

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Terbinafin „ratiopharm“ 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.

Weiß bis gebrochen weiß, längliche, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchrille und Prägung „T“ beidseits der Bruchrille, sowie glatter Oberfläche auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Onychomykosis (Nagelmykose), verursacht durch Dermatophyten,
- Tinea capitis,
- Pilzinfektionen der Haut wie Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis und Hefepilzinfektionen der Haut, verursacht durch die Gattung Candida (z.B. Candida albicans), wenn eine orale Therapie infolge Lokalisation, Schwere und Ausmaß des Infektes als notwendig erachtet wird.

Anmerkung:

Terbinafin „ratiopharm“ Tabletten sind nicht wirksam bei vaginaler Candidiasis und Pityriasis versicolor.

Terbinafin „ratiopharm“ wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit mehr als 20 kg Körpergewicht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können unzerkaut mit viel Wasser, vor oder nach einer Mahlzeit, eingenommen werden.

Die Behandlungsdauer variiert entsprechend der Indikation und der Schwere des Infektes.

Erwachsene:

250 mg 1 x pro Tag

Kinder und Jugendliche:

Für Kinder unter 2 Jahren (Gewicht normalerweise unter 12 kg) liegen keine Daten vor.

Kinder unter 20 kg: Terbinafin „ratiopharm“ 250 mg – Tabletten dürfen bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 20 kg nicht angewendet werden, da eine Viertelung der Tabletten (um eine Dosis von 62,5 mg pro Tag zu erhalten) nicht möglich ist.

Kinder von 20 bis 40 kg: 125 mg, 1 x pro Tag

Kinder über 40 kg:

250 mg, 1 x pro Tag

Hautinfektionen:

Behandlungsdauer:

Tinea pedis (interdigital, plantar/ Mokassin-Typ): 2 – 6 Wochen

Tinea corporis: 2 – 4 Wochen

Tinea cruris: 2 – 4 Wochen

Candidose der Haut: 2 – 4 Wochen

Es ist darauf zu achten, dass die Therapie ausreichend lange durchgeführt wird. Eine zu kurze Behandlungsdauer und/oder eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme bergen die Gefahr eines Rezidivs in sich.

Haar- und Kopfhautinfektionen:

Behandlungsdauer:

Tinea capitis: 4 Wochen

Tinea capitis kommt in erster Linie bei Kindern vor.

Onychomykose der Finger- und Zehennägel:

Bei den meisten Patienten beträgt die Dauer der erfolgreichen Behandlung 6 Wochen bis zu 3 Monaten. Bei der Behandlung von Infektionen der Finger- oder der Zehennägel, mit Ausnahme der großen Zehen, kann eine Behandlungsdauer unter 3 Monaten erwartet werden, insbesondere bei jüngeren Patienten, deren Nägel normal rasch nachwachsen. Ist eine Pilzinfektion an den großen Zehennägeln vorhanden, kann die Behandlungsdauer eventuell bis 6 Monate betragen, vor allem bei Patienten mit langsamem Nagelwachstum. Bei Pilzinfektionen der Nägel ist die optimale klinische Wirkung des Antimykotikums erst einige Monate nach Beendigung der Therapie zu beobachten. Dies hängt damit zusammen, dass das Nachwachsen von gesundem Nagelgewebe einige Zeit erfordert. Die gesamte Therapiedauer hängt außerdem auch von speziellen Faktoren ab, wie: Alter, Vorhandensein von anderen Krankheiten und Zustand des Nagels zu Beginn der Behandlung.

Bei Onychomykosen sollten positive Pilzkulturen für die orale Behandlungsdauer wegweisend sein.

Vor Therapiebeginn sollte ein mikrobiologischer Befund anhand Nativpräparat und Pilzkultur erhoben werden. Die Wirksamkeit der Behandlung kann zu Therapieende durch einen neuerlichen mikrobiologischen Befund überprüft werden.

Tritt bei Fingernägeln nach rund 4 – 6 Wochen bzw. bei Zehennägeln nach 6 – 8 Wochen Behandlung keinerlei klinische Besserung ein, sollte die Therapie abgebrochen werden.

Bei Verschlechterung des Nagelzustandes nach bereits abgeschlossener Therapie sollte an ein Rezidiv oder an eine Reinfektion gedacht werden, und daher ist ein neuerlicher mikrobiologischer Befund empfehlenswert.

Spezielle Dosierungsanweisungen:

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Patienten mit chronischer oder aktiver Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.4) wird Terbinafin „ratiopharm nicht empfohlen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Verwendung von Terbinafin wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht ausreichend untersucht und wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren

Es gibt keine Hinweise dafür, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist als bei jüngeren Patienten. Die Möglichkeit einer bereits bestehenden eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion ist bei dieser Altersgruppe in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Kindern

Bei Kindern über 2 Jahren hat sich die Anwendung von Terbinafin „ratiopharm“ Tabletten als gut verträglich erwiesen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Terbinafin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Geschmacksstörungen in der Anamnese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Terbinafin „ratiopharm“ Tabletten sollen nur bei Mykosen verwendet werden, die lokal nicht behandelbar sind.

Leberfunktion

Patienten mit chronischer oder aktiver Leberfunktionsstörung wird Terbinafin „ratiopharm“ nicht empfohlen. Bevor Terbinafin „ratiopharm“ Tabletten verschrieben werden, sollte eine bereits existierende Leberfunktionsstörung untersucht werden.

Hepatotoxizität kann bei Patienten mit und ohne vorher bestehende Störung der Leber vorkommen. Daher wird (nach 4-6 Wochen Behandlung) eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktionswerte empfohlen. Wenn sich die Leberfunktionswerte verschlechtern, ist Terbinafin sofort abzusetzen.

Es wurde über Einzelfälle von schweren Leberversagen (einige mit tödlichem Ausgang oder erforderlicher Lebertransplantation) bei Patienten, die mit Terbinafin behandelt wurden, berichtet. Bei den meisten Fällen von Leberversagen hatten die Patienten eine erhebliche grundlegende Grunderkrankung und eine Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Terbinafin war ungewiss (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, denen Terbinafin „ratiopharm“ verschrieben wird, sollten unterrichtet werden, dass sie sofort über Symptome wie ungeklärte anhaltende Nausea, Anorexie, Müdigkeit, Erbrechen, Juckreiz, Beschwerden im rechten Oberbauch, Gelbsucht, dunklen Urin oder hellen Stuhl berichten. Patienten mit diesen Symptomen sollten sofort die Einnahme von Terbinafin „ratiopharm“ beenden und die Leberfunktion des Patienten sollte sofort bestimmt werden.

Dermatologische Effekte

Schwere Hautreaktionen (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) wurden sehr selten bei Patienten, die Terbinafin einnahmen, beobachtet. Wenn fortschreitende Hautausschläge auftreten, soll die Behandlung mit Terbinafin „ratiopharm“ abgebrochen werden.

Terbinafin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Psoriasis bzw. Lupus erythematoses (auch in der Anamnese) angewendet werden, da hier über sehr seltene Fälle einer Verschlimmerung der Psoriasis bzw. des Lupus erythematoses berichtet wurde.

Hämatologische Effekte

Einzelfälle von Bluterkrankungen (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie) wurden bei Patienten, die Terbinafin einnahmen, beobachtet.

Patienten, die unter Behandlung mit Terbinafin „ratiopharm“ hohes Fieber oder Halsschmerzen entwickeln, müssen auf mögliche hämatologische Reaktionen untersucht werden.

Die Ursachen von jeglicher Blutveränderung, die bei Patienten, die mit Terbinafin „ratiopharm“ behandelt werden, auftreten, sollen untersucht werden und eine Änderung der Behandlung soll in Betracht gezogen werden, einschließlich dem Absetzen der Behandlung mit Terbinafin „ratiopharm“.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance weniger als 50 ml/min. oder Serumkreatinin von mehr als 300 Mikromol/l) wurde die Verwendung von Terbinafin nicht ausreichend untersucht und ist deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

In-vitro- und *In-vivo*-Befunde geben Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen mit dem CYP2D6 Metabolismus. Deshalb sollten Patienten, die gleichzeitig mit Medikamenten, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, behandelt werden, z.B. mit bestimmten Vertretern der folgenden Substanzklassen - trizyklische Antidepressiva (TCA), Beta-Blocker, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Antiarrhythmika (einschließlich Klasse 1A, 1B und 1C) und Monoaminoxidase-Hemmer (MAO) Typ B – überwacht werden, besonders wenn das gleichzeitig verabreichte Arzneimittel ein enges therapeutisches Fenster hat (siehe Abschnitt 4.5).

Um eine Reinfektion durch Wäsche, Socken, Schuhe usw. zu vermeiden, ist die Behandlung mit allgemeinen hygienischen Maßnahmen zu verbinden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Terbinafin

Die Plasma-Clearance von Terbinafin kann durch Arzneimittel, die den Metabolismus fördern, beschleunigt werden und durch, Arzneimittel, die Cytochrom P450 hemmen, gehemmt werden.

Wenn eine gleichzeitige Verabreichung solcher Arzneimittel notwendig ist, kann eine dementsprechende Dosisanpassung von Terbinafin notwendig sein.

Folgende Arzneimittel können den Effekt oder die Plasmakonzentration von Terbinafin erhöhen:

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

Fluconazol erhöhte den C_{max} und AUC von Terbinafin um 52% bzw. 69%, durch die Hemmung von CYP2C9 und CYP3A4. Ein ähnlich starker Anstieg der Exposition kann vorkommen, wenn andere Arzneimittel, die CYP2C9 und CYP3A4 beeinflussen, wie Ketoconazol und Amiodaron gleichzeitig mit Terbinafin verabreicht werden.

Folgende Arzneimittel können den Effekt oder die Plasmakonzentration von Terbinafin senken:

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

Wenn eine gleichzeitige Verabreichung dieser Mittel erforderlich ist, muss die Dosierung von Terbinafin „ratiopharm“ entsprechend angepasst werden.

Wirkung von Terbinafin auf andere Arzneimittel

Ergebnisse aus *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-P-450-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 einigen Patientinnen, die Terbinafin gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva eingenommen haben, wurden Menstruationsstörungen (z.B. unregelmäßige Menstruation, Durchbruchblutungen, Zwischenblutungen und Ausbleiben der Menstruation) 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:

Koffein: Terbinafin reduzierte die Clearance von Koffein (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 *In-vitro*-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-Blocker, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Antiarrhythmika (einschließlich Klasse 1A, 1B und 1C) und Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-I) vom Typ B, besonders wenn sie ein enges therapeutisches Fenster haben.

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

Toxizitäts- und Fertilitätsstudien bei Tieren lassen keine unerwünschten Effekte für den Föten erwarten, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.

Sofern ein allfälliger Nutzen potentielle Risiken nicht deutlich überwiegt, ist Terbinafin „ratiopharm“ deshalb während der Schwangerschaft nicht zu verabreichen.

Stillzeit

Terbinafin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Mütter, die Terbinafin oral erhalten, sollten daher nicht stillen.

Fertilität

Fötale Toxizitäts- und Reproduktionsstudien bei Tieren lassen auf keine unerwünschten Effekte schließen.

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

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen einer Terbinafin „ratiopharm“ - Behandlung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, bei denen Schwindel als Nebenwirkung auftritt, sollten kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥1/10
Häufig:	≥1/100 und < 1/10
Gelegentlich:	≥1/1.000 und < 1/100
Selten:	≥1/10.000 und < 1/1.000
Sehr selten:	<1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nebenwirkungen verlaufen gewöhnlich mild bis moderat und sind meist vorübergehend. Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit Terbinafin bei klinischen Studien oder während der Vermarktung beobachtet:

Erkrankungen des Blutes- und des Lymphsystems

Sehr selten: Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie

Nicht bekannt: Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Angioödeme, Auftreten oder Verschlechterung eines kutanen oder systemischen Lupus erythematodes

Nicht bekannt: Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: verminderter Appetit bis Appetitlosigkeit

Nicht bekannt: Gicht, obwohl ein Kausalzusammenhang nicht bestätigt werden konnte.

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Angst, Depression¹

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Geschmacksstörungen² oder Geschmacksverlust²

Sehr selten: Schwindel, Parästhesie und Hypoästhesie

Nicht bekannt: vermindertes Geruchsvermögen bis zur Anosmie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Hypoakusis, Hörstörung, Tinnitus

Gefäßerkrankungen

Hypertonie, obwohl ein Kausalzusammenhang nicht bestätigt werden konnte.

Nicht bekannt: Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Völlegefühl, Blähungen, bitterer Geschmack, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall.

Gastritis, obwohl ein Kausalzusammenhang nicht bestätigt werden konnte.

Nicht bekannt: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberversagen (einschließlich sehr seltener Fälle von schwerem Leberversagen mit nachfolgender Lebertransplantation oder Todesfolge. Siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Leberenzymwerte

Nicht bekannt: Hepatitis, Gelbsucht, Cholestase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Ausschlag, Juckreiz, Urtikaria

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse; akutes, generalisiertes Exanthema pustulosa (AGEP). Psoriasis-ähnliche Eruptionen oder Verschlimmerung einer Psoriasis. Haarausfall

Nicht bekannt: Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen (Lichtdermatose, allergische Reaktion durch Lichtempfindlichkeit, polymorphe Lichtdermatose)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Myalgien, Arthralgien; Schleimbeutelentzündungen, obwohl ein Kausalzusammenhang nicht bestätigt werden konnte.

Nicht bekannt: Rhabdomyolyse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Fatigue

Nicht bekannt: Grippe-ähnliche Symptome, Pyrexie

Untersuchungen

Ein vorübergehender Anstieg von Leberwerten sowie von BUN ist möglich.
Nicht bekannt: Kreatininphosphokinase im Blut erhöht, Gewichtsabnahme³

¹ Angst- und Depressionssymptome wegen Geschmacksstörungen

² in der Regel innerhalb von einigen Wochen nach Absetzen von Terbinafin „ratiopharm“ reversibel.

In sehr seltenen Fällen kam es zu länger andauernden Geschmacksstörungen.

³ Gewichtsabnahme durch Geschmacksstörungen

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Wenige Fälle von Überdosierung (bis zu 5 g) sind bekannt, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Oberbauchbeschwerden und Schwindel führen. Die empfohlene Behandlung von Überdosierungen ist die Eliminierung des Medikamentes durch Magenspülung, gefolgt von Gaben von Aktivkohle und, falls notwendig, eine unterstützende symptomatische Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Systemisches Antimykotikum, Terbinafin

ATC-Code: D01BA02

Terbinafin ist ein Allylamin mit einem breiten antimykotischen Spektrum bei Pilzinfektionen der Haut, hervorgerufen durch Dermatophyten wie Trichophyton (z.B. T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum), Microsporum canis und Epidermophyton floccosum. In niedrigen Konzentrationen ist Terbinafin fungizid gegen Dermatophyten und Schimmelpilze. Die Aktivität gegen Hefepilze ist fungizid (z.B. Pityrosporum orbiculare oder Malassezia furfur) oder fungistatisch, abhängig von der Spezies.

Terbinafin greift in einer frühen Stufe in die Ergosterol-Biosynthese der Pilze ein. Terbinafin wirkt durch Hemmung der Squalenepoxidase in der Zellmembran des Pilzes. Das Enzym Squalenepoxidase ist nicht abhängig vom Cytochrom P 450-System. Terbinafin hat keinen Einfluss auf den Metabolismus von Hormonen oder anderen Arzneimitteln. Oral verabreicht konzentriert sich die Substanz in Haut, Haaren und Nägeln und erreicht fungizide Aktivität.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Terbinafin wird nach oraler Gabe gut resorbiert (>70%). 250 mg als orale Einzeldosis ergaben eine maximale Plasmakonzentration von 0,97 Mikrogramm/ml, die in 2 Std. erreicht wird. Die Resorptionshalbwertszeit beträgt 0,8 Stunden und die Verteilungshalbwertszeit 4,4 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird nur in geringem Ausmaß von der Nahrungseinnahme beeinflusst. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.

Verteilung

Terbinafin ist stark an Plasmaproteine gebunden (99%). Das Verteilungsvolumen ist > als 2000 l. Es diffundiert rasch (in Minuten) durch die Dermis und konzentriert sich im lipophilen Stratum corneum. Terbinafin wird auch im Sebum sezerniert, daher werden hohe Konzentrationen im Haar, in Haarfollikeln und in talgreichen Hautpartien erreicht. Es gibt präklinische Hinweise, dass sich Terbinafin in den ersten Wochen einer Therapie auch in der Nagelplatte verteilt. Über die Überschreitung der Plazentaschranke sind noch ungenügende Daten vorhanden. Weniger als 0,2% der eingenommenen Dosis gelangen in die Muttermilch.

Metabolismus und Elimination

Terbinafin wird schnell und vollständig von mindestens 7 CYP Isoenzymen metabolisiert, hauptsächlich von CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 und CYP2C19. Die Biotransformation führt zu fungizid unwirksamen Metaboliten, die vorwiegend über den Urin (71%) ausgeschieden werden (Faeces 22%). Die Halbwertszeit der Elimination beträgt 17 Std. 85% einer Einzeldosis werden in 72 Stunden ausgeschieden. Die extrarenale Dosisfraktion (Q_o) beträgt 0,29. Es gibt keine Hinweise auf eine Kumulation.

Es wurden keine altersbedingten Veränderungen der “steady-state”-Plasmakonzentrationen von Terbinafin beobachtet.

Die totale Plasma-Clearance beträgt 1300 ml/min basierend auf einer biologischen Verfügbarkeit von >80%. Bei Nieren- und Leberinsuffizienz kann die Eliminationsgeschwindigkeit herabgesetzt werden, was zu höheren Blutspiegeln von Terbinafin führt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Langzeitstudien (bis zu einem Jahr) an Ratten und Hunden wurden bei keiner der beiden Spezies auffällige toxische Effekte bis zu oralen Dosen von ungefähr 100 mg/kg/Tag beobachtet. Bei hohen oralen Dosen sind die Leber und vielleicht auch die Nieren potentielle Zielorgane. In einer oralen 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Mäusen konnten bis zu Dosen von 130 (männliche Tiere) und 156 (weibliche Tiere) mg/kg/Tag keine neoplastischen oder andere abnormale Befunde, die der Behandlung zuzuordnen wären, erhoben werden. In einer oralen 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten wurde bei der höchsten Dosierung von 69 mg/kg/Tag beim männlichen Geschlecht eine ansteigende Inzidenz von Lebertumoren beobachtet. Es wurde gezeigt, dass diese Veränderungen, die von Peroxisomen-Proliferation herrühren können, speziesspezifisch sind, da sie nicht in Karzinogenitätsstudien an Mäusen oder in anderen Studien an Mäusen, Hunden oder Affen auftraten.

Während der Studien mit hohen Dosen von oralem Terbinafin an Affen wurden Refraktionsstörungen in der Retina bei höheren Dosierungen (die nicht-toxische Dosis lag bei 50 mg/kg) beobachtet. Diese Störungen wurden mit der Anwesenheit eines Terbinafin-Metaboliten im Augengewebe in Verbindung gebracht und verschwanden nach Absetzen des Medikaments. Sie waren nicht mit histologischen Veränderungen assoziiert.

Eine Reihe von In vitro und In vivo Standard-Tests zur Genotoxizität brachten keine Hinweise für ein mutagenes oder klastogenes Potential der Substanzen.

In Studien an Ratten und Kaninchen konnten keine nachteiligen Effekte auf die Fertilität oder andere Reproduktionsparameter beobachtet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Siliciumdioxid-Hydrat
Magnesiumstearat

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

Blisterpackungen aus PVC-/Aluminium – Folie oder PVC/PVDC-/Aluminium - Folie

14 und 28 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Albert-Schweitzer-Gasse 3

A-1140 Wien

TEVA B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Niederlande

Tel.Nr.: +43/1/97007-0

Fax-Nr.: +43/1/97007-66

e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-25769

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. März 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. April 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.