

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Griseo-CT 125 mg Tabletten**

**Griseo-CT 500 mg Tabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Griseo-CT 125 mg Tabletten**

1 Tablette enthält 125 mg Griseofulvin (mikronisiert).

**Griseo-CT 500 mg Tabletten**

1 Tablette enthält 500 mg Griseofulvin (mikronisiert).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Erkrankungen der Haut und Haare, die nur durch Dermatophyten (Fadenpilze) verursacht werden und auf eine lokale Therapie alleine nicht ansprechen.

Nationale und internationale Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antiinfektiven Substanzen sind zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche über 50 kg KG erhalten im Allgemeinen 0,5–1 g Griseofulvin/Tag, entspr.

4-mal täglich 125–250 mg Griseofulvin bzw. 1–2-mal täglich 500 mg Griseofulvin.

In schweren Fällen kann die Dosis bis auf 2 g Griseofulvin/Tag, verteilt auf 4 Einzeldosen, erhöht werden, entspr. 4-mal täglich 500 mg Griseofulvin.

Kinder erhalten im Allgemeinen 10 mg Griseofulvin/kg KG/Tag, entspr. 125–500 mg Griseofulvin.

Art der Anwendung

Tabletten unzerkaut möglichst mit einer fettreichen Mahlzeit und mit reichlich Flüssigkeit, idealerweise Milch, einnehmen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Therapie richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung. Im Allgemeinen umfasst die Behandlungsdauer 3–6 Wochen, kann jedoch bei Befall von Haaren über 6 Monate hinausgehen.

Es empfiehlt sich, die Behandlung auch nach augenscheinlicher Ausheilung um mindestens 2 Wochen fortzuführen, um evtl. Rezidiven vorzubeugen.

Griseofulvin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Neugeborenen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Porphyrin-Stoffwechselstörungen
- schwere Leberinsuffizienz
- aktueller Kinderwunsch
- Schwangerschaft und Stillzeit

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Griseofulvin sollte nicht angewendet werden

- bei Kollagenosen (z. B. Lupus erythematoses)
- bei Infektionen durch Hefe- oder Schimmelpilze. Bei Hefe- und Schimmelpilzen ist Griseofulvin unwirksam

Vorsicht ist geboten bei Penicillin-Überempfindlichkeit, da die Möglichkeit einer Kreuzallergie mit anaphylaktischen Reaktionen bestehen kann.

Neugeborenen sollte Griseofulvin nicht gegeben werden.

Gleichzeitiger Alkoholkonsum sollte unterbleiben, da Steigerungen der Alkoholwirkung sowie Alkoholverträglichkeitsreaktionen unter Griseofulvin bekannt sind.

Griseofulvin kann durch Störungen der Chromosomenverteilung erbgutschädigend wirken. Obwohl solche Wirkungen beim Menschen bisher nicht nachgewiesen wurden, wird Männern, die mit Griseofulvin behandelt werden, empfohlen, während und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung kein Kind zu zeugen.

Griseofulvin wird fast ausschließlich hepatisch metabolisiert und kann so bei Patienten mit leicht vorgeschädigter Leber zu passageren Befundverschlechterungen führen.

Bei Patienten mit leicht vorgeschädigter Leber sollten im 2-Wochen-Turnus Leberfunktionskontrollen durchgeführt werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Knochenmarkschädigungen, da mit verstärkter Beeinflussung des hämatopoetischen Systems durch Griseofulvin gerechnet werden muss (siehe 4.8).

Insbesondere bei Patienten mit vorgeschädigtem Knochenmark sowie vorbestehenden Blutbildungsstörungen sollte bereits nach einer Behandlungswoche das Blutbild kontrolliert werden.

Insbesondere bei längerer Therapiedauer sollten Leber- und Nierenfunktion sowie das Blutbild überwacht werden.

Unter der Therapie mit Griseofulvin kann es zu einer Photosensibilisierung kommen. Intensive Lichtbestrahlung (Sonne, künstliches UV-Licht) sollte daher unterbleiben.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Barbiturate

Wirkungsminderung von Griseofulvin infolge Enzyminduktion mit gesteigertem Abbau.

Orale Kontrazeptiva

Wirkungsminderung der Kontrazeptiva infolge gesteigerter Metabolisierung.

Unter einer Therapie mit Griseofulvin kann die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva („Pille“) beeinträchtigt sein. Nach Rücksprache mit dem Gynäkologen sollten deshalb während der Behandlung und im Folgemonat nach Beendigung der Therapie mit Griseofulvin zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen ergriffen werden.

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ  
Wirkungsabschwächung der Antikoagulantien.

Beeinflussung von Laboruntersuchungen

Bei der Bestimmung von Vanillinmandelsäure im Urin kann es durch Griseofulvin zu einem falsch positiven Ergebnis kommen.

Alkohol

Wirkungsverstärkung durch Griseofulvin, u. U. Alkoholverträglichkeitsreaktionen (siehe 4.4).

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Griseofulvin kann durch Störungen der Chromosomenverteilung während der Zellteilung erbgutschädigend wirken. Ausreichende Untersuchungen am Menschen liegen nicht vor. In 2 Einzelfällen wurde über die Geburt siamesischer Zwillinge nach Griseofulvinbehandlung der Mutter im 1. Trimester berichtet. Ein kausaler Zusammenhang ist nicht nachgewiesen. Im Tierversuch sind teratogene Wirkungen aufgetreten (siehe 5.3).

Griseofulvin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einem Monat nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da Griseofulvin die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva beeinträchtigen kann, sollten nach Rücksprache mit dem Gynäkologen zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen ergriffen werden.

Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Es ist nicht bekannt, ob Griseofulvin in die Muttermilch übertritt. Während der Behandlung mit Griseofulvin darf nicht gestillt werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

### 4.8 Nebenwirkungen

*Infektionen und parasitäre Erkrankungen*  
Soor

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Gelegentlich ( $\geq 0,1\%$  –  $< 1\%$ ) können meist reversible Störungen der Blutbildung im Sinne einer Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose und Monozytose auftreten.

Griseofulvin kann zu einer verstärkten Porphyrinbildung führen.

*Erkrankungen des Immunsystems*

Selten ( $\geq 0,01\%$  –  $< 0,1\%$ )  
Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. angioneurotisches Ödem

*Psychiatrische Erkrankungen*

Häufig ( $\geq 1\%$  –  $< 10\%$ )

## Griseo-CT 125 mg/500 mg Tabletten

Zentralnervöse Störungen wie Unruhe, depressive Verstimmungszustände, Schlaflosigkeit

Gelegentlich ( $\geq 0,1\%$  –  $< 1\%$ )  
Verminderte Konzentrationsfähigkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit.

### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig ( $\geq 10\%$ )  
Kopfschmerzen (meist initial, in der Regel vorübergehend)

Häufig ( $\geq 1\%$  –  $< 10\%$ )  
Schwindel, Parästhesien und periphere Neuritiden

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig ( $\geq 10\%$ )  
Nausea, Erbrechen, Diarrhoe

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig ( $\geq 1\%$  –  $< 10\%$ )  
Bei dyshidrosiformen Epidermophytien können frische Bläschenschübe sowie Parästhesien an Händen und Füßen auftreten. Diese Begleiterscheinungen verschwinden oft trotz unverändert weitergeführter Behandlung.

Gelegentlich ( $\geq 0,1\%$  –  $< 1\%$ )  
Hauterscheinungen wie Urtikaria, Exanthem.

Sehr selten ( $< 0,01\%$ )  
Erhöhtes Risiko für das Auslösen eines systemischen Lupus erythematoses und anderer schwerer Hautveränderungen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, fixes Arzneimittelexanthem). Dies gilt möglicherweise besonders für Patienten mit antinuklearen Antikörpern vom Typ SSA/Ro und SSB/La.

Es kann zu einer Photosensibilisierung kommen (siehe 4.4).

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten ( $< 0,01\%$ ), inklusive Einzelfälle Albuminurie

### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bisher sind akzidentielle Griseofulvin-Intoxikationen nicht bekannt geworden. Allenfalls wäre mit einem verstärkten Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung  
ATC-Code: D01BA01

Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und Haare, die nur durch Dermatophyten (Fadenpilze) verursacht werden.

Das Fungistatikum Griseofulvin besitzt ein relativ enges Wirkungsspektrum: es ist nur wirksam gegen die Dermatophyten Trichophyton, Microsporon und Epidermophyton. Die Substanz hat keine Wirkung auf Bakterien und Aktinomyzeten.

Durch *Candida albicans* und durch Schimmelpilze verursachte Infektionen werden von Griseofulvin nicht beeinflusst.

Der exakte Wirkungsmechanismus von Griseofulvin ist noch nicht vollständig geklärt.

Abnorme Metaphasen-Konfigurationen in proliferierenden Pilzzellen sprechen für einen direkten Angriff am tubulären Spindelapparat mit nachfolgender Mitosehemmung. Die Substanz wirkt ähnlich wie andere Spindelgifte (z. B. Colchicin).

Außerdem führt Griseofulvin nach Aufnahme in die RNA-Fraktion über Komplexbildungen mit Purinen zu Proteinsynthese-Störungen und einer RNA-Synthesehemmung. Daraus ergeben sich Chitinbildungsstörungen in der Zellwand mit Schädigungen und Wachstumshemmung der Hyphen („Curling-Effekt“).

Nach oraler Applikation reichert sich Griseofulvin im Stratum corneum der Epidermis an, wo es in den verhornenden Zellen verbleibt, bis diese an die Oberfläche gelangen und abschilfern. Durch die fungistatische Wirkung von Griseofulvin werden die Dermatophyten in ihrem Wachstum gehemmt, können nicht in tiefere Epidermischichten vordringen und wachsen schließlich aus. Die Wirksamkeit von Griseofulvin ist abhängig von der Wirkstoffkonzentration in den verhornenden Epidermiszellen (min. Hemmkonzentrationen in vitro 0,14–0,6 µg/ml).

In vivo werden klinische Hemmkonzentrationen von ca. 1 µg/ml zur Behandlung von Dermatomykosen als nötig erachtet.

Bei einem Teil der durch *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis* und *Epidermophyton floccosum* hervorgerufenen Infektionen sind Resistenzen festgestellt worden. Eine Resistenzentwicklung unter der Therapie ist allerdings selten.

Eine Parallelresistenz zu anderen Antimykotika besteht nicht.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Griseofulvin wird nach oraler Applikation vornehmlich jejunal resorbiert, wobei die Bioverfügbarkeit ausgeprägten interindividuellen Schwankungen unterliegt und von der jeweiligen Partikelgröße abhängig ist. Für mikrokristalline Substanzzubereitungen wird die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe mit 27–72 % angegeben.

Maximale Plasmakonzentrationen nach oraler Gabe von 500 mg Griseofulvin werden nach 4 Stunde mit etwa 1–2 mg/l erreicht. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Griseofulvin wird mit 9–24 Stunden angegeben.

Die Plasmaeweißbindung der Substanz beträgt etwa 80 %; das Verteilungsvolumen liegt bei 1–2 l/kg KG.

Griseofulvin wird rasch in verschiedene Gewebe verteilt und reichert sich vor allem in der Haut und Skelettmuskulatur an. Therapeutisch bedeutsam ist die Akkumulation in neu gebildetem Keratin von Haaren und Nägeln. Die Therapiedauer hängt von der Dicke der Hornschicht der pilzbefallenen Hautareale und der Keratinisierungsgeschwindigkeit ab und beträgt bei Befall von Stamm und Extremitäten mindestens 3–5 Wochen, bei Befall von Handteller und Fußsohle 5–10 Wochen und bei Befall von Haaren 3–6 Monate.

Griseofulvin scheint die Plazentaschranke nicht zu überschreiten.

Griseofulvin wird in der Leber metabolisiert. Ca. 75 % der Substanz werden mit dem Harn als mikrobiologisch unwirksames 6-Desmethylgriseofulvin ausgeschieden. Weniger als 1 % der aufgenommenen Substanz wird unverändert renal eliminiert.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### • Akute Toxizität

LD<sub>50</sub> (mg/kg KG)

	oral	i. v.	i. p.
Maus	5.000	280	–
Ratte	10.000	400	2.000

Bei der Ratte wurde nach einmaliger Injektion von 100 bzw. 200 mg/kg i. v. ein auffälliger mitosehemmender Effekt (Festhalten in der Metaphase) an Knochenmarks- und Intestinalzellen beobachtet. 4 Tage nach einmaliger i. p. Injektion von 2 g/kg waren schwere Schädigungen des Sameneithels festzustellen.

#### • Subchronische und chronische Toxizität

Bei Mäusen wurden nach täglicher oraler Verabreichung von 1–1,5 g/kg über 82 Tage hepatozelluläre Nekrosen festgestellt.

Griseofulvin induziert Porphyrie bei Ratten und Mäusen. 0,5–2,5%ige Futterzumischung von Griseofulvin führte bei Mäusen zu Störungen des Porphyrinstoffwechsels und Protoporphyrinablagerungen in der Leber.

Bei Mäusen und Meerschweinchen wurden immunsuppressive Wirkungen beobachtet.

#### • Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Griseofulvin stört in Pflanzen- und Säugerzellen die Verteilung der Chromosomen während der Zellteilung; die Substanz erzeugt Aneuploidien. Beim therapeutischen Einsatz beim Menschen ist ein vergleichbares Risiko nicht unwahrscheinlich, da in Säugerzellen In-vitro-Effekte in Konzentrationen beobachtet wurden, die im Bereich der therapeutischen Konzentration im Plasma liegen.

In Untersuchungen an Mäusen sind nach oraler Verabreichung von Griseofulvin an erwachsene Tiere und subkutaner Behandlung männlicher Jungtiere Hepatome aufgetreten, die ätiologisch auf eine Störung im Porphyrinstoffwechsel zurückzuführen sind.

Griseofulvin fungiert als Promotor bei der Entstehung 3-Methylcholanthren-induzierter Hauttumoren bei Mäusen.

Bei oraler Gabe von 2 000 mg/kg Griseofulvin über 30 Tage an Ratten kommt es zur funktionellen Aktivierung des Schilddrüsen-epithels in Form des Auftretens von zylindrischen Epithelien bis hin zu hyperplastischen Veränderungen.

An Hamstern wurden keine kanzerogenen Effekte beobachtet.

- **Reproduktionstoxikologie**

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben Hinweise auf ein embryotoxisches und teratogenes Potential von Griseofulvin bei Ratte, Maus, Katze und Hund.

Ausreichende Untersuchungen am Menschen liegen nicht vor. In 2 Einzelfällen wurde über die Geburt siamesischer Zwillinge nach Griseofulvin-Behandlung der Mütter im 1. Trimester berichtet. Ein kausaler Zusammenhang ist nicht auszuschließen, allerdings auch nicht nachgewiesen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Povidon K29–32, Hypromellose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid.

### 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

*Griseo-CT 125 mg Tabletten*

50 Tabletten

100 Tabletten

*Griseo-CT 500 mg Tabletten*

30 Tabletten

50 Tabletten

100 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.  
Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

**AbZ-Pharma GmbH**  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Griseo-CT 125 mg Tabletten*

6610939.00.00

*Griseo-CT 500 mg Tabletten*

6610939.01.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

9. Januar 2003

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt