

# TERBINAFINA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

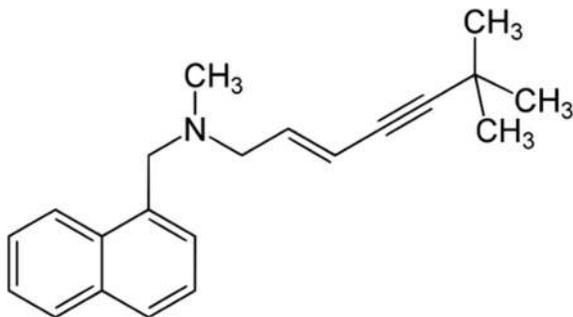
Terbinafina 250 mg tableta

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene:

Terbinafina clorhidrato equivalente a terbinafina 250 mg

Excipientes c.s.



(E)-N,6,6-trimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)hept-2-en-4-in-1-amina

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Terbinafina 250 mg se presenta en forma de tabletas para administración por vía oral.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Antimicótico

Infecciones fúngicas de la piel y las uñas causadas por *Trichophyton* (por ejemplo, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* y *Epidermophyton floccosum*.

- Terbinafina está indicada en el tratamiento de la tiña (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis* y *manuum*), donde se considera la terapia oral apropiada debido al sitio, la gravedad o extensión de la infección.
- Terbinafina está indicada en el tratamiento de la onicomicosis.

Se debe considerar a la guía oficial local, por ejemplo, las recomendaciones nacionales sobre el uso y la prescripción adecuada de agentes antibióticos.

### 4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: oral

### *Adultos*

250 mg diarios.

La duración del tratamiento varía en función de la indicación y de la gravedad de la infección.

### Infecciones de la piel

Se recomienda la siguiente duración de tratamiento:

<i>Tinea pedis/manuum</i> (interdigital, plantar / tipo mocasín)	2 a 6 semanas
<i>Tinea corporis</i>	4 semanas
<i>Tinea cruris</i>	2 a 4 semanas

Es posible que la remisión completa de los síntomas de la infección no se produzca hasta varias semanas después de la curación micótica.

### Onicomycosis

Para la mayoría de los pacientes, la duración del tratamiento eficaz es de 6 a 12 semanas.

#### *Onicomycosis de las uñas de las manos*

En la mayoría de los casos, seis semanas de terapia son suficientes para las infecciones de las uñas de las manos.

#### *Onicomycosis de las uñas de los pies*

Se pueden anticipar períodos de tratamiento de menos de 12 semanas en pacientes con infección de uñas, que no sea del dedo gordo del pie, o en pacientes de edad más joven. En la mayoría de los casos, 12 semanas de terapia son suficientes para las infecciones de las uñas de los pies, aunque algunos pacientes pueden requerir un tratamiento de 6 meses o más.

En los pacientes con un escaso crecimiento de la uña durante las primeras semanas, se puede predecir que requieren tratamientos más largos.

El efecto clínico óptimo se observa varias semanas después de la curación micótica y cese del tratamiento. Esto está ligado al período necesario para el crecimiento del tejido sano de la uña.

### Información adicional en poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

No se recomienda el uso de terbinafina tableta en pacientes con insuficiencia hepática crónica o activa.

#### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado suficientemente el uso de terbinafina tableta en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No existe evidencia que sugiera que los pacientes de edad avanzada requieran dosis diferentes o experimenten efectos secundarios distintos a los observados en pacientes más jóvenes. Cuando se prescriba terbinafina tableta a este grupo de edad, debe considerarse la posibilidad de disfunción hepática o renal preexistente.

#### *Uso pediátrico*

Hay evidencia limitada del uso en niños y por consiguiente su utilización no puede ser recomendada.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a la terbinafina o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepática grave.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

A diferencia de terbinafina tópica, terbinafina tableta no es eficaz en pitiriasis versicolor ni en las infecciones cutáneas causadas por *Candida*.

#### Función hepática

Terbinafina tableta no se recomienda para pacientes con enfermedad hepática crónica o activa. Antes de prescribir Terbinafina comprimidos, se debe realizar una prueba de la función hepática y se debe evaluar cualquier enfermedad hepática preexistente.

Puede producirse hepatotoxicidad en pacientes con y sin enfermedad hepática preexistente, por lo tanto, se recomienda la supervisión periódica (después de 4 a 6 semanas de tratamiento) de las pruebas de función hepática. En caso de elevación de las pruebas de función hepática Terbinafina tabletas debe interrumpirse inmediatamente.

Se han notificado casos muy raros de insuficiencia hepática grave (alguno con desenlace fatal o requiriendo trasplante hepático) en pacientes tratados con Terbinafina. En la mayoría de los casos de insuficiencia hepática, los pacientes presentaron condiciones sistémicas subyacentes graves y no se estableció una asociación causal con la ingesta de Terbinafina comprimidos.

Deberá advertirse a los pacientes que se les prescribe Terbinafina tabletas que informen inmediatamente si aparecen síntomas como náuseas inexplicables y persistentes, anorexia, fatiga, vómitos, dolor abdominal superior derecho, ictericia, coloración oscura de la orina o deposiciones claras. Los pacientes que presenten estos síntomas deberán interrumpir el tratamiento oral con terbinafina y evaluar inmediatamente su función hepática.

#### Efectos dermatológicos

Se han notificado casos muy raros de reacciones graves de la piel (ejemplo: síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupciones cutáneas con eosinofilia y síntomas sistémicos), en pacientes tratados con terbinafina tabletas. Si se produce erupción cutánea progresiva, deberá interrumpirse el tratamiento con terbinafina.

Se debe utilizar terbinafina con precaución en pacientes con psoriasis preexistente, ya que se han reportado casos muy raros de la exacerbación de la psoriasis.

#### Efectos hematológicos

Se han descrito casos muy raros de discrasias sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia) en pacientes tratados con Terbinafina. Deberá evaluarse la etiología de las discrasias sanguíneas que se puedan producir en los pacientes tratados con Terbinafina y considerar la necesidad de un posible cambio en la medicación, incluyendo la interrupción del tratamiento con Terbinafina.

#### Función renal

El uso de Terbinafina no se ha estudiado suficientemente en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 mL/min o creatinina sérica superior a 300 micromoles/L) por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

#### Otros

Terbinafina se debe utilizar con precaución en pacientes con lupus eritematoso, debido a que se han reportado casos muy raros de lupus eritematoso.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efecto de otros medicamentos sobre la terbinafina

El aclaramiento plasmático de la terbinafina puede ser acelerado por aquellos fármacos que inducen el metabolismo y puede ser inhibido por fármacos que inhiban el citocromo P-450. Cuando sea necesaria la administración concomitante de estos fármacos, consecuentemente deberá ajustarse la dosis de terbinafina.

*Los siguientes medicamentos pueden aumentar el efecto o la concentración plasmática de terbinafina:*

- Cimetidina.
- Fluconazol aumenta la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de terbinafina en un 52% y 69%, respectivamente, debido a la inhibición de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4.
- Incremento similar en la exposición puede ocurrir con otros fármacos que inhiben tanto CYP2C9 y CYP3A4 como ketoconazol y amiodarona, si se administran concomitantemente con terbinafina.

*Los siguientes medicamentos pueden disminuir el efecto o la concentración plasmática de terbinafina:*

- La rifampicina aumenta el aclaramiento de terbinafina en un 100%.

#### Efecto de la terbinafina sobre otros medicamentos

*La terbinafina puede incrementar el efecto o la concentración plasmática de los siguientes medicamentos:*

- Cafeína.
- *Los compuestos que son predominantemente metabolizados por la enzima CYP2D6*  
Estudios realizados *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la enzima CYP2D6. Este hallazgo puede ser de relevancia clínica para los compuestos metabolizados predominantemente por la enzima CYP2D6 ejemplo: ciertos productos de las siguientes clases de fármacos:
  - ✓ Antidepresivos tricíclicos.
  - ✓ Beta-bloqueantes.
  - ✓ Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
  - ✓ Antiarrítmicos (incluyendo las clases 1A, 1B y 1C).
  - ✓ Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) tipo B.
  - ✓ DextrometorfanoEspecialmente si éstos tienen un estrecho margen terapéutico

La terbinafina disminuye el aclaramiento de desipramina.

*Información sobre otros fármacos utilizados concomitantemente con terbinafina con los que no hay interacciones o son insignificantes.*

- La terbinafina no interfiere con el aclaramiento de antipirina o digoxina.
- Fluconazol, cotrimoxazol (trimetoprima y sulfametoxazol), zidovudina o teofilina.

*La terbinafina puede disminuir el efecto o la concentración plasmática de los siguientes medicamentos:*

- La terbinafina aumenta la eliminación de ciclosporina.
- Se han reportado casos raros de cambios en el INR y/o tiempo de protrombina en pacientes que recibieron terbinafina concomitantemente con warfarina.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los estudios de fertilidad y toxicidad fetales en animales sugieren que no hay efectos adversos. Dado que la experiencia clínica en mujeres embarazadas es muy limitada, las tabletas de terbinafina no deben utilizarse durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con terbinafina oral y los beneficios potenciales para la madre superan cualquier riesgo potencial para el feto.

##### Lactancia

La terbinafina se excreta en la leche materna, por lo que las madres no deben recibir tratamiento con terbinafina durante la lactancia.

##### Fertilidad

Los estudios de toxicidad y de fertilidad fetales en animales sugieren que no hay efectos adversos.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No hay evidencia sobre los efectos del tratamiento con terbinafina en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten mareos como reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Los efectos secundarios son generalmente leves o moderados y transitorios.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por sistemas orgánicos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia.
	Frecuencia no conocida	Anemia pancitopenia

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Reacciones anafilactoides (incluyendo angioedema), lupus eritematoso sistémico y cutáneo.
	Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, reacción similar a la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Ansiedad y síntomas depresivos secundarios a alteraciones del gusto
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza
	Poco frecuente	Alteraciones del gusto, incluyendo pérdida del mismo, el cual se recupera generalmente a las pocas semanas de la interrupción del tratamiento. Se han observado casos aislados de alteración mantenida del gusto. En casos graves y de forma muy rara se ha observado disminución de la ingesta de alimentos que puede conllevar a una pérdida de peso significativa
	Muy rara	Mareo, parestesia e hipoestesia.
	Frecuencia no conocida	Anosmia incluyendo anosmia permanente, hiposmia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Reacciones alérgicas cutáneas leves (erupción, urticaria)
	Muy rara	Reacciones cutáneas graves (ejemplo: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).  Fotosensibilidad (por ejemplo: fotodermatosis, reacción alérgica fotosensible y erupción polimórfica por la luz). Alopecia Si se produce erupción cutánea progresiva, se de interrumpir el tratamiento terbinafina.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	Frecuencia no conocida	Erupciones psoriasiformes o exacerbación de la psoriasis. Reacciones cutáneas graves [por ejemplo, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)].
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Reacciones musculoesqueléticas (artralgia, mialgia).
	Frecuencia no conocida	Rabdomiólisis.
Trastornos generales	Rara	Malestar.
	Frecuencia no conocida	Fatiga. Sensación similar a la enfermedad influenza, fiebre.
En investigaciones	Frecuencia no conocida	Creatinina Fosfocinasa aumenta en sangre, disminución de peso.

#### 4.9. Sobredosis

Se han notificado algunos casos de sobredosificación (después de la ingesta de hasta 5 g) produciéndose cefalea, náuseas, dolor epigástrico y sensación de inestabilidad.

El tratamiento recomendado para la sobredosificación consiste en eliminar el fármaco principalmente por administración de carbón activado y, en caso necesario, proporcionar un tratamiento adecuado de apoyo general al estado del paciente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antifúngicos para uso sistémico

Código ATC: D01BA02

La terbinafina es una alilamina que tiene un amplio espectro de actividad antifúngica. A bajas concentraciones de terbinafina es fungicida contra dermatofitos, mohos y ciertos hongos dimórficos. La actividad frente a levaduras es fungicida o fungistático dependiendo de la especie.

La terbinafina interfiere específicamente con la biosíntesis de esteroides fúngicos en una etapa temprana. Esto conduce a una deficiencia en ergosterol y a una acumulación intracelular de escualeno, lo que resulta en la muerte celular fúngica. La Terbinafina actúa por inhibición de la escualeno epoxidasa en la membrana celular del hongo. La enzima escualeno epoxidasa no está vinculada al sistema citocromo P450.

Cuando se administra por vía oral, el fármaco se concentra en la piel a niveles asociados con actividad fungicida.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción:

- Pico de concentración plasmática, en el plazo de 2 horas.
- Biodisponibilidad: aproximadamente el 50%.
- Efecto de los alimentos: Aumenta el AUC en menos del 20%.
- La biodisponibilidad de la terbinafina es moderadamente afectada por los alimentos (El AUC aumenta sin sobrepasar el 20%), pero no lo suficiente como para requerir ajustes de la dosis.

### Distribución

- Volumen de distribución: 948 L.
- Unión a proteínas plasmáticas: Mayor del 99%.
- Terbinafina se difunde rápidamente a través de la dermis y se concentra en el estrato córneo lipófilo.
- Terbinafina también se secreta en el sebo, logrando así altas concentraciones en los folículos del pelo, pieles ricas en pelo y sebo. También hay evidencia de que la terbinafina se distribuye en la superficie de la uña dentro de las primeras semanas de comenzar el tratamiento.

### Metabolismo

- Hepático, metabolismo del primer paso, conjugación.
- Hepático, predominantemente CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 y CYP2C19, rápida y extensamente metabolizado.
- Metabolito principal: terbinafina N-desmetil (inactivo).

### Excreción

- Renal: Aproximadamente el 70%
- Fecal: 20%

### Eliminación:

- 22-26 horas, 200 a 400 horas de piel y tejido adiposo.
- No se han observado cambios dependientes de la edad clínicamente relevantes en la farmacocinética pero la velocidad de eliminación puede ser reducida en pacientes con insuficiencia renal o hepática, lo que resulta en mayores niveles en sangre de terbinafina.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios a largo plazo (hasta 1 año) realizados en ratas y perros no se han observado efectos tóxicos en ninguna de las especies hasta dosis de aproximadamente 100 mg/kg por día. A dosis

elevadas administradas por vía oral, el hígado y posiblemente los riñones fueron identificados como órganos diana potenciales.

En un estudio de carcinogenicidad oral de 2 años en ratones, no se atribuyeron efectos neoplásicos o anormales al tratamiento hasta dosis de 130 (machos) y 156 (hembras) mg/kg por día. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, en el nivel de dosis superior de 69 mg/kg/día se observó una incidencia aumentada de tumores hepáticos en los machos. Los cambios, que podrían estar asociados a una proliferación de peroxisomas, han demostrado ser específicos de esta especie ya que no se han observado ni en el estudio de carcinogenicidad en ratones ni en otros estudios efectuados en ratones, perros o monos.

Durante los estudios de dosis elevadas de terbinafina en monos, se observaron irregularidades refráctiles en la retina a las dosis más elevadas (el nivel de efecto no tóxico fue 50 mg/kg). Estas irregularidades se asociaron con la presencia de un metabolito de terbinafina en el tejido ocular y desaparecieron al interrumpir el tratamiento. No se asociaron con cambios histológicos.

Un estudio oral de 8 semanas en ratas jóvenes proporcionó un nivel de efecto no tóxico (NTEL) cercano a 100 mg/kg/día, observándose únicamente un ligero incremento en el peso del hígado, mientras que en perros maduros a  $\geq 100$  mg/kg/día (valores de AUC aproximadamente 13x (m) y 6x (h) los observados en niños), se observaron signos de alteración del sistema nervioso central (CNS) incluyendo episodios únicos de convulsiones en animales individuales. Se observaron hallazgos similares a exposiciones sistémicas elevadas tras la administración intravenosa de terbinafina a ratas o monos adultos. Una batería estándar de pruebas de genotoxicidad in vitro e in vivo no reveló ninguna evidencia de potencial mutagénico o clastogénico del fármaco.

Una batería estándar de in vitro e in vivo pruebas de genotoxicidad no reveló ninguna evidencia de potencial mutagénico o clastogénico.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o de otros parámetros de reproducción en estudios en ratas o conejos.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.4. Lista de excipientes**

Almidón glicolato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, agua purificada, lactosa monohidrato.

### **5.5. Incompatibilidades**

No se han reportado.

### **5.6. Periodo de validez**

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

### **5.7. Precauciones especiales de conservación**

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

### **5.8. Naturaleza y contenido del envase**

Terbinafina 250 mg se presenta en caja por 10 y 14 tabletas en PVDC/PVC/Aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

### **5.9. Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

## **6. FABRICANTE**

Genfar S.A., Parque Industrial Caucalesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

## **7. TITULAR**

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

## **8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

14/08/2015

## **9. REFERENCIAS**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59435/FT\\_59435.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59435/FT_59435.pdf) Consulta: 14/08/2015

Electronic Medicines Compendium eMC de las Agencia Regulatoria de Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1290> Fecha de consulta: 14/08/2015

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1427431785049.pdf>

Fecha de consulta: 14/08/2015

Food and Drug Administration (FDA). DAYLIMED Centro de Información Online de Medicamentos de la FDA. Biblioteca nacional de medicina de los Estados Unidos.

<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7c6c1494-fb92-4442-bcff-764b77397495&audience=consumer> Fecha de consulta: 14/08/2015