

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myconormin® 250 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 250 mg Terbinafin (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Behandlung von Terbinafin-empfindlichen Pilzinfektionen wie Tinea corporis, Tinea cruris und Tinea pedis (durch Dermatophyten verursacht, siehe Abschnitt 5.1), wenn dies in Abhängigkeit vom Ort, von der Schwere und vom Ausmaß der Infektion als geeignet betrachtet wird.
- Behandlung von Onychomykosen (Terbinafin-empfindliche Pilzinfektionen der Nägel), verursacht durch Dermatophyten.

Hinweis

Oral angewendete Terbinafin-Tabletten sind bei Infektionen mit Pityriasis versicolor nicht wirksam.

Die offiziellen Richtlinien über den angemessenen Gebrauch von antimykotischen Wirkstoffen sind bei der Anwendung zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierungErwachsene:

250 mg einmal täglich.

Die Behandlungsdauer ist abhängig vom Anwendungsgebiet und der Schwere der Infektion.

Hautinfektionen

Die voraussichtliche Behandlungsdauer bei Tinea pedis, Tinea corporis und Tinea cruris beträgt 2–4 Wochen.

Bei Tinea pedis (interdigital, plantar/Mokassin-Typ) wird eine Behandlungsdauer von bis zu 6 Wochen empfohlen.

Der vollständige Rückgang der Symptome der Infektion kann unter Umständen erst einige Wochen nach dem negativen mykologischen Befund eintreten.

Onychomykosen

Die Behandlungsdauer beträgt bei den meisten Patienten zwischen 6 und 12 Wochen.

Onychomykosen der Fingernägel: in den meisten Fällen ist eine Behandlungsdauer von 6 Wochen ausreichend.

Onychomykosen der Zehennägel: in den meisten Fällen ist eine Behandlungsdauer von 12 Wochen ausreichend, doch kann bei einigen Patienten eine Behandlungsdauer von bis zu 6 Monaten erforderlich sein. Ge-

ringes Nagelwachstum während der ersten Behandlungswochen kann ein Indiz für die Notwendigkeit einer längeren Therapie sein. Ein vollständiger Rückgang der Anzeichen und Symptome der Infektion kann unter Umständen erst einige Wochen nach dem negativen mykologischen Befund eintreten und erst einige Monate nach Beendigung der Behandlung sichtbar werden, da die gesunden Nägel einige Zeit für das Nachwachsen benötigen.

Weitere Informationen für spezielle Patientengruppen

Patienten mit Erkrankungen der Leber

Terbinafin-Tabletten werden für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Terbinafin-Tabletten wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht ausreichend untersucht und wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Kinder

Zur oralen Anwendung von Terbinafin bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor und daher kann die Anwendung nicht empfohlen werden.

Ältere Patienten

Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist oder andere Nebenwirkungen auftreten als bei jüngeren Patienten. Bei der Verordnung von Terbinafin-Tabletten für diese Altersgruppe sollte jedoch die Möglichkeit einer bestehenden Leber- oder Nierenfunktionsstörung bedacht werden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwere Nierenfunktionsstörungen.

Schwere Leberfunktionsstörungen.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungLeberfunktion

Bei Patienten mit chronischer oder aktiver Leberfunktionsstörung wird die Einnahme von Terbinafin-Tabletten nicht empfohlen. Vor der Verordnung von Terbinafin-Tabletten sollten die Leberfunktionswerte bestimmt werden. Lebertoxizität kann bei Patienten mit oder ohne vorbestehender Lebererkrankung auftreten. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktionswerte (nach 4 bis 6 Behandlungswochen) empfohlen. Terbinafin-Tabletten sollten bei einer Erhöhung der Leberfunktionswerte sofort abgesetzt werden.

Bei Patienten, die mit Terbinafin-Tabletten behandelt wurden, trat in sehr seltenen Fällen schweres Leberversagen auf, das in man-

chen Fällen zum Tod führte oder eine Lebertransplantation nötig werden ließ. In der Mehrzahl der Fälle von Leberversagen hatten die Patienten schwerwiegende systemische Grunderkrankungen und ein ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von Terbinafin-Tabletten war nicht sicher (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, denen Terbinafin-Tabletten verschrieben wurden, sollten ermahnt werden, dass sie unverzüglich ihren Arzt informieren sollten, wenn sie Anzeichen oder Symptome wie unerklärliche anhaltende Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erschöpfung, Erbrechen, Schmerzen im oberen GI-Trakt oder Gelbsucht, dunklen Urin oder blassen Stuhl feststellen. Patienten mit diesen Symptomen sollten orales Terbinafin absetzen und die Leberfunktion des betreffenden Patienten sollte sofort untersucht werden.

Einzeldosis-Studien zur Pharmakokinetik bei Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionserkrankungen haben gezeigt, dass die Clearance von Terbinafin um 50 % reduziert sein kann (siehe Abschnitt 5.2).

Dermatologische Effekte

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

Terbinafin-Tabletten sollten bei Patienten mit vorbestehender Psoriasis oder vorbestehendem Lupus erythematoses mit Vorsicht angewendet werden, da in sehr seltenen Fällen von Lupus erythematoses und über eine Exazerbation der Psoriasis berichtet wurde.

Hämatologische Effekte

Sehr seltene Fälle von Bluterkrankungen (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie) wurden bei Patienten, die mit Terbinafin-Tabletten behandelt wurden, berichtet. Patienten, bei denen während der Anwendung von Terbinafin hohes Fieber oder Halsschmerzen auftreten, müssen auf mögliche hämatologische Reaktionen untersucht werden. Die Ätiologie jeder Blutbildveränderung bei Patienten unter Behandlung mit Terbinafin-Tabletten muss untersucht und eine mögliche Änderung der Medikation, einschließlich des Absetzens der Behandlung mit Terbinafin-Tabletten, bedacht werden.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min bzw. Serum-Kreatinin ≥ 300 Mikromol/l) wurde die Anwendung mit Terbinafin-Tabletten nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenWirkung anderer Arzneimittel auf Terbinafin

Die Plasma-Clearance von Terbinafin kann durch Arzneimittel, die die Metabolisierung induzieren, beschleunigt und durch Arznei-

Myconormin® 250 mg Tabletten



mittel, die Cytochrom P450 hemmen, gehemmt werden. Wenn die gleichzeitige Einnahme solcher Arzneimittel notwendig ist, kann es erforderlich sein, die Terbinafin-Dosis entsprechend anzupassen.

Die folgenden Medikamente können die Wirkung oder die Plasma-Konzentration von Terbinafin erhöhen:

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

Die folgenden Medikamente können die Wirkung oder die Plasma-Konzentration von Terbinafin verringern:

Rifampicin erhöhte die Plasma-Clearance von Terbinafin um 100 %.

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-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 Patientinnen, die Terbinafin gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva einnahmen, wurden einige Fälle von Menstruationsstörungen, beispielsweise in Form von Durchbruchblutungen und unregelmäßiger Menstruation berichtet. 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:

Coffein – Terbinafin reduzierte die Clearance von Coffein (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 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 Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-I) vom Typ B, vor allem, wenn die Co-Medikation ebenfalls eine enge therapeutische Breite aufweist (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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 %. Bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin und Terbinafin sollten die Ciclosporin-Spiegel engmaschig kontrolliert werden.

Selten wurde über Veränderung des INR-Wertes und/oder der Prothrombinzeit bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Terbinafin und Warfarin einnahmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Fetotoxizitätsuntersuchungen und Fertilitätsstudien an Tieren lieferten keinen Hinweis auf unerwünschte Wirkungen. Da die klinische Erfahrung bei schwangeren Frauen jedoch sehr begrenzt ist, sollten Terbinafin-Tabletten während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit oralem Terbinafin erforderlich und der potenzielle Nutzen für die Mutter rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit:

Terbinafin geht in die Muttermilch über. Daher sollten Frauen, die mit oralem Terbinafin behandelt werden, nicht stillen.

Fertilität:

Tierstudien zur fetalen Toxizität und Fertilität ergaben keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung.

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

Zur Auswirkung von Terbinafin-Tabletten auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Patienten, bei denen als Nebenwirkung Schwindelgefühl auftritt, sollen vermeiden, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Folgende Symptome sind die am häufigsten unter Terbinafin berichteten unerwünschten Wirkungen: Verminderter Appetit, gastrointestinale Störungen, Hautausschlag, Urtikaria, Arthralgie und Myalgie.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung beobachtet:

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) wurden nach Häufigkeiten klassifiziert, gemäß der folgenden Konvention: 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 ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Sehr selten:</i>	Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie
<i>Nicht bekannt:</i>	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Selten:</i>	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Serumkrankheit-ähnliche Reaktion
<i>Sehr selten:</i>	Anaphylaktoide Reaktion, Auftreten oder Verschlechterung eines kutanen oder systemischen Lupus erythematodes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Sehr häufig:</i>	Verminderter Appetit
<i>Häufig:</i>	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Sehr selten:</i>	Angstzustände, Depression*
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig:</i>	Kopfschmerzen
<i>Gelegentlich:</i>	Ageusie**, Dysgeusie, Hypogeusie**
<i>Selten:</i>	Schwindelgefühl, Hypoästhesie, Parästhesie
<i>Nicht bekannt:</i>	Anosmie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Nicht bekannt:</i>	Hörstörung, herabgesetztes Hörvermögen, Tinnitus
Gefäßerkrankungen	
<i>Nicht bekannt:</i>	Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Sehr häufig:</i>	Völlegefühl, Dyspepsie, Nausea, Bauchschmerzen, Durchfall
<i>Nicht bekannt:</i>	Pankreatitis

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 1

Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten:	Cholestase, Erhöhung der Leberwerte, Hepatitis, Gelbsucht, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Hautausschlag, Urtikaria
Sehr selten:	Photosensitive Reaktion (z. B. Photodermatose, allergische Lichtempfindlichkeitsreaktionen und polymorphe Lichtdermatose) Psoriasiformer Hautausschlag oder Exazerbation einer Psoriasis Erythema exsudativum multiforme [EEM], Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgien, Myalgien
Nicht bekannt:	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten:	Unregelmäßige Menstruation, Durchbruchblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit, Unwohlsein
Nicht bekannt:	Grippe-ähnliche Erkrankung, Fieber
Untersuchungen	
Nicht bekannt	erhöhte Blutspiegel der Kreatininphosphokinase, Gewichtsabnahme***

* Angstzustände und Symptome einer Depression infolge von Geschmacksstörungen.

** Verminderte Geschmacksempfindung, einschließlich Geschmacksverlust, sind normalerweise innerhalb von einigen Wochen nach Absetzen des Arzneimittels reversibel. In Einzelfällen wurde über länger anhaltende Geschmacksstörungen berichtet.

*** Gewichtsverlust infolge von verminderter Geschmacksempfindung.

Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems einschließlich Arthralgien und Myalgien können als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion in Verbindung mit allergischen Hautreaktionen auftreten.

Einige Fälle von Menstruationsstörungen (Durchbruchblutungen und unregelmäßiger Zyklus) wurden bei Patientinnen berichtet, die Terbinafin gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva einnahmen (siehe 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wenige Fälle von Überdosierungen (bis zu 5 g Terbinafin) sind berichtet worden, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch und Schwindel geführt haben. Die empfohlene Behandlung im Fall einer Überdosierung besteht aus einer Elimination des Wirkstoffes, in erster Linie durch die Gabe von Aktivkohle und ggf. einer symptomatischen unterstützenden Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatika, Antimykotika zur systemischen Anwendung

ATC-Code: D01B A 02

Terbinafin ist ein Allylamin mit einem breiten antimykotischen Wirkungsspektrum. In niedrigen Konzentrationen wirkt Terbinafin fungizid gegenüber Dermatophyten, Schimmelpilzen und bestimmten dimorphen Pilzen. Gegenüber Hefen wirkt Terbinafin je nach Spezies der Hefe entweder fungizid oder fungistatisch.

Durch die Hemmung des Enzyms Squalen-Peroxidase greift Terbinafin in einem frühen Stadium selektiv in die Sterol-Biosynthese des Pilzes ein. Dies führt zu einem Mangel an Ergosterol und zur intrazellulären Akkumulation von Squalen in der Pilzmembran. Der Ergosterolmangel und die Akkumulation von Squalen sind verantwortlich für den Tod der Pilzelle.

Nach oraler Gabe reichert sich Terbinafin in der Haut, den Haaren und den Nägeln an und erreicht dort fungizide Konzentrationen. Messbare Konzentrationen des Wirkstoffes sind noch 15–20 Tage nach Behandlungsende nachweisbar.

Terbinafin wird zur Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und der Nägel, die durch Trichophyton (z. B. T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum), Microsporum canis und Epidermophyton floccosum verursacht werden, eingesetzt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Spanne der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gegenüber Dermatophyten.

Erreger	MHK-Spanne (µg/ml)
Trichophyton rubrum	0,001–0,15
Trichophyton mentagrophytes	0,0001–0,05
Trichophyton verrucosum	0,001–0,006
Trichophyton violaceum	0,001–0,1
Microsporum canis	0,0001–0,1
Epidermophyton floccosum	0,001–0,05

Terbinafin zeigt nur eine schwache Wirkung gegenüber zahlreichen Hefepilzen der Gattung Candida.

Im Gegensatz zu lokal verabreichten Terbinafin-Behandlungen zeigen Terbinafin-Tabletten keine Wirkung bei der Behandlung von Pityriasis (Tinea) versicolor.

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-Tabletten ungefähr 50 %. Nach oraler Einnahme von 250 mg Terbinafin wurden maximale Plasmaspiegel von 1,3 Mikrogramm/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 bindet stark an Plasmaproteine (99 %).

Terbinafin diffundiert rasch durch die Haut 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 einiger Wochen nach Therapiebeginn in der Nagelplatte verteilt.

Terbinafin wird schnell und extensiv durch mindestens sieben Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems metabolisiert, unter hauptsächlichster 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 Veränderungen der Pharmakokinetik beobachtet, aber bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz kann die Eliminationsgeschwindigkeit herabgesetzt sein, was zu höheren Blutsiegeln von Terbinafin führt.

Myconormin® 250 mg Tabletten



Pharmakokinetikstudien mit Einzeldosengaben haben gezeigt, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) oder mit vorbestehender Leberfunktionsstörung der Metabolismus von Terbinafin um etwa 50 % reduziert sein kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die ungefähre LD₅₀ von Terbinafin liegt sowohl bei Mäusen als auch bei Ratten bei über 4 g/kg.

In Langzeitstudien (bis zu 1 Jahr) bei Ratten und Hunden wurden bei 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 Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Mäusen wurden keine neoplastischen oder andere abnorme Befunde, die der Behandlung zuzuschreiben sind, bei 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 wurde bei der höchsten Dosierung von 69 mg/kg, bei der die systemische Exposition ähnlich der klinischen war, eine gesteigerte Inzidenz von Lebertumoren bei männlichen Tieren beobachtet. Die Ursache konnte nicht festgestellt werden. Die klinische Relevanz ist unklar. Diese Änderungen, die mit der Proliferation von Peroxisomen assoziiert sein können, sind als speziesspezifisch anzusehen, da sie nicht in Kanzerogenitätsstudien an Mäusen, Hunden und Affen beobachtet wurden.

Während der Studien an Affen, denen hohe 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 assoziiert mit histologischen Veränderungen.

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

Es wurden keine unerwünschten Wirkungen 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

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblisterpackung

Packungsgrößen

14 Tabletten 28 Tabletten 42 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Telefon: (0 40) 7 27 04 - 0
Telefax: (0 40) 7 22 92 96
www.almirall.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

61645.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. März 2005 / 03. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt