ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amykal 250 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 250 mg Terbinafin (als Terbinafinhydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, runde, flache Tabletten mit je einer Bruchkerbe auf Ober- und Unterseite, einem Durchmesser von 11 mm und der Prägung "T" über und "1" unter der Bruchkerbe auf einer Tablettenseite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Terbinafin-empfindlichen Dermatophyteninfektionen wie
- Tinea corporis,
- Tinea cruris und
- Tinea pedis
- Onychomykosen (Nagelmykosen)

wenn eine orale Therapie durch die Lage, Schwere und Ausmaß der Infektion als geeignet betrachtet wird.

Hinweis
Oral angewendete Terbinafin Tabletten sind bei Infektionen mit Pityriasis versicolor nicht wirksam.

Die offiziellen Richtlinien und nationalen Empfehlungen über den angemessenen Gebrauch und die Verschreibung von antimykotischen Wirkstoffen sind bei der Anwendung zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung

Erwachsene
250 mg einmal täglich, wobei die Behandlungsdauer vom Anwendungsgebiet und der Schwere der Infektion abhängig ist.

Hautinfektionen
Empfohlene Behandlungsdauer:

Tinea pedis (interdigital, plantar/Mokassin-Typ):	2 bis 6 Wochen
Tinea corporis, Tinea cruris:	2 bis 4 Wochen

Der vollständige Rückgang der Symptome der Infektion kann unter Umständen erst einige Wochen nach dem negativen mykologischen Befund eintreten. 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.

Onychomykosen
Die Behandlungsdauer beträgt im Allgemeinen zwischen 6 und 12 Wochen.

Onychomykosen der Fingernägel:
Bei Onychomykosen der Fingernägel ist in den meisten Fällen eine Behandlungsdauer von 6 Wochen ausreichend.

Onychomykosen der Zehennägel:
Bei Onychomykosen der Zehennägel ist in den meisten Fällen eine Behandlungsdauer von 12 Wochen ausreichend, doch kann bei Patienten mit geringem Nagelwachstum eine Behandlungsdauer von bis zu 6 Monaten erforderlich sein.

Ein vollständiger Rückgang der Anzeichen und Symptome der Infektion kann unter Umständen erst einige Wochen nach dem negativen mykologischen Befund eintreten und erst einige Monate nach Beendigung der Behandlung sichtbar werden, da die gesunden Nägel einige Zeit für das Nachwachsen benötigen.

Weitere Informationen für spezielle Patientengruppen

Anwendung bei Leberinsuffizienz
Terbinafin ist bei Patienten mit einer chronischen oder aktiven Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Niereninsuffizienz
Die Anwendung von Amykal 250 mg Tabletten wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht ausreichend untersucht und wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten
Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten ab 65 Jahren eine andere Dosierung erforderlich ist oder Nebenwirkungen auftreten, die bei jüngeren Patienten nicht festzustellen sind. Wenn Amykal 250 mg Tabletten für diese Altersgruppe verschrieben werden, sollte jedoch die Möglichkeit einer eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)
Zur oralen Anwendung von Terbinafin bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor und daher kann die Anwendung nicht empfohlen werden.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen. Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit unabhängig von Mahlzeiten einzunehmen. Sie sollten vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Terbinafin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Eingeschränkte Leberfunktion (chronische oder aktive Lebererkrankung).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Amykal 250 mg Tabletten sind bei Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen kontraindiziert. Vor der Verordnung von Amykal 250 mg Tabletten sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden und vorbestehende Lebererkrankungen müssen untersucht werden.

Hepatotoxizität kann bei Patienten mit und ohne vorbestehender Lebererkrankung vorkommen. Deshalb wird die regelmäßige Überwachung durch Leberfunktionstests (nach 4-6 Behandlungswochen) empfohlen. Amykal 250 mg Tabletten sind bei einer Erhöhung der Leberfunktionswerte sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die mit Amykal 250 mg Tabletten behandelt wurden, trat in sehr seltenen Fällen schweres Leberversagen auf, das in manchen Fällen zum Tod oder zur Lebertransplantation führte. Bei den meisten Fällen von Leberversagen hatten die Patienten schwerwiegende systemische Grunderkrankungen und ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Terbinafin war ungewiss (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten, denen Amykal 250 mg verschrieben wurde, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort ihren Arzt über alle Anzeichen und Symptome wie Juckreiz, ungeklärte länger anhaltende Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Erbrechen, Beschwerden im rechten Oberbauch, oder Gelbsucht, dunklen Urin oder hellen Stuhl informieren sollten. Patienten mit diesen Symptomen sollten sofort die Einnahme von Amykal 250 mg beenden und die Leberfunktionen des Patienten sollten sofort untersucht werden.

Dermatologische Effekte
In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Amykal 250 mg Tabletten einnahmen, über schwere Hautreaktionen (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) berichtet. Wenn fortschreitende Hautausschläge auftreten, soll die Behandlung mit Amykal 250 mg Tabletten beendet werden.

Terbinafin soll bei Patienten mit vorbestehender Psoriasis oder Lupus erythematodes mit Vorsicht angewendet werden, da über sehr seltene Fälle einer Verschlimmerung der Psoriasis bzw. von Lupus erythematodes berichtet wurde.

Hämatologische Effekte
Sehr seltene Fälle von Bluterkrankungen (Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozythopenie, Pancytopenie) wurden bei Patienten, die mit Amykal 250 mg Tabletten behandelt wurden, berichtet. Die Ursachen jeder Blutbildveränderung bei Patienten, die mit Amykal 250 mg Tabletten behandelt werden, muss untersucht und eine Änderung der Behandlung, einschließlich des Absetzens der Behandlung mit Amykal 250 mg Tabletten, überdacht werden.

Es wurden Fälle von teilweise tödlich verlaufender thrombotisch thrombozytopenischer Purpura (TTP) unter Terbinafin gemeldet. TTP zeichnet sich durch Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie aus und kann mit neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörungen oder Fieber einhergehen. Bei Verdacht auf eine TTP sollte die Behandlung mit Amykal 250 mg unverzüglich unterbrochen werden und eine diagnostische Abklärung sowie die Behandlung der TTP eingeleitet werden. Wird eine TTP bestätigt, sollte die Anwendung von Amykal 250 mg beendet werden.

Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance < 50 ml/min. oder Serumkreatinin > 300 Mikromol/l) wurde die Anwendung von Amykal 250 mg nicht ausreichend untersucht und ist deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
Terbinafin ist ein starker Hemmstoff des Isoenzyms CYP2D6. Dies ist zu berücksichtigen, wenn Terbinafin gemeinsam mit Arzneimitteln angewendet wird, die individuell dosiert und durch dieses Isoenzym metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Terbinafin
Die Plasmaclearance von Terbinafin kann durch Arzneimittel, die den Metabolismus fördern, beschleunigt und durch Arzneimittel, die Cytochrom P450 hemmen, vermindert werden.
Wenn die gleichzeitige Einnahme solcher Arzneimittel notwendig ist, kann es erforderlich sein, die Terbinafin-Dosis entsprechend anzupassen.

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

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

Fluconazol erhöhte die C_{max} und AUC von Terbinafin um 52% bzw. 69% durch die Hemmung der beiden Enzyme CYP2C9 und CYP3A4. Bei gleichzeitiger Gabe von Terbinafin mit anderen Arzneimitteln, die CYP2C9 und CYP3A4 hemmen, wie Ketoconazol und Amiodaron, tritt möglicherweise eine ähnlich erhöhte Exposition auf.

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

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

Wirkung von Terbinafin auf andere Arzneimittel

Informationen zu anderen Arzneimitteln, die bei gleichzeitiger Anwendung mit Terbinafin 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 metabolosiert werden (siehe unten).

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 gebährfähigen Alter
Bei Patientinnen, die Terbinafin gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva einnahmen, wurden einige Fälle von 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 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 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), Beta-Blocker, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Antiarrhythmika (einschließlich Klasse 1A, 1B und 1C) und Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-I) vom Typ B (siehe Abschnitt 4.4).

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/Dextrorphan 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.

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

Terbinafin erhöhte die Plasma-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
Tierstudien zur fetalen Toxizität und Fertilität ergaben keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen. Da die klinische Erfahrung bei schwangeren Frauen jedoch sehr begrenzt ist, sollten Amykal 250 mg Tabletten nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert die Behandlung mit oralem Terbinafin und der potentielle Nutzen für die Mutter überwiegt jedes potentielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit
Terbinafin geht in die Muttermilch über. Stillende Mütter dürfen daher nicht mit Terbinafin behandelt werden.
Wird eine Behandlung mit Terbinafin begonnen, muss vorher abgestillt werden.

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

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

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen einer Terbinafin 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

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig ≥1/10

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten:	Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie
Nicht bekannt:	Anämie, thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:	Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Angioödeme, Auftreten oder Verschlimmerung eines kutanen oder systemischen Lupus erythematodes
Nicht bekannt:	Serumkrankheit-ähnliche Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:	verminderter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt:	Angstzustände, Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Geschmackstörungen*, Geschmacksverlust*
Selten:	Schwindel, Parästhesie und Hypoästhesie
Nicht bekannt:	Anosmie einschließlich dauerhafter Anosmie, Hyposmie.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt:	Sehtrübung, verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten:	Schwindelgefühl
Nicht bekannt:	herabgesetztes Hörvermögen, Hörstörung, Tinnitus

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt:	Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:	Magen-Darm-Beschwerden: Bauchblähung, Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall
Nicht bekannt:	Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:	Hepatobiliäre Dysfunktion einschließlich Leberversagen, erhöhter Leberenzymwerte, Gelbsucht, Cholestase und Hepatitis. Wenn eine hepatobiliäre Dysfunktion auftritt, muss die Behandlung mit Amykal 250 mg beendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Über sehr seltene Fälle von schwerem Leberversagen wurde berichtet (einige mit nachfolgender Lebertransplantation oder Todesfolge. Bei den meisten Fällen von Leberversagen hatten die Patienten schwerwiegende systemische Grunderkrankungen und ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Amykal 250 mg war ungewiss.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig:	Hautausschlag, Urtikaria

Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, toxischer Hautausschlag, exfoliative Dermatitis und bullöse Dermatitis, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Haarausfall. Wenn sich die Hautreaktionen verschlechtern muss die Behandlung mit Amykal 250 mg beendet werden.
Nicht bekannt:	Psoriasis-artiger Hautausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis, schwere Hautreaktionen (u.a. akutes, generalisiertes Exanthema pustulosa (AGEP)), Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig:	Reaktionen des Muskel- und Skelettsystems (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, einschließlich Geschmacksverlust, die sich in der Regel einige Wochen nach Absetzen des Arzneimittels zurückbilden. Über Einzelfälle mit andauernden Geschmacksstörungen wurde berichtet.
**Gewichtsverlust infolge von 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 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 Überdosierungen (bis zu 5 g Terbinafin) sind berichtet worden, die zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch und Schwindel geführt haben.
Die empfohlene Behandlung im Fall einer Überdosierung besteht aus einer Elimination des Wirkstoffes, in erster Linie durch die Gabe von Aktivkohle und ggf. einer symptomatischen unterstützenden Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung.
ATC-Code: D01BA02

Terbinafin ist ein Allylamin mit einem breiten antimykotischen Wirkungsspektrum. In niedrigen Konzentrationen wirkt Terbinafin fungizid gegenüber Dermatophyten, Schimmelpilzen und bestimmten dimorphen Pilzen. Gegenüber Hefen wirkt Terbinafin je nach Spezies der Hefe entweder fungizid oder fungistatisch.

Wirkmechanismus
Terbinafin greift in einem frühen Stadium selektiv in die Sterol-Biosynthese des Pilzes ein. Dies führt zu einem Mangel an Ergosterol und zur intrazellulären Akkumulation von Squalen in der Pilzzellmembran. Der Ergosterolmangel und die Akkumulation von Squalen sind verantwortlich für den Tod der Pilzzelle. Terbinafin wirkt auch über eine Hemmung des Enzyms Squalenepoxidase in der Pilzzellmembran. Das Enzym Squalenepoxidase ist nicht mit dem Cytochrom P450-System verbunden.

Nach oraler Gabe reichert sich Terbinafin in der Haut, den Haaren und den Nägeln an und erreicht dort fungizide Konzentrationen. Messbare Konzentrationen des Wirkstoffes sind noch 15 - 20 Tage nach Behandlungsende nachweisbar.

Terbinafin wird zur Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und der Nägel, die durch Trichophyton (z.B. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* und *Epidermophyton floccosum* verursacht werden, eingesetzt.
Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Spanne der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gegenüber Dermatophyten.

Erreger	MHK-Spanne (µg/ml)
Trichophyton rubrum	0,001 – 0,15
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 nur eine schwache Wirkung gegenüber zahlreichen Hefepilzen der Gattung Candida.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Terbinafin wird nach oraler Gabe gut resorbiert (> 70%). Nach Einnahme von 250 mg Terbinafin als Einzeldosis werden maximale Plasmakonzentrationen von 0,97 µg / ml innerhalb von 2 Stunden erreicht. Die Resorptionshalbwertszeit beträgt 0,8 Stunden und die Verteilungshalbwertszeit 4,6 Stunden. Wegen des First-Pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Terbinafin ungefähr 50 %. Nach Einnahme von 250 mg Terbinafin wurden maximale Plasmaspiegel von 1,3 µg / ml nach 1,5 Stunden erreicht. Im Steady-State (70% Steady-State wird nach ungefähr 28 Tagen erreicht) war die maximale Plasma-Konzentration im Durchschnitt um 25 % höher als nach einer Einzeldosis, und die Plasma-AUC war um den Faktor 2,3 höher. Aus der Erhöhung der AUC kann eine effektive Halbwertszeit von ca. 30 Stunden berechnet werden. Die Bioverfügbarkeit von Terbinafin wird nur mäßig durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst (Erhöhung der AUC um weniger als 20 %). Eine Dosiskorrektur ist nicht erforderlich.

Verteilung

Terbinafin bindet stark an Plasmaproteine (99%). Das Verteilungsvolumen ist > als 2000 l. Terbinafin diffundiert rasch (in Minuten) durch die Dermis und konzentriert sich im lipophilen Stratum corneum. Terbinafin wird auch ins Sebum sezerniert, was zu hohen Konzentrationen in den Haarfollikeln, Haaren und talgdrüsenreichen Teilen der Haut führt. Es gibt präklinische Hinweise, dass sich Terbinafin in den ersten Wochen nach Therapiebeginn in der Nagelplatte verteilt.

Biotransformation
Terbinafin wird schnell und extensiv durch mindestens sieben CYP-Isoenzyme, insbesondere durch CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 und CYP2C19 metabolisiert.

Elimination
Die Biotransformation führt zu fungizid unwirksamen Metaboliten, die vorwiegend über den Urin (71 %) ausgeschieden werden (Faeces 22 %). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 17 Stunden. Es gibt keine Hinweise auf eine Kumulation im Plasma.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Es wurden keine altersbedingten Veränderungen der Pharmakokinetik beobachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz kann die Eliminationsgeschwindigkeit herabgesetzt sein, was zu höheren Blutspiegeln von Terbinafin führt.

Pharmakokinetikstudien mit Einzeldosengaben haben gezeigt, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) oder vorbestehender Leberfunktionsstörung die Clearance von Terbinafin um etwa 50% reduziert sein kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In Langzeitstudien (bis zu 1 Jahr) bei Ratten und Hunden wurden bei keiner der Spezies auffällige toxische Effekte bei einer oralen Dosis bis zu 100 mg/kg pro Tag beobachtet. Bei hohen oralen Dosen wurden die Leber und möglicherweise auch die Nieren als potenzielle Zielorgane identifiziert.

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

Während der Studien an Affen, denen hohe orale Terbinafindosen verabreicht wurden, konnten refraktile Unregelmäßigkeiten in der Retina beobachtet werden (nicht toxische Dosis bei 50 mg/kg). Diese Unregelmäßigkeiten standen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Terbinafin-Metaboliten im okularen Gewebe und verschwanden wieder mit dem Absetzen des Wirkstoffes. Sie waren nicht mit histologischen Veränderungen assoziiert.

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

Es wurden keine unerwünschten Auswirkungen bezüglich der Fertilität oder anderer Reproduktionsparameter in Studien an Ratten oder Kaninchen 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)
Packungsgrößen: 7, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98 und 112 Tabletten

Kunststoffbehältnis (HDPE-Behälter)
Packungsgrößen: 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pelpharma Handels GmbH
Wohndorfweg 36
A-3001 Tulbing

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-25923

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.07.2005/14.01.2010

10. STAND DER INFORMATION

09/2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig