

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Terbinafin Heumann 250 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 250 mg Terbinafin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Terbinafin Heumann enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette zum Einnehmen.

Weiß, längliche Tabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Durch Trichophyten (z. B. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* und *Epidermophyton floccosum* verursachte Pilzinfektionen der Haut und der Nägel :

- Terbinafin Heumann ist angezeigt zur Behandlung von Tinea corporis, Tinea cruris und Tinea pedis, wenn abhängig vom Ort, von der Schwere oder vom Ausmaß der Infektion – eine orale Therapie als angemessen betrachtet wird.
- Terbinafin Heumann ist angezeigt zur Behandlung der Onychomykose.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene: einmal täglich 250 mg (eine Tablette).

Die Anwendungsdauer hängt von der Art und der Schwere der Infektion ab.

Hautinfektionen

Die voraussichtlichen Behandlungsdauern beträgt bei:

Tinea pedis (interdigital, plantar/ vom Mokassintyp): zwei bis sechs Wochen

Tinea corporis: vier Wochen

Tinea cruris: zwei bis vier Wochen

Onychomykose

Für die meisten Patienten liegt die Behandlungsdauer zwischen sechs Wochen und drei Monaten. Bei Patienten mit Fingernagelinfektionen, Zehennagelinfektionen - außer Infektionen des großen Zehs - oder bei

Patienten jüngerer Alters kann mit einer Behandlungsdauer von weniger als drei Monaten gerechnet werden. Bei der Behandlung von Zehennagelinfektionen sind drei Monate in der Regel ausreichend, wobei bei einigen Patienten eine Behandlung von sechs Monaten oder länger erforderlich sein könnte.

Geringes Nagelwachstum während der ersten Behandlungswochen ist ein Indiz für die Notwendigkeit einer längeren Therapie.).

Der optimale klinische Effekt wird erst einige Monate nach der Behandlung sichtbar; da die gesunden Nägel einige Zeit für das Nachwachsen benötigen.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Leberinsuffizienz

Terbinafin Tabletten sind kontraindiziert bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen (siehe Abschnitte 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Niereninsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

Terbinafin 250 mg Tabletten werden für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) nicht empfohlen, da nur begrenzte Erfahrungen in dieser Altersgruppe vorliegen.

Ältere Patienten

Es gibt keine Hinweise dafür, dass bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) eine andere Dosierung erforderlich ist oder Nebenwirkungen auftreten, die bei jüngeren Patienten nicht festzustellen sind.

Wenn Terbinafin Tabletten für Patienten in dieser Altersgruppe verschrieben werden, 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

Die Tabletten werden mit ausreichend Wasser (ca. ein Glas) eingenommen. Sie sollten vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden und können auf nüchternen Magen oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Terbinafin Tabletten werden für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen nicht empfohlen. Vor der Verordnung von Terbinafin Tabletten sollten die Leberfunktionswerte bestimmt und eine bereits bestehende Lebererkrankung bewertet werden.

Hepatotoxizität kann bei Patienten mit und ohne vorbestehende Lebererkrankung auftreten, daher wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktionswerte (nach 4 – 6 Behandlungswochen) empfohlen. Terbinafin sollte 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 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 war ungewiss (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Patienten, denen Terbinafin Tabletten verschrieben wurden, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie unverzüglich jegliche Anzeichen oder Symptome einer Leberfunktionsstörung wie Pruritus, unerklärliche lang anhaltende Übelkeit, verminderten Appetit, Anorexie, Gelbsucht, Erbrechen, Müdigkeit, Schmerzen im Oberbauch rechts, dunklen Urin oder hellen Stuhl anzeigen. Patienten mit diesen Symptomen sollten orales Terbinafin absetzen und die Leberfunktion des betreffenden Patienten sollte sofort untersucht werden.

Dermatologische Effekte

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Terbinafin Tabletten einnahmen, schwere Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse [Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen]) berichtet.

Falls ein progredientes Exanthem auftritt, muss die Behandlung mit Terbinafin Tabletten beendet werden.

Terbinafin sollte bei Patienten mit vorbestehender Psoriasis mit Vorsicht angewendet werden, da über sehr seltene Fälle von Verschlechterung einer Psoriasis berichtet wurde.

Hämatologische Effekte

Sehr seltene Fälle von Blutbildveränderungen (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie) wurden bei Patienten, die mit Terbinafin Tabletten behandelt wurden, berichtet. 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, überdacht werden.

Patienten, die unter Terbinafin hohes Fieber oder Halsschmerzen entwickeln, sollten auf eine mögliche hämatologische Reaktion untersucht werden.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min oder 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“).

Allgemein

Terbinafin Tabletten sollten bei Patienten mit Lupus erythematodes mit Vorsicht angewendet werden, da sehr seltene Fälle von Lupus erythematodes berichtet wurden.

Interaktionen

In-vitro- und *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Terbinafin den CYP2D6-Stoffwechsel hemmt (siehe Abschnitt 4.5). Daher sollten Patienten überwacht werden, die eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln erhalten, die überwiegend durch dieses Enzym metabolisiert werden, wenn das gleichzeitig verabreichte Medikament ein enges therapeutisches Fenster hat, wie z. B. bestimmte Wirkstoffe der folgenden Arzneimittelklassen: trizyklische Antidepressiva (TCA), Betablocker, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Antiarrhythmika der Klasse IC und Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-I) vom Typ B (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Terbinafin Heumann enthält Natrium

Terbinafin Heumann 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

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Terbinafin

Die Plasma-Clearance von Terbinafin kann durch Arzneimittel, die den Metabolismus fördern, beschleunigt und durch Arzneimittel, die Cytochrom P450 hemmen, gehemmt werden. Falls die gleichzeitige Gabe von solchen Wirkstoffen erforderlich ist, sollte die Dosierung von Terbinafin entsprechend angepasst werden.

Folgende Arzneimittel können die Wirkung oder die Plasmakonzentration von Terbinafin erhöhen

Cimetidin verringerte die Terbinafin-Clearance um 30 %.

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 Ketoconazol und Amiodaron, tritt möglicherweise eine ähnlich erhöhte Exposition auf.

Folgende Arzneimittel können die Wirkung oder die Plasmakonzentration von Terbinafin herabsetzen

Rifampicin erhöhte die Terbinafin-Clearance um 100 %.

Wirkungen von Terbinafin auf andere Arzneimittel

Terbinafin kann die Wirkung folgender Arzneimittel verstärken bzw. deren Plasmakonzentration erhöhen

Coffein

Terbinafin reduzierte die Clearance von Coffein nach intravenöser Anwendung um 21 %.

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, insbesondere wenn sie gleichzeitig ein enges therapeutisches Fenster haben, wie z. B. bestimmte Vertreter folgender Arzneistoffgruppen: trizyklische Antidepressiva (TCA), Betablocker, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe (SSRIs), Antiarrhythmika (einschließlich der Klassen 1A, 1B und 1C) und Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) vom Typ B (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Terbinafin reduzierte die Clearance von Desipramin um 82 %.

Bei Studien an gesunden Probanden, die als starke Metabolisierer von Dextromethorphan (Antitussivum und CYP2D6-Testsubstrat) identifiziert worden waren, erhöhte Terbinafin das metabolische Verhältnis von Dextromethorphan/Dextrophan im Urin im Durchschnitt um das 16- bis 97-Fache. Daher kann Terbinafin möglicherweise die starke CYP2D6-Metabolisierung bei diesen Personen (Genotyp) in eine schwache Metabolisierung (Phänotyp) umwandeln.

Informationen zu anderen Arzneimitteln, die bei gleichzeitiger Anwendung mit Terbinafin zu keinen oder vernachlässigbaren Wechselwirkungen führen:

In-vitro-Studien und Studien an gesunden Probanden haben gezeigt, dass Terbinafin nur ein vernachlässigbares Potential hat, die Clearance der meisten Arzneimittel, 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.

Terbinafin hatte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Fluconazol. Weiterhin gab es keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Terbinafin und den möglichen Komedikationen Cotrimoxazol (Trimethoprim und Sulfamethoxazol), Zidovudin oder Theophyllin.

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

Terbinafin kann die Wirkung folgender Arzneimittel abschwächen bzw. deren Plasmakonzentration erniedrigen
Terbinafin erhöhte die Plasma-Clearance von Ciclosporin um 15 %.

Seltene Fälle von Veränderungen der INR- und/oder Prothrombinzeit wurden bei Patienten berichtet, die Terbinafin gleichzeitig mit Warfarin erhielten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Studien zur Embryotoxizität und Fertilität bei Tieren deuten nicht auf schädliche Wirkungen hin. Es liegen keine hinreichenden Daten der Verwendung von Terbinafin bei Schwangeren vor. Daher sollte Terbinafin während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert eine Behandlung mit oralem Terbinafin und der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für den Fetus.

Stillzeit

Terbinafin geht in die Muttermilch über; daher sollten stillende Mütter nicht mit Terbinafin Tabletten behandelt werden.

Fertilität

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

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, sollten vermeiden ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in der Regel mild bis mäßig, und vorübergehend.

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung beobachtet.

Innerhalb jeder Klasse sind Nebenwirkungen (Tabelle 1) nach deren Häufigkeit, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie
Nicht bekannt	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Angioödem), kutaner oder systemischer Lupus erythematodes
Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion, Serumkrankheit-ähnliche Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt	Angst und depressive Symptome
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Geschmacksstörungen* einschließlich Geschmacksverlust*
Selten	Parästhesie, Hypästhesie, Schwindel
Nicht bekannt	Anosmie einschließlich permanenter Anosmie, Hyposmie
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Sehbehinderung, Sehschwäche, verminderte Sehschärfe
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Sehr selten	Schwindel
Nicht bekannt	Herabgesetztes Hörvermögen, Hörstörung, Tinnitus
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Völlegefühl, abdominale Distension, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall
Nicht bekannt	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Fälle von schwerer Leberfunktionsstörung, einschließlich Leberversagen, erhöhte Spiegel von Leberenzymen, Gelbsucht, Cholestase und Hepatitis. Wenn sich eine Leberfunktionsstörung entwickelt, sollte die Behandlung mit Terbinafin Tabletten abgebrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Sehr seltene Fälle von schwerem Leberversagen wurden berichtet (einige mit tödlichem Ausgang, oder Erfordernis einer Lebertransplantation). In den meisten Fällen von Leberversagen hatten die Patienten schwerwiegende systemische Grunderkrankungen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag, Urtikaria
Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, toxischer Hautausschlag, exfoliative Dermatitis, bullöse Dermatitis, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Alopezie Wenn ein progressiver Hautausschlag auftritt, sollte die Behandlung mit Terbinafin Heumann abgebrochen werden.
Nicht bekannt	Psoriasiformer Hautausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis, schwere Hautreaktionen (z. B. akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP)), Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung	
Sehr häufig	Arthralgie, Myalgie

Nicht bekannt	Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Selten	Unwohlsein
Sehr selten	Müdigkeit
Nicht bekannt	Grippe-ähnliche Erkrankung, Fieber
Untersuchungen	
Gelegentlich	Gewichtsabnahme
Nicht bekannt	Erhöhte Blutspiegel der Kreatinphosphokinase

* Geschmacksstörungen oder -verlust sind in der Regel innerhalb weniger Wochen nach Absetzen von Terbinafin reversibel. Einzelfälle von längeren Geschmacksstörungen wurden berichtet.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wenige Fälle von Überdosierung (bis zu 5 g Terbinafin) sind bekannt geworden, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch und Schwindel geführt haben.

Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung ist die Elimination des Wirkstoffs, vorwiegend durch Verabreichen von Aktivkohle und gegebenenfalls mit einer symptomatischen unterstützenden Therapie.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika für die systemische Anwendung, ATC-Code: D01B A02.

Terbinafin ist ein Allylamin mit einem breiten Wirkungsspektrum. Bei niedrigen Konzentrationen wirkt Terbinafin fungizid gegen Dermatophyten, Schimmelpilze und bestimmte dimorphe Pilze. Gegen Hefen entfaltet Terbinafin, je nach der Spezies, fungizide oder fungistatische Wirkung.

Terbinafin zeigt spezifische Wechselwirkungen mit der Sterol-Biosynthese der Pilze in einem frühen Stadium. Das führt zu einem Ergosterol-Mangel und einer intrazellulären Ansammlung von Squalen, die den Tod der Pilzzellen zur Folge hat. Terbinafin wirkt über die Hemmung der Squalenepoxidase in der Zellmembran der Pilzzelle. Das Enzym Squalenepoxidase steht nicht in Zusammenhang mit dem P450-Cytochrom-System.

Bei oraler Gabe reichert sich das Arzneimittel in Haut, Haaren und Nägeln in Fungizid-wirksamen Konzentrationen an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Terbinafin wird nach oraler Gabe gut resorbiert (> 70 %) und die absolute Bioverfügbarkeit von Terbinafin aus den Terbinafin Heumann-Tabletten beträgt als Folge des First-pass-Stoffwechsels ca. 50 %. Nach Einnahme von 250 mg Terbinafin wurden maximale Plasmaspiegel von 1,3 Mikrogramm/ml nach 1,5 Stunden erreicht.

Plasmakonzentrationen sinken triphasisch, mit einer terminalen Halbwertszeit von 16,5 Tagen. Nach 28 Tagen, wenn etwa 70 % der Steady-state-Konzentration erreicht wurden, waren die Spitzenkonzentrationen von Terbinafin im Durchschnitt 25 % höher und die Plasma-AUC um den Faktor 2,3 erhöht im Vergleich zur Verabreichung der Einzeldosis. Aus der Erhöhung der Plasma-AUC kann eine effektive Halbwertszeit von ca. 30 Stunden berechnet werden. Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird durch Nahrungsmittel mäßig beeinträchtigt (Erhöhung der AUC um weniger als 20 %). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Verteilung

Terbinafin bindet stark an Plasmaproteine. Es diffundiert schnell durch die Haut und konzentriert sich im lipophilen Stratum corneum. Terbinafin wird auch ins Sebum ausgeschieden und zeigt hohe Konzentrationen in den Haarfollikeln, im Haar und in an Sebum reicher Haut. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich Terbinafin innerhalb der ersten Wochen nach Behandlungsbeginn in der Nagelplatte verteilt.

Biotransformation

Terbinafin wird schnell und extensiv durch mindestens sieben CYP-Isoenzyme 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.

Elimination

Im pharmakokinetischen Profil wurden keine altersabhängigen Veränderungen festgestellt, aber die Ausscheidungsrate kann bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion verringert sein und zu einer erhöhten Terbinafinkonzentration im Blut führen.

Pharmakokinetische Studien nach Einmalgabe bei Patienten mit einer bereits bestehenden Nierenerkrankung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) oder mit einer bereits bestehenden Lebererkrankung haben gezeigt, dass die Terbinafin-Clearance um etwa 50 % reduziert sein kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Langzeitstudien (bis zu einem Jahr) bei Ratten und Hunden wurden bei täglichen oralen Dosen bis etwa 100 mg/kg keine klaren toxischen Wirkungen festgestellt. Bei hohen oralen Dosen wurden die Leber und möglicherweise auch die Nieren als potentielle Zielorgane ausgemacht.

In einer oralen Karzinogenitätsstudie über 2 Jahre bei Mäusen wurden für Tagesdosen bis 130 mg/kg (Männchen) und 156 mg/kg (Weibchen) keine neoplastischen oder andere anomale Entwicklungen gefunden, die auf die Behandlung zurückzuführen wären. In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten mit einer oralen Tageshöchstdosis von 69 mg/kg wurde ein vermehrtes Auftreten von Lebertumoren bei männlichen Tieren festgestellt. Diese Veränderungen, die mit der Proliferation von Peroxisomen zusammenhängen können, sind als speziesspezifisch anzusehen, da sie weder in der Karzinogenitätsstudie bei Mäusen noch in anderen Studien an Mäusen, Hunden oder Affen beobachtet wurden.

In Studien mit hohen Terbinafin-Dosen wurden bei Affen Brechungsstörungen der Netzhaut festgestellt (die nicht toxische Dosis lag bei 50 mg/kg). Diese Unregelmäßigkeiten hingen mit dem Auftreten eines Metaboliten von Terbinafin im Augengewebe zusammen und verschwanden nach Abbruch der Behandlung. Sie waren nicht assoziiert mit histologischen Veränderungen.

Eine Standardserie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen der Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potential des Arzneimittels.

In Studien mit Ratten und Kaninchen wurden keine unerwünschten Effekte bezüglich der Fertilität oder anderer Reproduktionsparameter beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Mikrokristalline Cellulose

Hypromellose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/Aluminium- oder PVC-PVdC/Aluminium-Blisterpackung.

Packungsgrößen: 8, 14, 28, 42 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

66778.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. März 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juli 2010

10. Stand der Information

10/2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig