

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Terbinafin - 1 A Pharma® Nagellack gegen Nagelpilz 78,22 mg/ml wirkstoffhaltiger Nagellack

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml wirkstoffhaltiger Nagellack enthält Terbinafinhydrochlorid, entsprechend 78,22 mg Terbinafin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 591,4 mg Alkohol (Ethanol) pro 1 ml wirkstoffhaltigem Nagellack.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Wirkstoffhaltiger Nagellack

Klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte bis mittelschwere Pilzinfektionen der Nägel, die durch Dermatophyten und/oder andere Terbinafin-empfindliche Pilze verursacht werden.

Terbinafin - 1 A Pharma wird angewendet bei Erwachsenen.

Die offiziellen Leitlinien für die angemessene Verwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der wirkstoffhaltige Nagellack ist zur Anwendung auf Finger- und Zehennägeln bestimmt.

Dosierung

Zu Beginn erfolgt die Behandlung täglich über einen Zeitraum von 4 Wochen. Im Anschluss sollte Terbinafin - 1 A Pharma einmal wöchentlich auf die betroffenen Nägel aufgetragen werden.

Im Allgemeinen beträgt die Behandlungsdauer für Fingernägel ungefähr 6 Monate und für Zehennägel ungefähr 9 bis 12 Monate.

Eine zusätzliche orale Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn das Ansprechen auf die topische Behandlung am Ende des Behandlungszeitraums unzureichend ist, und bei schweren Nagelinfektionen, einschließlich Fällen, in denen ein oder mehrere Finger- und/oder Zehennägel und/oder die Nagelmatrix betroffen sind. In diesen Fällen sollte medizinischer Rat eingeholt werden.

Dosierung bei besonderen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Terbinafin - 1 A Pharma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Vorliegende Daten zu Kindern und Jugendlichen sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut (zum Auftragen auf Nägel).

Vor der Anwendung von Terbinafin - 1 A Pharma sind Nagellack und andere Kosmetika von den Nägeln und der unmittelbar angrenzenden Haut vollständig zu entfernen. Die betroffenen Stellen sind gründlich zu reinigen und zu trocknen.

Terbinafin - 1 A Pharma[®] Nagellack gegen Nagelpilz

78,22 mg/ml wirkstoffhaltiger Nagellack



Mithilfe des Applikators ist eine dünne Schicht Terbinafin - 1 A Pharma auf die gesamte Oberfläche des betroffenen Nagels aufzutragen, ebenso auf 5 mm der den Nagel umgebenden Hautpartien und, wenn möglich, unter den freien Nagelrand sowie auf die Haut unter dem Nagel. Danach ist eine Wartezeit von ungefähr 30 Sekunden einzuhalten, bis der Lack vollständig getrocknet ist. Die behandelten Nägel dürfen für mindestens 6 Stunden nicht gewaschen oder befeuchtet werden. Daher wird das Auftragen abends vor dem Zubettgehen und nach dem Duschen oder Baden empfohlen. Nach dieser Zeit können wieder die üblichen Hygienemaßnahmen durchgeführt werden.

Terbinafin - 1 A Pharma muss nicht durch Lösungsmittel oder Abschleifen (z. B. Nagelfeilen) entfernt werden. Es ist ausreichend, die Nägel mit Wasser sorgfältig zu waschen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen topischen Behandlungen von Onychomykose, muss eine zusätzliche systemische Therapie in Betracht gezogen werden, wenn mehr als 3 Nägel betroffen sind oder mehr als die Hälfte der Nagelplatte verändert bzw. die Nagelmatrix betroffen ist oder wenn prädisponierende Faktoren wie Diabetes und Immunerkrankungen vorliegen.

Die Dauer der Erkrankung, das Ausmaß der Beteiligung der Nagelplatte und die Nageldicke können die Ergebnisse der Therapie möglicherweise beeinflussen.

Terbinafin - 1 A Pharma ist nur zur äußerlichen Anwendung bestimmt.

Patienten mit Diabetes, Immunerkrankungen, peripherer Gefäßkrankheit, verletzten, schmerzhaften oder schwer beschädigten Nägeln, Hauterkrankungen wie Psoriasis oder anderen chronischen Hauterkrankungen sowie Yellow-Nail-Syndrom (Ödeme der unteren Gliedmaßen, Atembeschwerden und Gelbverfärbung der Nägel) in der Anamnese sollten vor Beginn der Behandlung ärztlichen Rat einholen.

Nach Behandlung der betroffenen Stelle sollte die Berührung nicht betroffener Körperteile vermieden werden, bis der Lack vollständig getrocknet ist. Bei versehentlichem Berühren der Augen oder Schleimhäute können diese eventuell gereizt werden und sollten in solchen Fällen mit fließendem Wasser gründlich gespült werden.

Die Auswirkungen von Nagellack oder von anderen kosmetischen Nagelprodukten auf die Wirksamkeit von Terbinafin - 1 A Pharma wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Terbinafin - 1 A Pharma sollte aufgrund mangelnder klinischer Erfahrungen in dieser Altersgruppe nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Terbinafin - 1 A Pharma enthält 591,4 mg Alkohol (Ethanol) pro ml wirkstoffhaltigen Nagellacks. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die systemische Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird jedoch bei Anwendung gemäß Empfehlung als vernachlässigbar angesehen (siehe Abschnitt 5.2), weshalb keine systemischen Wechselwirkungen erwartet werden.

Andere Arzneimittel sollten auf den betroffenen Stellen nicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Terbinafin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus (siehe Abschnitt 5.3).

Terbinafin - 1 A Pharma sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Terbinafin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Nach topischer Anwendung ist nur eine geringe systemische Exposition zu erwarten.

Terbinafin sollte während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko für den Säugling rechtfertigt. Zusätzlich dürfen Neugeborene nicht in Berührung mit den behandelten Stellen kommen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Terbinafin auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Terbinafin - 1 A Pharma hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Das Sicherheitsprofil von Terbinafin - 1 A Pharma bei Erwachsenen basiert auf zusammengefassten Daten aus 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (PM1331 und PM0731) bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Onychomykose. Insgesamt wurden 556 Patienten mit Terbinafin - 1 A Pharma in der empfohlenen Dosierung und 454 Patienten mit der Trägerlösung (Placebo) behandelt. Die häufigste berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkung war Erythem an der Applikationsstelle (0,9 % in der mit Terbinafin - 1 A Pharma behandelten Gruppe; im Placebo-Arm wurden keine Fälle von Erythem berichtet). Alle Fälle von Erythem waren leicht und vorübergehend.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei mit Terbinafin - 1 A Pharma behandelten Onychomykose-Patienten berichtet wurden, werden in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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: Nebenwirkungen bei Onychomykose-Patienten, die mit Terbinafin - 1 A Pharma behandelt wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugte Bezeichnung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Erythem Hautreizung

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Terbinafin - 1 A Pharma wurde an 20 Kindern und Jugendlichen mit leichter bis mittelschwerer Onychomykose im Alter von 2 bis 17 Jahren, die an einer offenen Phase-III-Studie (PM Ped-004) teilnahmen, beurteilt. Die am häufigsten berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Kindern und Jugendlichen war lokale Hautreizung an der Anwendungsstelle bei 3 von 16 Kindern (18,8 %) im Alter von 2 bis 11 Jahren. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse bei den 4 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren berichtet. Die aufgetretenen Hautreizungen bei Kindern waren leicht und vorübergehend.

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

Aufgrund der Art der Anwendung ist eine Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Systemische Anzeichen einer Überdosierung sind nach topischer Anwendung von Terbinafin - 1 A Pharma nicht zu erwarten. Im Falle einer versehentlichen oralen Einnahme sollten angemessene symptomatische Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur dermatologischen Anwendung; andere Antimykotika zur topischen Anwendung

ATC-Code: D01AE15

Wirkmechanismus

Terbinafin - 1 A Pharma ist eine auf (Hydroxypropyl)chitosan zur Wirkstoffabgabe in die Nägel basierende patentierte Formulierung von Terbinafin.

Terbinafin ist ein Allylamin mit einem breiten Spektrum antimykotischer Aktivität bei Pilzinfektionen, die durch Dermatophyten wie Trichophyton (z. B. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* und *Epidermophyton floccosum* verursacht werden. In niedrigen Konzentrationen wirkt Terbinafin fungizid gegen Dermatophyten und Schimmelpilze. Gegen Hefen besitzt Terbinafin, je nach Spezies, fungizide (z. B. *Pityrosporum orbiculare* oder *Malassezia furfur*) oder fungistatische Wirkung.

Terbinafin stört spezifisch in einem frühen Stadium die Sterolbiosynthese der Pilze. Dies führt zu einem Ergosterol-Mangel und einer intrazellulären Squalen-Akkumulation, wodurch die Pilzzelle abstirbt. Terbinafin wirkt durch die Hemmung der Squalen-Epoxidase in der Pilzzellmembran. Das Enzym Squalen-Epoxidase ist nicht mit dem Cytochrom-P450-System verbunden. Terbinafin hat keinen Einfluss auf den Metabolismus von Hormonen oder anderen Substanzen.

Informationen aus klinischen Studien

Klinische Wirksamkeit

Erwachsene

Studie PM1331

Leichte bis mittelschwere Onychomykose: Studie PM1331, eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und Referenzwirkstoff-kontrollierte Phase-III-Studie, verglich die Behandlung mit Terbinafin - 1 A Pharma mit einem topischen Placebo und 5%igem Amorolfiin als Referenzsubstanz. Terbinafin - 1 A Pharma oder Placebo wurden einmal täglich für die ersten 4 Wochen und dann einmal wöchentlich für weitere 44 Wochen angewendet, was einem Gesamtzeitraum von 48 Wochen entspricht. Amorolfiin wurde aufgrund unterschiedlicher Arzneimitteleigenschaften und einer abweichenden Art der Entfernung des Arzneimittels von der Behandlungsstelle unverblindet einmal wöchentlich über 48 Wochen appliziert.

Insgesamt wurden 953 Patienten randomisiert und erhielten das entsprechende Prüfpräparat (*Intent-to-Treat-Population*): 406 Patienten im Terbinafin - 1 A Pharma-Arm, 410 im Placebo-Arm und 137 im Arm mit der Referenzsubstanz (Amorolfiin 5 %).

Die Wirksamkeitsendpunkte wurden zum Ende der Nachbeobachtung (Woche 60) beurteilt. Alle Beurteilungen wurden an einem großen Zehennagel als Zielobjekt durchgeführt. Die Wirksamkeitsendpunkte umfassten:

- **Vollständige Heilungsrate:** Prüfung auf Negativbefunde mittels KOH-Mikroskopie und in Dermatophyten-Kulturen sowie keine verbliebenen klinischen Befunde (Nagel völlig klar).
- **Ansprechrate:** Prüfung auf Negativbefunde mittels KOH-Mikroskopie und in Dermatophyten-Kulturen sowie ≤ 10 % verbliebene Befunde.
- **Mykologische Heilungsrate:** Prüfung auf Negativbefunde mittels KOH-Mikroskopie und in Dermatophyten-Kulturen.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse der primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte zusammen.

Terbinafin - 1 A Pharma® Nagellack gegen Nagelpilz

78,22 mg/ml wirkstoffhaltiger Nagellack



Tabelle 2: PM1331, Ergebnisse für die primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte in Woche 60 (ITT-Population)

Endpunkt	Terbinafin - 1 A Pharma (N = 406)	Placebo (N = 410)	Amorolfin (N = 137)	Odds Ratio (95 % KI)	
				Terbinafin - 1 A Pharma vs. Placebo	Terbinafin - 1 A Pharma vs. Amorolfin
Vollständige Heilungsrate	5,67 %	2,20 %	2,92 %	2,68 (1,22; 5,86)*	2,00 (0,68; 5,88)
Ansprechrate	6,65 %	3,41 %	3,65 %	2,02 (1,04; 3,90)*	1,88 (0,71; 4,98)
Mykologische Heilungsrate	20,44 %	12,20 %	18,98 %	1,85 (1,26; 2,71)**	1,10 (0,67; 1,79)

KI = Konfidenzintervall; ITT = *Intent-to-Treat*
 Logistisches Regressionsmodell einschließlich Faktor für die Behandlung (LOCF-Methode [Last Observation Carried Forward])
 * p < 0,05
 ** p < 0,025

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Terbinafin - 1 A Pharma bei Kindern unter 2 Jahren sind noch nicht erwiesen.

Für die Altersgruppe von 2 bis 17 Jahren wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Terbinafin - 1 A Pharma in einer multizentrischen, offenen Studie an 20 Kindern und Jugendlichen (16 Kinder im Alter zwischen 2 und 11 Jahren und 4 Jugendliche im Alter zwischen 12 und 17 Jahren) mit leichter bis mittelschwerer Onychomykose des Zehennagels beurteilt (Studie PM Ped-004).

Der primäre Endpunkt war die lokale Verträglichkeit an der Applikationsstelle zu jedem Zeitpunkt der Studie. Während des gesamten Behandlungszeitraums traten 6 Ereignisse leichter Hautreizungen bei 3 Kindern auf. Die Hautreizungen klangen ab und führten nicht zum Absetzen der Behandlung. In Bezug auf die Wirksamkeit führte die Behandlung bei 2 von 12 Kindern (16,7 %) und 2 von 4 Jugendlichen (50 %) zu einer vollständigen Heilung bei der Nachbeobachtung (ITT-Population).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Terbinafin wirkstoffhaltiger Nagellack zeigte eine gute Permeation durch Keratin. Durch das Erreichen fungizider Konzentrationen an der Infektionsstelle führt der Wirkstoff zu einer Hemmung der Squalen-Epoxidase und wirkt so fungistatisch und fungizid (siehe Abschnitt 5.1).

Aufgrund des begrenzten Bereichs, der durch die topische Art der Anwendung behandelt wird, ist die Menge an Terbinafin, die durch eine Behandlung mit Terbinafin - 1 A Pharma systemisch verfügbar wird, vernachlässigbar. Die durchschnittlichen Terbinafin-Konzentrationen im Plasma im Steady-State (\pm Standardabweichung [standard deviation, SD]) nach einmal wöchentlicher Anwendung von Terbinafin - 1 A Pharma (197 ± 134 pg/ml) sind um mehr als das 1.000-Fache geringer als diejenigen nach einer oralen Terbinafin-Verabreichung ($1,70 \pm 0,77$ μ g/ml). Nach längerer Anwendung von Terbinafin - 1 A Pharma (bis zu 52 Wochen) gibt es keine Hinweise auf eine Akkumulation des Wirkstoffes im Körper.

Die durchschnittlichen Terbinafin-Konzentrationen im Nagel im Steady-State (\pm SD) nach einer einmal wöchentlichen Anwendung von Terbinafin - 1 A Pharma (9.245 ± 6.325 μ g/g) sind mehr als das 1.000-Fache höher (bis zum 11.000-Fachen) als nach einer oralen Terbinafin-Verabreichung (1,01 μ g/g). Die Konzentrationen im Nagel waren im Steady-State bei topisch angewendetem Terbinafin - 1 A Pharma mehrere Größenordnungen über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für Dermatophyten (≥ 500.000 MHK).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die zu oralem Terbinafin vorliegenden präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Terbinafin - 1 A Pharma® Nagellack gegen Nagelpilz

78,22 mg/ml wirkstoffhaltiger Nagellack



Vorhandene präklinische Daten zu Terbinafin - 1 A Pharma zeigen ein minimales Potenzial für Hautreizungen. Sensibilisierungstudien zeigten, dass Terbinafin - 1 A Pharma frei von allergischem Potenzial ist. Das phototoxische Potenzial von Terbinafin - 1 A Pharma 10 % wurde mit künstlichem Sonnenlicht untersucht, und es wurden keine phototoxischen Auswirkungen beobachtet.

In dermalen (halbokklusiven) Toxizitätsstudien bei Tieren wurde mit Terbinafin - 1 A Pharma 10 % und 15 % keine wirkstoffbedingte systemische Auswirkung beobachtet, und es waren keine oder leichte lokale Anzeichen einer Reizung (Erythem, Schorf, Schuppenbildung) an der Applikationsstelle nachweisbar.

Terbinafin-Spiegel im Plasma wiesen sowohl nach 4-wöchiger als auch nach 9-monatiger täglicher dermalen Anwendung von Terbinafin - 1 A Pharma (5 %, 10 % und 15 % Terbinafin) eine geringe systemische Exposition ohne nachweisbare Abhängigkeit von der Dosis auf.

Studien zur Bewertung des Umweltrisikos haben gezeigt, dass Terbinafinhydrochlorid ein mögliches Risiko für aquatische Systeme darstellen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Ethanol 96 % (95,1 % - 96,9 % (V/V); 92,6 % - 95,2 % (G/G))
- (Hydroxypropyl)chitosan
- gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen der Flasche:

6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Flasche fest verschlossen halten, damit der Inhalt nicht austrocknet.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Dieses Arzneimittel ist entzündlich. Von Hitzequellen und offenen Flammen fernhalten.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der wirkstoffhaltige Nagellack ist abgefüllt in eine durchsichtige Typ-III-Glasflasche mit einem Applikator aus Polyethylen (LDPE). Der Applikator besteht aus einem kurzen LDPE-Spatel, welcher am Flaschendeckel aus Polypropylen angebracht ist. Der Deckel der Flasche dient sowohl als Griff als auch Flaschenverschluss.

Packungsgrößen:

3,3 ml und 6,6 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel kann ein mögliches Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Terbinafin - 1 A Pharma® Nagellack gegen Nagelpilz

78,22 mg/ml wirkstoffhaltiger Nagellack



7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204412.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig