1. Bezeichnung des Arzneimittels

Terbinafin AL 250 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 250 mg Terbinafin als Terbinafinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „250" auf der anderen.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Terbinafin-empfindlichen Pilzinfektionen wie Tinea corporis, Tinea cruris und Tinea pedis (verursacht durch Dermatophyten, siehe Abschnitt 5.1), wenn eine perorale Behandlung 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
1-mal täglich 250 mg Terbinafin.

Hautinfektionen
Die mittlere Behandlungsdauer liegt bei Tinea pedis, Tinea corporis und Tinea cruris bei 2 – 4 Wochen.

Tinea pedis (interdigital, plantar/Mokassin-Typ): Empfohlene Behandlungsdauer bis zu 6 Wochen.

Der vollständige Rückgang der Symptome der Infektion kann unter Umständen erst einige Wochen nach der erfolgreichen antimykotischen Behandlung eintreten.

Onychomykosen
Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel zwischen 6 und 12 Wochen.

Onychomykosen der Fingernägel: In den meisten Fällen ist eine Behandlungsdauer von 6 Wochen bei einer Onychomykose der Fingernägel ausreichend.

Onychomykosen der Zehennägel: In den meisten Fällen ist eine Behandlungsdauer von 12 Wochen ausreichend, bei einigen Patienten kann jedoch eine Behandlungsdauer von bis zu 6 Monaten erforderlich sein. Geringes Nagelwachstum während der ersten Behandlungswochen kann zur Identifizierung derjenigen Patienten beitragen, bei denen eine längere Behandlung erforderlich ist. Der vollständige Rückgang der Anzeichen und Symptome der Infektion kann unter Umständen erst einige Wochen nach der erfolgreichen antimykotischen Behandlung eintreten und kann erst einige Monate nach Beendigung der Behandlung sichtbar werden, da die gesunden Nägel einige Zeit für das Wachstum benötigen.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von oralem Terbinafin bei Kindern. Die Anwendung kann deshalb nicht empfohlen werden.

Ältere Patienten
Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist oder Nebenwirkungen auftreten, die bei jüngeren Patienten nicht festzustellen sind. Wenn Terbinafin AL Tabletten für diese Altersgruppe verschrieben werden, muss jedoch die Möglichkeit einer bestehenden Leber- oder Nierenfunktionsstörung bedacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Terbinafin AL Tabletten werden für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Die Anwendung von Terbinafin AL Tabletten wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht ausreichend untersucht und wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Art und Dauer der Anwendung
Zum Einnehmen.

Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Indikation und der Schwere der Infektion.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- stark eingeschränkte Nierenfunktion,
- chronische oder akute Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion
Terbinafin AL Tabletten werden für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen nicht empfohlen. Vor der Verordnung von Terbinafin AL sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Lebertoxizität kann bei Patienten mit oder ohne vorbestehender Lebererkrankung auftreten. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Überwachung durch Leberfunktionstests (nach 4 – 6 Behandlungswochen) empfohlen. Terbinafin AL 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, dass in manchen Fällen zum Tod oder zur Lebertransplantation führte. In der Mehrzahl der Fälle von Leberversagen hatten die Patienten schwerwiegende systemische Grunderkrankungen und ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme von Terbinafin-Tabletten ist nicht eindeutig belegt (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.8).

Selten wurde über Fälle von Cholestase und Hepatitis berichtet, die in der Regel innerhalb von 2 Monaten nach Beginn der Behandlung auftreten.
Patienten, denen Terbinafin-Tabletten verschrieben wurde, sollten angewiesen werden über jegliche Anzeichen oder Symptome von unerklärlicher anhaltender Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten, oberen Bauchbereich oder Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder hellem Stuhl, zu berichten. Bei Patienten mit diesen Symptomen sollte die Behandlung mit oralem Terbinafin abgebrochen werden und sofort die Leberfunktion des Patienten überprüft werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Psoriasis oder Lupus erythematodes muss Terbinafin mit Vorsicht angewendet werden, da sehr selten über Fälle einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen berichtet wurde.

Hämatologische Effekte
Sehr seltene Fälle von Dyskrasie (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie) wurden bei Patienten, die mit Terbinafin Tabletten behandelt wurden, berichtet. Die Ätiologie jeder Blutbildveränderung bei Patienten unter Behandlung mit Terbinafin AL Tabletten muss untersucht und eine mögliche Änderung der Medikation, einschließlich des Absetzens der Behandlung mit Terbinafin AL Tabletten, überdacht werden.

Es wurden Fälle von teilweise tödlich verlaufender thrombotisch thrombozytopenischer Purpura (TTP) unter Terbinafin gemeldet. TTP zeichnet sich durch Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie aus und kann mit neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörungen oder Fieber einhergehen. Bei Verdacht auf eine TTP sollte die Behandlung mit Terbinafin AL unverzüglich unterbrochen werden und eine diagnostische Abklärung sowie die Behandlung der TTP eingeleitet werden. Wird eine TTP bestätigt, sollte die Anwendung von Terbinafin AL beendet werden.

Falls unter der Therapie mit Terbinafin AL schwere Blutbildveränderungen, Geschmacksstörungen oder -verlust oder sich verschlimmernde Hautreaktionen auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

Patienten, die unter der Behandlung mit Terbinafin hohes Fieber oder Halsschmerzen entwickeln, müssen auf mögliche hä-

matologische Reaktionen untersucht werden.

Bei Patienten mit bekannter oder Verdacht auf Immunschwäche, die Terbinafin AL länger als 6 Wochen einnehmen, sollte die Untersuchung des großen Blutbildes in Erwägung gezogen werden.

Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min bzw. Serum-Kreatinin ≥300 Mikromol/l bzw. 3 mg/dl) wurde die Anwendung mit Terbinafin-Tabletten nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Sonstige Bestandteile
Terbinafin AL 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 Terbinafin
Durch Wirkstoffe, die den Metabolismus induzieren (z.B. **Rifampicin**), kann die Plasma-Clearance von Terbinafin beschleunigt und durch Wirkstoffe, die Cytochrom P450 hemmen (z.B. **Cimetidin**), kann die Plasma-Clearance von Terbinafin gehemmt werden. Wenn die gleichzeitige Einnahme solcher Arzneimittel notwendig ist, kann es erforderlich sein, die Terbinafin-Dosis entsprechend anzupassen.

Folgende Arzneimittel 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.

Folgende Arzneimittel können die Wirkung oder die Plasma-Konzentration von Terbinafin verringern
Rifampicin erhöht 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, oralen 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 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
Coffein
Terbinafin reduzierte die Clearance von Coffein (nach intravenöser Anwendung) um 19%.

Substanzen, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden
In-vitro- und *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Terbinafin den durch CYP2D6 vermittelten Metabolismus hemmt. Deshalb ist es wichtig, solche Patienten zu überwachen, die gleichzeitig andere, überwiegend durch dieses Enzym metabolisierte Arzneimittel einnehmen, wie z.B. **trizyklische Antidepressiva** (TCA), **Betablocker, selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer** (SSRI), **Antiarrhythmika** (einschließlich der Klassen 1A, 1B und 1C) und **Monoaminoxidase-B-Hemmer** (MAO-I) und wenn die Komedikation ein enges therapeutisches Fenster hat. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

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
Studien zur Embryotoxizität und Fertilität bei Tieren deuten nicht auf schädliche Wirkungen hin.
Da die klinische Erfahrung bei schwangeren Frauen jedoch sehr begrenzt ist, sollten Terbinafin-Tabletten während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, die gesundheitliche Situation der Mutter macht eine Behandlung mit oralem Terbinafin erforderlich und der mögliche Nutzen für die Mütter überwiegt das Risiko für den Fetus.

Stillzeit
Terbinafin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher sollten Mütter, die mit oralem Terbinafin behandelt werden, nicht stillen.

Fertilität
Studien zur Embryotoxizität und Fertilität bei Tieren deuten nicht auf schädliche Wirkungen hin.

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

Zur Auswirkung von Terbinafin AL 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Erkrankungen von Muskulatur und Skelett einschließlich Arthralgie und Myalgie wurden berichtet. Diese können als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion in Verbindung mit allergischen Hautreaktionen auftreten.

Schwere Hautreaktionen, wie z.B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Photosensitivität. Manifestation oder Verschlimmerung eines die Haut betreffenden oder systemischen Lupus erythematodes.

Einige Fälle von Menstruationsstörung (Zwischenblutung und unregelmäßiger Zyklus) wurden von Patientinnen berichtet, die Terbinafin gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva einnahmen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Wenige Fälle von Überdosierungen (bis zu 5 g) 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 gegebenenfalls einer symptomatischen unterstützenden Therapie.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatika, Antimykotika zur systemischen Anwendung
ATC-Code: D01BA02

Terbinafin ist ein Allylamin mit einem breiten antimykotischen Wirkungsspektrum. In niedrigen Konzentrationen wirkt Terbinafin fungizid gegen Dermatophyten, Schimmelpilze und bestimmte dimorphe Pilze. Die Wirkung gegen Hefepilze ist je nach Spezies fungizid oder fungistatisch.

Terbinafin greift durch eine Hemmung des Enzyms Squalenepoxidase in einem frühen Stadium selektiv in die Sterol-Biosynthese

System-Organklasse (MedDRA)	Häufigkeit					
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Agranulozytose, Neutropenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie.	Anämie, Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP).
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion, serumkrankheitsähnliche Reaktion, Angioödem.	Anaphylaktoide Reaktion, Manifestation oder Verschlimmerung eines die Haut betreffenden oder systemischen Lupus erythematodes.	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Appetitlosigkeit.				
Psychiatrische Erkrankungen					Angst, Depression (infolge von Geschmacksstörungen).	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen.	Geschmacksstörungen (Dysgeusie), verminderte Geschmacksempfindung (Hypogeusie, Geschmacksverlust (Ageusie).[1]	Schwindel, Hypästhesie, Parästhesie.		Anosmie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						Hypoakusis, Hörstörung, Tinnitus.
Gefäßerkrankungen						Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Völlegefühl, Bauchschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit.					Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholestase*, gestörte Leberfunktion*, Hepatitis*, Gelbsucht*, erhöhte Leberenzymwerte*, Leberversagen, mit nachfolgender Lebertransplantation oder Todesfolge. In der Mehrzahl dieser Fälle hatten die Patienten schwerwiegende Grunderkrankungen.		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Urtikaria.				Photosensibilitätsreaktion, Psoriasis-artiger Hautausschlag oder, Verschlimmerung einer Psoriasis*, Haarausfall, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Erythema exsudativum multiforme (EEM).	Photodermatose, allergische Lichtempfindlichkeitsreaktion und polymorphe Lichtdermatose

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

System-Organklasse (MedDRA)	Häufigkeit					
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie.					Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Menstruationsstörung, Zwischenblutung.	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung, Unwohlsein.				Grippe-ähnliche Erkrankung, Fieber.
Untersuchungen						Erhöhte Kreatininphosphokinase, gewichtsabnahme (infolge eines verminderten Geschmacksempfindens)

* siehe Abschnitt 4.4.

[1] Vermindertes Geschmacksempfinden, einschließlich Geschmacksverlust verschwinden in der Regel innerhalb von einigen Wochen nach Absetzen. Von länger andauerndem Geschmacksverlust wurde in Einzelfällen berichtet.

des Pilzes ein. Dies führt zu einem Mangel an Ergosterol sowie zu einer intrazellulären Akkumulation von Squalen in der Pilzzellmembran. Sowohl der Mangel an Ergosterol als auch die Akkumulation von Squalen sind verantwortlich für den Tod der Pilzzelle.

Bei oraler Gabe reichert sich der Wirkstoff in Haut, Haaren und Nägeln in fungizid wirksamen Konzentrationen an. Messbare Konzentrationen des Wirkstoffs sind noch 15 – 20 Tage nach Ende der Behandlung nachweisbar.

Terbinafin wird zur Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und der Nägel, die durch Trichophyten (z.B. T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum), Microsporum canis und Epidermophytum 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
Trichophytom 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 gegen zahlreiche Hefepilze der Gattung Candida.

Terbinafin-Tabletten zeigen im Gegensatz zu einer lokal applizierten Terbinafin-Behandlung 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 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 ist stark Plasmaprotein-gebunden. Es diffundiert rasch durch die Dermis 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 der ersten Wochen nach Therapiebeginn in der Nagelplatte verteilt.

Terbinafin wird schnell und extensiv durch mindestens sieben Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems metabolisiert, unter hauptsächlicher 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 Änderungen der Plasma-Konzentrationen im Steady-State beobachtet, aber bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen kann die Eliminationsrate vermindert sein, was zu einer höheren Terbinafin-Konzentration im Blut führt.

Pharmakokinetikstudien mit Einzeldosengabe 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

Die ungefähre LD_{50} 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 Niere als potenzielle Zielorgane identifiziert.

In einer oralen Karzinogenitätsstudie über 2 Jahre an Mäusen wurden keine neoplastischen oder andere abnorme Befunde, die auf die Behandlung zurückzuführen sind, bei der Behandlung mit Dosierungen bis zu 130 mg/kg (männliche Tiere) und 156 mg/kg (weibliche Tiere) pro Tag beobachtet. In einer oralen Karzinogenitätsstudie 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. Der Mechanismus der Tumorentstehung ist nicht ermittelt worden. Die klinische Relevanz nicht bekannt. Diese Änderungen, die Peroxisomen-Proliferation assoziiert sein können, sind als spezifisch anzusehen, da sie nicht in Karzinogenitätsstudien an Mäusen, Hunden und Affen beobachtet wurden.

In Studien an Affen, denen hohe orale Terbinafin-Dosen verabreicht wurden, konnten refraktile Unregelmäßigkeiten in der Retina beobachtet werden (nicht toxische Dosis: 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 Potential.

In Studien an Ratten oder Kaninchen wurden keine unerwünschten Wirkungen bezüglich der Fertilität oder anderer Reproduktionsparameter beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Hochdisperses Siliciumdioxid.

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/Aluminium-Blisterpackungen

OP mit 14 Tabletten
OP mit 28 Tabletten
OP mit 42 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

61648.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Februar 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
08. Juli 2010

10. Stand der Information

Oktober 2026

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin