

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Terbinafin Actavis 250 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 250 mg Terbinafin als Terbinafinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer, runder, flacher Tabletten, Durchmesser 11 mm, mit beidseitiger Bruchrille und den Kennzeichnungen „T“ und „1“ über bzw. unter der Bruchrille auf der einen Seite.

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 aufgrund der Lokalisation und der Schwere und des Ausmaßes der Infektion als geeignet erachtet.

Behandlung von durch Dermatophyten verursachten Onychomykosen (Terbinafin-empfindliche Pilzinfektion der Nägel).

Anmerkung: Oral verabreichte Terbinafin-Tabletten sind nicht wirksam bei Pityriasis versicolor. Die offiziellen lokalen Richtlinien, beispielsweise nationale Empfehlungen zur sachgemäßen Anwendung und Verordnung von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln, sind zu beachten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

250 mg einmal täglich.

Hautinfektionen:

Die wahrscheinliche Behandlungsdauer bei Tinea corporis, Tinea cruris und Tinea pedis beträgt 2 bis 4 Wochen.

Bei Tinea pedis (interdigital, plantar/Mokassin-Typ) kann die empfohlene Behandlungsdauer bis zu 6 Wochen betragen.

Der vollständige Rückgang der Symptome der Infektion kann möglicherweise erst einige Wochen nach der antimykotischen Behandlung eintreten.

Onychomykose

Bei den meisten Patienten dauert eine erfolgreiche Behandlung 6 bis 12 Wochen.

Onychomykose der Fingernägel: In den meisten Fällen ist bei einer Onychomykose der Fingernägel eine 6-wöchige Behandlung ausreichend.

Onychomykose der Zehennägel: In den meisten Fällen ist bei einer Onychomykose der Zehennägel eine 12-wöchige Behandlung ausreichend, obwohl eine Behandlung von bis zu 6 Monaten bei einigen Patienten erforderlich sein kann.

Ein langsames Nagelwachstum während der ersten Wochen der Therapie kann ein Hinweis auf eine erforderliche Verlängerung der Behandlungsdauer bei diesen Patienten sein.

Ein kompletter Rückgang der Anzeichen und Symptome der Infektion kann erst einige Wochen nach der mykologischen Behandlung eintreten und ist erst mehrere Monate nach Ende der Behandlung sichtbar, da die gesunden Nägel einige Zeit für das Wachstum benötigen.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von oral verabreichtem Terbinafin bei Kindern und Jugendlichen. Die Anwendung wird daher bei diesen nicht empfohlen.

Ältere

Es gibt keine Hinweise dafür, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist oder andere Nebenwirkungen als bei jüngeren Patienten auftreten. Bei der Verordnung von Terbinafin-Tabletten an Patienten dieser Altersgruppe ist an mögliche vorbestehende Leber- oder Nierenfunktionsstörungen zu denken (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörungen

Die Anwendung von Terbinafin-Tabletten bei Patienten mit chronischen oder aktiven Lebererkrankungen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Terbinafin-Tabletten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde bisher nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Dauer der Behandlung ist abhängig von der Indikation und dem Schweregrad der Infektion.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Schwere Leberfunktionsstörungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Die Anwendung von Terbinafin Actavis-Tabletten bei Patienten mit chronischen oder aktiven Lebererkrankungen wird nicht empfohlen. Vor der Verordnung von Terbinafin Actavis -Tabletten ist die Leberfunktion zu überprüfen. Lebertoxizität kann bei Patienten mit und ohne vorbestehende Lebererkrankung auftreten, daher werden regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion (nach 4 bis 6 Behandlungswochen) empfohlen. Bei erhöhten Leberwerten ist Terbinafin Actavis sofort abzusetzen. Sehr selten wurden Fälle von schwerem Leberversagen (teilweise mit tödlichem Ausgang oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation) unter Behandlung mit Terbinafin-Tabletten beschrieben. Bei den meisten Betroffenen lagen schwere systemische Grunderkrankungen vor und es blieb unsicher, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme von Terbinafin-Tabletten vorlag (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind bei der Verordnung von Terbinafin Actavis-Tabletten darauf hinzuweisen, dass sie unverzüglich ihren Arzt informieren müssen, wenn sie Symptome wie unerklärliche, länger anhaltende Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten Oberbauch oder Ikterus, dunklen Urin oder hellen Stuhl feststellen. Bei Patienten mit diesen Symptomen müssen orale Terbinafin-Präparate abgesetzt und die Leberfunktion sofort überprüft werden (siehe Abschnitt 4.8).

Pharmakokinetische Studien mit Einzeldosen bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung haben gezeigt, dass die Clearance von Terbinafin um 50 % reduziert sein kann (siehe Abschnitt 5.2). Die therapeutische Anwendung von Terbinafin bei Patienten mit chronischer oder aktiver Lebererkrankung wurde in prospektiven klinischen Studien bisher nicht untersucht und kann daher nicht empfohlen werden.

Dermatologische Wirkungen

In sehr seltenen Fällen wurden unter Einnahme von Terbinafin-Tabletten schwere Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) beobachtet. Wenn progrediente Hautveränderungen auftreten, muss die Behandlung mit Terbinafin Actavis-Tabletten abgebrochen werden.

Hämatologische Wirkungen

Sehr selten wurden hämatologische Störungen (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie) unter Behandlung mit Terbinafin Actavis-Tabletten beobachtet. Blutbildveränderungen bei mit Terbinafin-Tabletten behandelten Patienten müssen ätiologisch abgeklärt werden. Eine Änderung der Medikation, einschließlich Absetzen von Terbinafin Actavis-Tabletten, ist zu erwägen.

Patienten, die unter Terbinafin hohes Fieber oder Halsschmerzen entwickeln, sind hinsichtlich hämatologischer Reaktionen zu untersuchen.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min bzw. Serum-Kreatinin > 300 µmol/l) wurde die Anwendung mit Terbinafin-Tabletten nicht ausreichend in Studien untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Bei Patienten mit vorbestehender Psoriasis oder Lupus erythematoses ist Terbinafin mit Vorsicht anzuwenden, da sehr selten Fälle von Lupus erythematoses beschrieben wurden.

Sonstiges

Terbinafin ist ein starker Inhibitor des Isoenzym CYP2D6; dies ist bei Kombination von Terbinafin mit Arzneimitteln zu berücksichtigen, die durch dieses Isoenzym metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.5). Dosisanpassungen können erforderlich sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Terbinafin:

Die Plasma-Clearance von Terbinafin kann durch Arzneimittel, die den Stoffwechsel induzieren (wie Rifampicin), beschleunigt werden und durch Arzneimittel, die Cytochrom P450 hemmen (wie Cimetidin), vermindert werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung solcher Wirkstoffe erforderlich ist, kann eine entsprechende Anpassung der Terbinafin-Dosis nötig sein.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung oder die Plasmakonzentration von Terbinafin steigern:

Cimetidin verringerte die Clearance von Terbinafin um 33 %.

Unter Fluconazol stiegen die C_{max} und AUC von Terbinafin aufgrund einer Hemmung von CYP2C9 und CYP3A4 um 52 % bzw. 69 % an. Ein ähnlicher Anstieg der Plasmakonzentration tritt

möglicherweise auch auf, wenn andere Arzneimittel, die sowohl CYP2C9 als auch CYP3A4 hemmen (z. B. Ketoconazol oder Amiodaron), gleichzeitig mit Terbinafin verabreicht werden.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung oder die Plasmakonzentration von Terbinafin verringern:

Rifampicin steigerte die Clearance von Terbinafin um 100 %.

Wirkung von Terbinafin auf andere Arzneimittel:

Nach den Ergebnissen von Studien, die *in vitro* und an gesunden Probanden durchgeführt wurden, ist die Möglichkeit vernachlässigbar gering, dass unter Terbinafin die Clearance von Arzneimitteln vermindert oder verstärkt wird, die über das Cytochrom-P450-System metabolisiert werden (z. B. Ciclosporin, Tolbutamid, Terfenadin, Triazolam und orale Kontrazeptiva). Eine Ausnahme bilden Arzneimittel, die über CYP2D6 metabolisiert werden (siehe unten).

Terbinafin hat keinen Einfluss auf die Clearance von Phenazon oder Digoxin.

In einigen Fällen wurde bei Patientinnen, die Terbinafin gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva einnahmen, über Menstruationsstörungen wie Zwischenblutungen und unregelmäßigen Zyklus berichtet; die Inzidenz dieser Störungen lag jedoch nicht höher als die übliche Inzidenz bei Patientinnen, die nur orale Kontrazeptiva einnehmen.

Terbinafin kann die Wirkung oder die Plasmakonzentration folgender Arzneimittel steigern.

Coffein:

Terbinafin verringerte die Clearance von i.v. verabreichtem Coffein um 19 %.

Substanzen, die überwiegend durch CYP2D6 metabolisiert werden:

Aus *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien geht hervor, dass Terbinafin den durch CYP2D6 vermittelten Metabolismus hemmt (siehe Abschnitt 5.2). Dieser Befund könnte von klinischer Relevanz für Substanzen sein, die überwiegend durch CYP2D6 verstoffwechselt werden, wie z. B. bestimmte Vertreter folgender Arzneimittelgruppen: trizyklische Antidepressiva (TZA), Betablocker, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Antiarrhythmika (einschließlich Klasse 1A, 1B und 1C) und Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) vom Typ B. Dies gilt insbesondere wenn diese Arzneimittel gleichzeitig eine enge therapeutische Breite haben (siehe Abschnitt 4.4).

Desipramin:

Terbinafin verringerte die Clearance von Desipramin um 82 %.

Terbinafin kann die Wirkung oder die Plasmakonzentration folgender Arzneimittel verringern.

Ciclosporin:

Terbinafin steigerte die Clearance von Ciclosporin um 15 %.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Terbinafin bei Schwangeren vor. Terbinafin Actavis darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden; es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit:

Terbinafin tritt in die Muttermilch über, weshalb stillende Frauen nicht mit Terbinafin Actavis behandelt werden dürfen.

Fertilität:

Tierexperimentelle Studien zur fetalen Toxizität und Fertilität zeigten keine unerwünschten Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Terbinafin-Tabletten auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, bei denen als Nebenwirkung Schwindel auftritt, sollten vermeiden, ein Fahrzeug zu steuern oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien oder nach der Markteinführung beobachtet.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) sind nach Systemorganklassen und den folgenden Häufigkeitskategorien geordnet: 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:	Hämatologische Störungen wie Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie oder Pazytopenie
Nicht bekannt:	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten:	Anaphylaktoide Reaktion, Angioödem, kutaner und systemischer Lupus erythematodes
Nicht bekannt:	Anaphylaktische Reaktionen, Reaktionen vom Typ Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr selten:	Depression, Angstzustände*
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Ageusie**, Hypogeusie**, Dysgeusie**
Selten:	Parästhesien, Hypoästhesien, Schwindel
Nicht bekannt:	Anosmie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Nicht bekannt:	Hypakusis, beeinträchtigt Gehör, Tinnitus
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt:	Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Dyspepsie, Völlegefühl, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall
Nicht bekannt:	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten:	Leberversagen, erhöhte Leberenzyme, Hepatitis, Ikterus, Cholestase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig:	Allergische Hautreaktionen (Hautausschlag, Urtikaria)
Selten:	Schwere Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Photosensibilität und angioneurotisches Ödem). Bei progredientem Hautausschlag ist die Behandlung mit Terbinafin Actavis-Tabletten abzusetzen.
Sehr selten:	Erythema multiforme, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Psoriasis-artiges Exanthem oder Exazerbation einer Psoriasis, Alopezie
Nicht bekannt:	Photosensibilitätsreaktion, Photodermatose, allergische Photosensibilitätsreaktion, polymorphe Lichtdermatose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig:	Arthralgie und Myalgie. Diese können als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion in Zusammenhang mit allergischen Hautreaktionen auftreten.
Nicht bekannt:	Rhabdomyolyse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten:	Unwohlsein, Fatigue
Nicht bekannt:	Grippale Erkrankung, Fieber

Untersuchungen

Nicht bekannt:	Kreatinkinase im Blut erhöht, Gewichtsabnahme***
----------------	--

* Angst und depressive Symptome aufgrund von Dysgeusie

** Geschmacksstörungen (Dysgeusie, Hypogeusie), einschließlich Geschmacksverlust (Ageusie), wurden bei etwa 0,6 % der mit Terbinafin behandelten Patienten beobachtet. Beim Absetzen des Medikamentes klingen diese Symptome meistens ab. In Einzelfällen wurde von anhaltender Störung des Geschmacksempfindens berichtet.

*** Gewichtsabnahme bedingt durch Hypogeusie

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 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) wurden berichtet. Die Symptome schließen Kopfschmerzen, Übelkeit, Oberbauchschmerzen und Schwindel mit ein.

Die empfohlene Behandlung bei Überdosierung ist die Elimination des Arzneimittels, hauptsächlich durch die Verabreichung von Aktivkohle, sowie gegebenenfalls eine symptomatische Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatologika; Antimykotika zur systemischen Anwendung; ATC-Code: D01BA02

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

Terbinafin greift selektiv in einer frühen Stufe der Sterol-Biosynthese der Pilze ein. Dies führt zu einem Mangel an Ergosterol und zu einer intrazellulären Akkumulation von Squalen in der Zellmembran des Pilzes. Sowohl der Mangel an Ergosterol als auch die Akkumulation von Squalen sind für den Zelltod des Pilzes verantwortlich. Terbinafin wirkt auch durch die Hemmung des Enzyms Squalenepoxidase, das sich in der Zellmembran des Pilzes befindet. Bei oraler Verabreichung reichert sich der Wirkstoff in der Haut, in den Haaren und Nägeln in Konzentrationen an, die fungizide Aktivität erreichen. Messbare Konzentrationen der aktiven Substanz liegen auch noch 15–20 Tage nach Absetzen der Behandlung vor.

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

Die folgende Tabelle zeigt die Bereiche der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gegenüber diesen Dermatophyten.

<u>Erreger</u>	<u>MHK-Bereich (µg/ml)</u>
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 geringe Wirksamkeit gegen viele Hefen der Candida-Spezies.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Plasmakonzentrationen von 0,97 µg/ml werden 2 Stunden nach der Verabreichung von 250 mg Terbinafin als orale Einzeldosis erreicht. Die Resorptionshalbwertszeit beträgt 0,8 Stunden und die Verteilungshalbwertszeit 4,6 Stunden.

Verteilung

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, daher werden hohe Konzentrationen in den Haarfollikeln, im Haar und in talgdrüsenreichen Hautpartien erreicht. Es gibt Hinweise darauf, dass sich Terbinafin in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auch in der Nagelplatte verteilt.

Biotransformation

Terbinafin wird schnell von CYP-Isoenzymen metabolisiert, hauptsächlich von CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 und CYP2C19. Die Biotransformation führt zu Metaboliten ohne antimykotische Wirkung, die vorwiegend über den Urin ausgeschieden werden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 17 Stunden. Es gibt keine Hinweise auf eine Kumulation im Plasma.

Es wurden keine altersbedingten Veränderungen der Pharmakokinetik beobachtet; bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz kann jedoch die Eliminationsrate herabgesetzt sein, was zu höheren Plasmakonzentrationen von Terbinafin führt.

Bei Patienten mit vorbestehender leichter bis schwerer Leberinsuffizienz haben Einzeldosis-Studien zur Pharmakokinetik gezeigt, dass die Clearance von Terbinafin um etwa 50 % verringert sein kann.

Obwohl die Bioverfügbarkeit von Terbinafin mäßig von der Nahrungsaufnahme beeinflusst wird, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In Langzeitstudien (bis zu 1 Jahr) an Ratten und Hunden wurden bei keiner der beiden Spezies auffällige toxische Effekte bei oralen Dosen von bis zu etwa 100 mg/kg/Tag beobachtet. Bei höheren Dosen wurden als Zielorgane die Leber und möglicherweise auch die Nieren identifiziert.

In einer oralen 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an Mäusen konnten bei Dosen bis zu 130 (männliche Tiere) und 156 (weibliche Tiere) mg/kg/Tag keine neoplastischen oder andere abnorme Befunde, die mit der Behandlung in Zusammenhang standen, gefunden werden.

In einer oralen 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurde bei der höchsten Dosierung von 69 mg/kg/Tag, bei der die systemische Exposition der klinischen Exposition vergleichbar war, eine ansteigende Inzidenz von Lebertumoren bei den männlichen Tieren beobachtet. Der Mechanismus der Tumorentstehung wurde nicht festgestellt. Die klinische Bedeutung ist nicht bekannt. Es wurde gezeigt, dass diese Veränderungen, die von einer Peroxisomen-Proliferation herrühren können, speziesspezifisch sind, da sie nicht in Kanzerogenitätsstudien an Mäusen, Hunden oder Affen auftraten.

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

Eine Standard-Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zur Genotoxizität brachte keine Hinweise für ein mutagenes oder klastogenes Potenzial.

In Studien an Ratten oder Kaninchen wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder andere Reproduktionsparameter beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
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 (PVC/PVDC(Aluminium) und HDPE Tablettenbehältnisse mit LDPE Schraubkappe.

Packungsgrößen:

Blisterpackungen: 7, 8, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 112 Tabletten

Tablettenbehältnis: 50 und 100 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

Actavis Group hf.
Reykjavíkurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26632

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.08.2006 / 14.01.2010

10. STAND DER INFORMATION

06/2015

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.