

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dermin[®] 250 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 281,3 mg Terbinafinhydrochlorid entsprechend 250 mg Terbinafin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, weiße bis fast weiße, marmorierte Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Durch Dermatophyten verursachte Pilzinfektionen der Finger- und Zehennägel (distal-subunguale Onychomykose). Bei Mischinfektionen der Nägel mit Hefen vom distal-subungualen Typ ist ein Behandlungsversuch angezeigt.

2. Schwere therapieresistente Pilzinfektionen der Füße (*Tinea pedis*) und des Körpers (*Tinea corporis* und *Tinea cruris*), die durch Dermatophyten verursacht werden und durch eine äußerliche Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

Hinweise

Im Gegensatz zu lokal angewendeten Präparationen ist Dermin bei Hefepilzkrankungen (*Candidose*, *Pityriasis versicolor*) der Haut nicht wirksam.

Zur Sicherung der Diagnose empfiehlt es sich, vor Beginn der Behandlung mit Dermin geeignete Haut- bzw. Nagelproben für Labortests (KOH-Präparation, Pilzkultur oder Nagelbiopsie) zu entnehmen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Täglich 1 Tablette.

Die Tabletten werden morgens oder abends unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Die Einnahme kann vor, während oder nach den Mahlzeiten erfolgen. Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird durch Nahrungsmittel nicht beeinträchtigt.

Die Behandlungszeit ist abhängig vom Anwendungsgebiet, der Ausdehnung und der Schwere der durch Dermatophyten verursachten Nagelpilzkrankungen (subunguale Onychomykose).

Subunguale Onychomykose

Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 3 Monate.

Bei alleinigem Befall der Fingernägel (Onychomykose der Fingernägel) kann eine kürzere Behandlungsdauer von 6 Wochen ausreichen. Bei der Behandlung von Zehennagelinfektionen (Onychomykose der Zehennägel), insbesondere bei Befall des Großzehennagels, ist in einigen Fällen eine längere Therapiedauer (≥ 6 Monate) angezeigt. Geringes Nagelwachstum (unter 1 mm/Mo-

nat) während der ersten 12 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.

Bei Mischinfektionen mit Hefen sollte nur bei Ansprechen der Therapie in den ersten 2–3 Wochen (Nachwachsen von gesundem Nagel) die Behandlung fortgesetzt werden.

Tinea pedis (interdigital, plantar/Mokassin-Typ), Tinea corporis und Tinea cruris
Die mittlere Behandlungsdauer beträgt jeweils 4–6 Wochen.

Der vollständige Rückgang der Anzeichen und Symptome der Infektion kann erst einige Wochen nach der Behandlung eintreten.

Weitere Informationen für spezielle Patientengruppen

Patienten mit Erkrankungen der Leber

Dermin Tabletten sind bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Anwendung bei Kindern

Dermin Tabletten werden nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern, da nur begrenzte Erfahrungen vorliegen.

Ältere Patienten

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

Wenn Dermin Tabletten für diese Altersgruppe verschrieben werden, sollte jedoch die Möglichkeit einer bestehenden Leber- oder Nierenfunktionsstörung bedacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen
- Nagelmykosen, bei denen die Nagelveränderung Folge einer primär bakteriellen Infektion ist.

Erfahrungen mit der Behandlung von Alkoholabhängigen liegen bisher nicht vor.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Dermin Tabletten sind bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen kontraindiziert. Vor der Verordnung von Dermin sollten vorbestehende Lebererkrankungen abgeklärt werden. Lebertoxizität kann bei Patienten mit oder ohne vorbestehende Lebererkrankung auftreten. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Über-

wachung durch Leberfunktionstests (nach 4–6 Behandlungswochen) empfohlen. Dermin sollte bei einer Erhöhung der Leberfunktionswerte sofort abgesetzt werden. Bei Patienten, die mit Dermin 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, denen Dermin (Terbinafinhydrochlorid) verschrieben wurde, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie unverzüglich ihren Arzt informieren sollten, wenn sie Symptome wie unerklärliche länger anhaltende Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Erbrechen, Schmerzen im oberen GI-Trakt, Ikterus, dunklen Urin oder blassen Stuhl feststellen. Dermin sollte abgesetzt werden, wenn diese Symptome auftreten; die Leberfunktionen des betreffenden Patienten sollten sofort untersucht werden, um zu überprüfen, ob eine Leberfunktionsstörung oder -erkrankung vorliegt.

Dermatologische Effekte

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Terbinafin Tabletten einnahmen, schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) berichtet. Falls ein fortschreitendes Exanthem auftritt, muss die Behandlung mit Terbinafin Tabletten beendet werden.

Terbinafin sollte bei Patienten mit vorbestehender Psoriasis oder vorbestehendem Lupus erythematoses mit Vorsicht angewendet werden, da sehr selten Fälle von kutanem und systemischem Lupus erythematoses sowie Verschlechterung von Psoriasis berichtet wurden.

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 Tabletten muss untersucht und eine mögliche Änderung der Medikation, einschließlich des Absetzens der Behandlung mit Terbinafin Tabletten, überdacht 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).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

In-vitro- und *In-vivo*-Befunde zeigen, dass Terbinafin den über CYP2D6, einem Isoenzym des Cytochrom-P450-Systems, vermittelten Metabolismus hemmt (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel 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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, die den Metabolismus fördern kann die Plasma-Clearance von Terbinafin beschleunigt werden. Rifampicin erhöht die Terbinafin-Clearance um 100 %. Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die Cytochrom-P-450 hemmen, kann die Plasma-Clearance von Terbinafin gehemmt werden. Cimetidin reduziert die Plasma-Clearance von Terbinafin um 33 %. Wenn die gleichzeitige Einnahme dieser Medikamente notwendig ist, sollte die Dosis von Dermatin entsprechend angepasst werden.

Fluconazol erhöht 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.

Wirkung von Terbinafin auf andere Arzneimittel

Terbinafin kann die Wirkung folgender Arzneimittel verstärken bzw. deren Plasma-Konzentration erhöhen:

Terbinafin reduziert die Clearance von Coffein (nach intravenöser Anwendung) um 19 %.

Substanzen, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden:

Aus *In-vitro*- und *In-vivo* Studien mit Lebermikrosomen-Präparationen 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 dieses Enzym verstoffwechselt werden, insbesondere wenn sie gleichzeitig ein enges therapeutisches Fenster haben, wie z. B. bestimmte Vertreter folgende Arzneistoffgruppen: trizyklische Antidepressiva (TCA), selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmstoffe (SSRI), Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-I) vom Typ B, Antiarrhythmika der Klasse 1A, 1B und 1C und β -Rezeptorenblocker (siehe Abschnitt 4.4).

Terbinafin reduziert 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 in eine schwache Metabolisierung umwandeln.

Informationen zu anderen Arzneimitteln, die bei gleichzeitiger Anwendung mit Dermatin zu keinen oder geringfügigen Wechselwirkungen führen

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 oben).

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

Terbinafin hat keinen Einfluss 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.

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Daten, die besondere Empfehlungen für gebärfähige Frauen unterstützen, liegen nicht vor.

Terbinafin kann die Wirkung folgender Arzneimittel abschwächen bzw. deren Plasma-Konzentration erniedrigen:

Terbinafin erhöht die Clearance von Ciclosporin um 15 %.

Es wurde in Spontanmeldungen über eine Erhöhung oder Senkung der Prothrombinzeit bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Terbinafin und Warfarin einnahmen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Terbinafin und den beobachteten Veränderungen ist jedoch nicht gesichert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Terbinafin wirkt am Versuchstier weder embryotoxisch noch teratogen. Da die dokumentierte klinische Erfahrung bei schwangeren Frauen jedoch sehr begrenzt ist, sollten Dermatin Tabletten während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, außer bei positiver Nutzen/Risiko-Abwägung.

Stillzeit

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

Fertilität

Relevante Informationen aus der humanen Anwendung liegen nicht vor. Studien an Ratten 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, sollen vermeiden, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 3

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

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

b) Therapie von Intoxikation

Zunächst sollte Aktivkohle zur Elimination des Wirkstoffs gegeben werden. Falls erforderlich, wird eine symptomatische Behandlung durchgeführt. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Orales Antimykotikum
ATC-Code: D01 BA02

Wirkmechanismus

Terbinafin ist ein Allylamin mit einem breiten antimykotischen Wirkungsspektrum bei Pilzinfektionen der Haut und der Nägel, verursacht durch Dermatophyten wie Trichophyton (z. B. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), Microsporum (z. B. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* und Hefen der Gattung *Candida* (z. B. *C. albicans*) und *Malassezia*.

Bereits in niedriger Konzentration wirkt Terbinafin fungizid gegen Dermatophyten, Schimmelpilze und bestimmte dimorphe Pilze. Gegen Hefen entfaltet Terbinafin, je nach der Spezies, fungizide (z. B. bei *Malassezia furfur* [alter Name: *Pityrosporum orbiculare*]) oder fungistatische Wirkung.

Nach oraler Gabe wirkt Terbinafin nicht gegen Hefen, dies gilt auch für *Malassezia*-Arten. Erste klinische Hinweise deuten auf ein Ansprechen (bis 80 %) auf *Candida parapsilosis* bei distal-subungualen Onychomykosen bei einer Therapiedauer von 48 Wochen mit einer Rezidivquote von 13 % hin.

Pfleger

Derminin[®] 250 mg Tabletten

System- Organklasse (MedDRA)	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 (Häufig- keit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie		Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Lymphopenie	
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich angio- neurotisches Ödem), kutaner oder systemischer Lupus erythema- todes.	Anaphylaktische Reak- tion, Serumkrankheit- ähnliche Reaktion.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit.					
Psychiatrische Erkrankungen		Depression	Angst			Depressive Symptome infolge von Geschmacks- störungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Geschmacks- störungen oder -verlust*, Schwindel	Parästhesie und Hypästhesie			Anosmie einschließlich dauerhafter Anosmie, Hyposmie
Augenerkrankungen		Störung des Seh- vermögens				Sehtrübung, vermin- derte Sehschärfe
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths			Tinnitus			Herabgesetztes Hörver- mögen, Hörstörung
Gefäßerkrankungen						Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Beschwerden (abdominale Dis- tention, Appetit- losigkeit, Verdau- ungsstörungen, Übelkeit, Bauch- schmerzen, Durchfall)					Pankreatitis
Leber- und Gallen- erkrankungen				Leberversagen, Hepatitis, Gelb- sucht, Cholestase erhöhte Spiegel von Leber- enzyme (siehe Abschnitt 4.4)	Leberversagen, mit nachfolgender Lebertransplan- tation oder Todes- folge. In der Mehr- zahl dieser Fälle hatten die Patien- ten schwerwie- gende Grund- erkrankungen.	
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes	Allergische Haut- reaktionen (Aus- schlag, Urticaria)		Lichtempfindlich- keitsreaktion (z. B. Photodermatose, allergische Licht- empfindlichkeits- reaktion und polymorphe Lichtdermatose)		Psoriasiformer Hautausschlag oder Verschlechte- rung einer Psoria- sis; Alopezie. Es wurden schwere Hautreaktionen (z. B. Erythema exsudativum multiforme [EEM], Stevens-Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekro- lyse, akute genera- lisierte exanthema- tische Pustulosis (AGEP), toxischer Hautausschlag, ex- foliative Dermatitis und bullöse Derma- tose beobachtet.	Exanthem mit Eosino- philie und systemischen Symptomen (DRESS)

Fortsetzung Tabelle

System-Organklasse (MedDRA)	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)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Reaktionen des Muskel- und Skelettsystems (Arthralgien, Myalgien)					Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Fieber			Grippe-ähnliche Erkrankung
Untersuchungen			Gewichtsabnahme **			Erhöhte Blutspiegel der Kreatininphosphokinase

* Geschmacksstörungen oder Geschmacksverlust – in der Regel innerhalb von 15 Wochen nach Absetzen von Terbinafin reversibel. Geschmacksstörungen oder -verlust können in Einzelfällen auch länger (bis zu zwei Jahren) dauern. In sehr seltenen Fällen führten die Geschmacksstörungen zu Appetitlosigkeit, die durch verminderte Nahrungsaufnahme einen ungewollten Gewichtsverlust verursachte.** Gewichtsabnahme infolge von Geschmacksstörungen.

Terbinafin greift in einer frühen Stufe hoch spezifisch in die Sterolbiosynthese der Pilze ein. Dies führt zu einem Ergosterol-Mangel und einer intrazellulären Ansammlung von Squalen und schließlich zum Tod der Pilz-zelle. Terbinafin entfaltet seine Wirkung durch Hemmung des Enzyms Squalenepoxidase in der Zellmembran des Pilzes. Die Squalenepoxidase gehört nicht zum Cytochrom-P-450-Enzymsystem.

Bei oraler Gabe reichert sich Terbinafin in Haut, Haaren und Nägeln in fungizid wirksamen Konzentrationen an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Terbinafin zu etwa 70–80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach Einnahme von 250 mg werden bei gesunden Probanden innerhalb von 2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen von 0,9 mg/l erreicht. Die Absorptionshalbwertszeit beträgt 0,8 bis 1,2 Stunden. Bei wiederholter Gabe von 250 mg Terbinafin liegen die maximalen Plasmakonzentrationen bei 1,3 mg/l. Steady-State wird nach 10–14 Tagen erreicht.

Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird nur mäßig durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst. Eine Dosiskorrektur ist nicht erforderlich.

Verteilung

Terbinafin ist stark Plasmaprotein-gebunden (99%). Es diffundiert rasch durch die Dermis und konzentriert sich im lipophilen Stratum corneum an. 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.

Biotransformation

Terbinafin wird schnell und extensiv durch mindestens sieben Isoenzyme des Cytochrom-P-450-Systems metabolisiert, unter hauptsächlichster Beteiligung von CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 und CYP2C19.

Elimination

Die Biotransformation führt zu Metaboliten ohne fungizide Wirkung, die vorwiegend über den Urin ausgeschieden werden. Die Verabreichung von Mehrfachdosen gefolgt von einer fortgeführten Blutentnahme zeigte eine triphasische Elimination mit einer terminalen Halbwertszeit von ungefähr 16,5 Tagen.

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine klinisch relevanten altersbedingten Änderungen der Plasma-Konzentrationen im Steady-State beobachtet.

Pharmakokinetik-Studien 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

a) Akute Toxizität

Die Hauptsymptome einer akuten Überdosierung bestehen in gastrointestinalen Beschwerden, wie z.B. Übelkeit oder Erbrechen.

b) Chronische und subchronische Toxizität

In Langzeitstudien (bis zu 1 Jahr) bei Ratten und Hunden wurden in 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.

Hingegen zeigten sich Erhöhungen der Lebergewichte und der aktivierten Plasmathrombinzeit (aPTT) bei Hunden und Affen. Diese Effekte traten bei den Tieren unter solchen Dosen auf, die zu einer Gleichgewichtskonzentration (Steady-State) von Terbinafin im Plasma führten. Diese Plasmaspiegel waren 2–3-fach höher als die Plasmaspiegel, die beim Menschen nach der Minimaldosis zu Effekten führten. Höhere Dosierungen wurden nicht untersucht.

Während der Studien an Affen, denen hohe orale Terbinafin-Dosen verabreicht wurden, konnten refraktile Irregularitäten in der Retina

beobachtet werden (nicht toxische Dosis bei 50 mg/kg). Diese Irregularitäten 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.

In einer 8-wöchigen Studie mit oraler Verabreichung an juvenile Ratten wurde ein *notoxic-effect level* (NTEL) von annähernd 100 mg/kg/Tag ermittelt, wobei als einziger Befund erhöhte Lebergewichte auftraten. Bei heranwachsenden Hunden dagegen wurden bei Dosen von ≥ 100 mg/kg/Tag (AUC-Werte ca. 13-fach (m) bzw. 6-fach (f) höher als bei Kindern) bei einzelnen Tieren Anzeichen von Störungen des Zentralnervensystems (ZNS) mit einzelnen Krampfepisoden beobachtet. Ähnliche Befunde zeigten sich bei hoher systemischer Exposition nach intravenöser Verabreichung von Terbinafin an erwachsene Ratten und Affen.

c) Reproduktionstoxizität

Es wurden keine unerwünschten Effekte bezüglich der Fertilität oder anderer Reproduktionsparameter in Studien an Ratten oder Kaninchen beobachtet.

d) Mutagenität

Aus der durchgeführten Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*- Genotoxizitätsprüfungen ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial des Arzneimittels.

e) Kanzerogenität

In einer oralen Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Mäusen wurden keine neoplastischen oder andere abnorme Befunde bei der Behandlung mit Dosierungen bis zu 130 mg/kg (männliche Tiere) und 156 mg/kg (weibliche Tiere) pro Tag beobachtet. In einer oralen Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Ratten mit der höchsten Dosierung von 69 mg/kg pro Tag wurde eine gesteigerte Inzidenz von Lebertumoren bei männlichen Tieren beobachtet. Diese Änderungen, die mit der Proliferation der Peroxisomen assoziiert sein können, sind als speziesspezifisch anzusehen, da sie weder in der Kanzerogenitätsstudie an Mäusen noch in

anderen Studien an Mäusen, Hunden und Affen beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PVDC-Blisterpackung mit 14 Tabletten, 28 Tabletten und 42 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg
Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29
E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

58467.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09.11.2004
Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 05.04.2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt