Betracht gezogen werden, einschließlich dem Absetzen der Behandlung mit <Produkt>.

<Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance weniger als 50 ml/Min. oder Serumkreatinin von mehr als 300 Mikromol/l) wurde die Verwendung von Terbinafin Tabletten nicht ausreichend untersucht und ist deshalb nicht empfohlen (siehe 5.2).>*

<<Produkt> enthält Lactose-Monohydrat (x mg/Tablette). Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose Malabsorption sollen <Produkt> nicht einnehmen.>**

Um eine Reinfektion durch Wäsche, Socken, Schuhe usw. zu vermeiden, ist die Behandlung mit allgemeinen hygienischen Maßnahmen zu verbinden.

[...]

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

Wirkung anderer Arzneimittel auf Terbinafin

Die Plasma-Clearance von Terbinafin kann durch Arzneimittel, die den Metabolismus fördern, beschleunigt werden und durch Arzneimittel, die Cytochrom P450 hemmen, gehemmt werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung solcher Arzneimittel notwendig ist, kann eine dementsprechende Dosisanpassung von Terbinafin notwendig sein.

Folgende Arzneimittel können den Effekt oder die Plasmakonzentration von Terbinafin erhöhen:

Cimetidin reduzierte die Plasma-Clearance von Terbinafin um 33 %.



Fluconazol erhöhte den C_{max} und AUC von Terbinafin um 52% bzw. 69%, durch die Hemmung von CYP2C9 und CYP3A4. Ein ähnlich starker -Anstieg der Exposition kann vorkommen, wenn andere Arzneimittel, die CYP2C9 und CYP3A4 beeinflussen, wie Ketoconazol und Amiodaron gleichzeitig mit Terbinafin verabreicht werden.

Folgende Arzneimittel können den Effekt oder die Plasmakonzentration von Terbinafin senken:
Rifampicin erhöhte 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 von Arzneimitteln, die über das Cytochrom-P-450-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.

Bei einigen Patientinnen, die Terbinafin gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva eingenommen haben, wurden Menstruationsstörungen (z. B. unregelmäßige Menstruation, Durchbruchblutungen, Zwischenblutungen und Ausbleiben der Menstruation) beobachtet. Diese Störungen traten jedoch nicht häufiger auf als bei Frauen, die nur orale Kontrazeptiva einnahmen.

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

Koffein:

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 *In-vitro*-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-Blocker, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe (SSRI), Antiarrhythmika (einschließlich Klasse 1A, 1B und 1C) und Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-I) vom Typ B, besonders wenn sie ein enges therapeutisches Fenster haben.

Terbinafin reduzierte die Clearance von Desipramin um 82 %.

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

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

[...]



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[...]

Schwangerschaft

Fötale Toxizitäts- und Fertilitätsstudien bei Tieren lassen keine unerwünschten Effekte für die Föten erwarten, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Sofern ein allfälliger Nutzen potentielle Risiken nicht deutlich überwiegt, ist <Produkt> aufgrund der sehr begrenzten klinischen Erfahrungen bei schwangeren Frauen während der Schwangerschaft nicht zu verabreichen.

Stillzeit

Terbinafin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Mütter, die Terbinafin oral erhalten, sollen daher nicht stillen.

Fertilität

Fötale Toxizitäts- und Reproduktionsstudien bei Tieren lassen auf keine unerwünschten Effekte schließen.
[...]

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

[...]

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen einer Behandlung mit <Produkt> auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, bei denen Schwindel als Nebenwirkung auftritt, sollten kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

[...]

4.8 Nebenwirkungen

[...]

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit <Produkt> in klinischen Studien oder während der Vermarktung beobachtet:

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersysteme und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig: $\geq 10\%$ ($\geq 1/10$)

Häufig: $\geq 1\%$ – $< 10\%$ ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)

Gelegentlich: $\geq 0,1\%$ – $< 1\%$ ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten: $\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$ ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten $< 0,01\%$ ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes- und des Lymphsystems

Sehr selten: Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie.

Nicht bekannt: Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem, Auftreten oder Verschlechterung eines kutanen oder systemischen Lupus erythematodes.

Nicht bekannt: serumkrankheit-ähnliche Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: verminderter Appetit bis Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen





Nicht bekannt: Angst, Depression¹

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Geschmacksstörungen² oder Geschmacksverlust²

Sehr selten: Schwindel, Parästhesie und Hypoästhesie

Nicht bekannt: vermindertes Geruchsvermögen bis zur Anosmie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Hypoakusis, Hörstörung, Tinnitus

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Völlegefühl, Dyspepsie, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall

Nicht bekannt: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberversagen (einschließlich sehr seltener Fälle von schwerem Leberversagen mit nachfolgender Lebertransplantation oder Todesfolge. Siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Leberenzymwerte

Nicht bekannt: Hepatitis, Gelbsucht, Cholestase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Ausschlag, Urtikaria

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse; akutes, generalisiertes Exanthema pustulosum (AGEP). Psoriasis-ähnliche Eruptionen oder Verschlimmerung einer Psoriasis. Haarausfall

Nicht bekannt: Lichtüberempfindlichkeitsreaktion, Lichtdermatose, allergische Reaktion durch Lichtempfindlichkeit, polymorphe Lichtdermatose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Myalgien, Arthralgien

Nicht bekannt: Rhabdomyolyse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Fatigue

Nicht bekannt: Grippeähnliche Symptome, Pyrexie

Untersuchungen

Nicht bekannt: Kreatininphosphokinase im Blut erhöht, Gewichtsverminderung³

¹ Angst- und Depressionssymptome wegen Geschmacksstörungen

² in der Regel innerhalb von einigen Wochen nach Absetzen von <Produkt> reversibel.

In sehr seltenen Fällen kam es zu länger andauernden Geschmacksstörungen.

³ Gewichtsabnahme durch Geschmacksstörungen





4.9 Überdosierung

Wenige Fälle von Überdosierung (bis zu 5g) sind bekannt, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Oberbauchbeschwerden und Schwindel führen.

Die empfohlene Behandlung von Überdosierungen ist die Eliminierung des Medikamentes, primär durch Gabe von Aktivkohle und, falls notwendig, eine unterstützende symptomatische Therapie.

- * Bei bestehender Kontraindikation diese Textabschintte bitte entsprechend anpassen.
- ** Bitte nur anführen wenn zutreffend

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

