

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MICUTAN 250 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: terbinafina 250 mg (come terbinafina cloridrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse. La linea di frattura presente sulla compressa serve unicamente a dividere la stessa per facilitare la deglutizione e non suddivide la compressa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni micotiche cutanee, del cuoio capelluto e delle unghie causate da dermatofiti, ovvero da Trichophyton (es. T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum), Microsporum canis ed Epidermophyton floccosum. La somministrazione delle compresse è indicata nel trattamento delle micosi cutanee da dermatofiti (Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis e Tinea capitis), e delle infezioni cutanee da lieviti, sostenute per esempio dal genere Candida (es.: Candida albicans) per le quali la terapia orale è considerata appropriata in ragione della loro localizzazione, severità od estensione dell'infezione.

Onicomicosi (infezioni micotiche delle unghie) causate da funghi dermatofiti.

Nota: A differenza delle formulazioni topiche di MICUTAN, terbinafina somministrata per via orale è inattiva nella Pityriasis versicolor.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La durata del trattamento per via orale varia a seconda del tipo e della gravità dell'infezione e può eventualmente essere aumentata a giudizio del medico.

Adulti

Infezioni micotiche cutanee (*Tinea pedis* interdigitale, plantare e/o tipo mocassino, *Tinea corporis*, *Tinea cruris* e Candidiasi cutanea): 1 compressa da 250 mg una volta al giorno, per 2 settimane.

La completa risoluzione dei segni e sintomi dell'infezione può verificarsi diverse settimane dopo la guarigione micologica.

Onicomicosi: 1 compressa da 250 mg una volta al giorno. Per la maggior parte dei pazienti la durata del trattamento è compresa fra 6 e 12 settimane: 6 settimane di terapia sono in genere sufficienti in caso di onicomicosi delle dita delle mani, 12 settimane per il trattamento delle onicomicosi delle dita dei piedi.

Alcuni pazienti con ridotta crescita delle unghie possono richiedere un prolungamento della terapia. Una completa risoluzione dei segni e dei sintomi dell'infezione richiede diversi mesi dalla sospensione del trattamento (ovvero finché la crescita della lamina ungueale non ha determinato il completo ricambio della lamina stessa).

Bambini di età maggiore di 2 anni con peso superiore ai 12 kg

| Posologia giornaliera | |
|-----------------------|----------|
| Peso corporeo | Dosaggio |
| < 20 kg | 62,5 mg |
| 20 - 40 kg | 125 mg |
| > 40 kg | 250 mg |

Durata consigliata del trattamento:

Tinea pedis (interdigitale, plantare e/o tipo mocassino): 2 - 6 settimane

Tinea corporis, cruris: 2 - 4 settimane

Candidiasi cutanea: 2 - 4 settimane

Tinea capitis: 2 - 4 settimane

Onicomicosi: 6 - 12 settimane

Onicomicosi dita delle mani: 6 settimane

Onicomicosi dita dei piedi: 12 settimane

Nota: nei bambini si riscontra principalmente la *Tinea capitis*.

Informazioni aggiuntive su popolazioni particolari di pazienti

Pazienti con compromissione epatica

Terbinafina compresse non è raccomandata per i pazienti con malattia epatica attiva o cronica (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni" e paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Pazienti con compromissione renale

L'uso di terbinafina compresse non è stato adeguatamente studiato in pazienti con compromissione renale e non è pertanto raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" e paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

Pazienti anziani

Non vi sono evidenze che suggeriscono che i pazienti anziani richiedano un diverso dosaggio o che siano soggetti ad effetti indesiderati diversi da quelli riscontrati in pazienti più giovani. Nel prescrivere terbinafina compresse ai pazienti in questa fascia di età, deve essere tenuta in considerazione la possibilità di una preesistente compromissione della funzionalità epatica o renale (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Bambini

Nei bambini sopra i 2 anni di età, terbinafina compresse si è dimostrata ben tollerata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota alla terbinafina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di terbinafina compresse.

La terbinafina non deve essere utilizzata nei pazienti che presentino malattia epatica attiva o cronica.

Non somministrare al di sotto dei 2 anni di età.

La terbinafina è escreta nel latte materno e pertanto l'uso di Terbinafina compresse è controindicato in allattamento.

I dati relativi all'uso di MICUTAN in gravidanza sono in numero limitato, a scopo precauzionale è preferibile evitare l'uso di MICUTAN in gravidanza. (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza ed allattamento").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Funzionalità epatica

Terbinafina compresse non è raccomandata in pazienti con malattia epatica attiva o cronica. Prima di prescrivere terbinafina compresse è necessario effettuare un test di funzionalità epatica. Può verificarsi tossicità epatica in pazienti con e senza malattia epatica preesistente, pertanto si raccomanda il monitoraggio periodico (dopo 4-6 settimane di trattamento), con un test di funzionalità epatica. La terbinafina deve essere immediatamente interrotta in caso di aumento dei valori nei parametri di funzionalità epatica. Sono stati segnalati in pazienti trattati con terbinafina compresse casi molto rari di grave insufficienza epatica (alcuni con esito fatale o che hanno richiesto il trapianto di fegato). Nella maggior parte dei casi di insufficienza epatica, i pazienti presentavano pregresse patologie sistemiche gravi e la correlazione causale con l'assunzione di terbinafina compresse non era certa (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

È opportuno che i pazienti in trattamento con terbinafina compresse siano informati di comunicare prontamente al proprio medico curante qualsiasi segno e sintomo indicativi di un'alterata funzionalità epatica come nausea persistente senza causa apparente, diminuzione dell'appetito, stanchezza, vomito, dolore addominale nel quadrante superiore destro, ittero, urine scure o feci chiare. I pazienti che presentano questi sintomi devono interrompere la terapia con terbinafina orale e occorre valutare immediatamente la loro funzionalità epatica.

Effetti dermatologici

Sono stati segnalati in pazienti trattati con terbinafina compresse casi molto rari di gravi reazioni dermatologiche (es. sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, rash da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici). Qualora si manifestasse rash cutaneo in progressivo peggioramento, il trattamento con terbinafina compresse deve essere interrotto.

Effetti ematologici

Sono stati segnalati in pazienti trattati con terbinafina compresse casi molto rari di discrasie ematiche (neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, pancitopenia). Deve essere valutata l'eziologia di qualsiasi disturbo ematico che dovesse incorrere in pazienti in trattamento con terbinafina compresse e si devono considerare possibili

cambiamenti del regime terapeutico, inclusa l'interruzione del trattamento con terbinafina compresse.

Funzionalità renale

L'uso di terbinafina compresse in pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min. o creatinina sierica superiore a 300 micromoli/l) non è stato adeguatamente studiato, e pertanto non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

Interazioni con altri medicinali

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno evidenziato che la terbinafina inibisce il metabolismo mediato dall'enzima CYP2D6. Pertanto i pazienti devono essere tenuti sotto controllo in caso di trattamento concomitante con farmaci metabolizzati principalmente da CYP2D6 (es. alcuni farmaci appartenenti alle seguenti classi: antidepressivi triciclici, beta-bloccanti, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, antiaritmici (inclusi quelli della classe IA, IB e IC), inibitori della monoamino ossidasi di tipo B), soprattutto qualora il farmaco somministrato contemporaneamente abbia una finestra terapeutica stretta (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

La terbinafina deve essere somministrata con cautela ai pazienti con psoriasi o lupus eritematoso pregressi, poiché sono stati riportati casi molto rari di lupus eritematoso.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri farmaci sulla terbinafina

La clearance plasmatica di terbinafina può essere accelerata da farmaci induttori del metabolismo e può essere inibita da farmaci che inibiscono il citocromo P450. Nei casi in cui si renda necessaria la somministrazione contemporanea di questi farmaci, potrebbe essere necessario un adeguamento del dosaggio di terbinafina compresse.

I seguenti farmaci possono aumentare l'effetto o la concentrazione plasmatica della terbinafina

La cimetidina ha diminuito la clearance della terbinafina del 33%.

Il fluconazolo ha aumentato la C_{max} e l'AUC della terbinafina rispettivamente del 52% e del 69% in seguito all'inibizione di entrambi gli enzimi CYP2C9 e CYP3A4. Un simile aumento nell'esposizione si può verificare quando altri farmaci che inibiscono sia il CYP2C9 sia il CYP3A4, come ad esempio ketoconazolo e amiodarone, sono somministrati in concomitanza a terbinafina.

I seguenti farmaci possono diminuire l'effetto o la concentrazione plasmatica della terbinafina

La rifampicina ha aumentato la clearance della terbinafina del 100%.

Effetti della terbinafina su altri farmaci

La terbinafina può aumentare l'effetto o la concentrazione plasmatica dei seguenti farmaci

Farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno evidenziato che la terbinafina inibisce il metabolismo mediato dall'enzima CYP2D6. Questo risultato potrebbe essere clinicamente

significativo per i farmaci metabolizzati principalmente da CYP2D6, ad es. alcuni farmaci appartenenti alle seguenti classi: antidepressivi triciclici, beta-bloccanti, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, antiaritmici (inclusi quelli della classe IA, IB e IC) e inibitori della monoamino ossidasi di tipo B, soprattutto qualora abbiano anche una finestra terapeutica stretta (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

La terbinafina ha diminuito la clearance della desipramina dell'82% (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Negli studi condotti in soggetti sani classificati come metabolizzatori rapidi del destrometorfano (farmaco antitosse e substrato utilizzato per indagare l'attività del CYP2D6), la terbinafina ha aumentato il rapporto metabolico destrometorfano/destromorfano nelle urine da 16 a 97 volte in media. Pertanto la terbinafina può convertire i metabolizzatori rapidi (come genotipo) nello stato fenotipico caratteristico dei metabolizzatori lenti (per quanto riguarda l'attività del CYP2D6).

Informazioni su altri farmaci il cui uso concomitante con terbinafina non induce alcuna interazione o induce un'interazione trascurabile

In base ai risultati di studi condotti *in vitro* e sul volontario sano risulta che la terbinafina altera in modo irrilevante la clearance plasmatica della maggior parte dei farmaci che vengono metabolizzati tramite il sistema enzimatico del citocromo P450 (es. terfenadina, triazolam, tolbutamide o contraccettivi orali), ad eccezione di quelli metabolizzati attraverso il CYP2D6 (vedere sopra).

La terbinafina non interferisce con la clearance dell'antipirina o della digossina.

Non è stato rilevato alcun effetto della terbinafina sulla farmacocinetica del fluconazolo. Inoltre non è stata evidenziata alcuna interazione clinicamente significativa tra la terbinafina e i potenziali farmaci concomitanti cotrimoxazolo (trimetoprim e sulfametossazolo), zidovudina o teofillina.

In pazienti che hanno assunto terbinafina in concomitanza a contraccettivi orali sono stati riscontrati alcuni casi di mestruazioni irregolari, anche se l'incidenza di questi disturbi rientra in quella delle pazienti che assumono contraccettivi orali da soli.

La terbinafina può aumentare l'effetto o la concentrazione plasmatica dei seguenti farmaci

Caffeina

La terbinafina ha diminuito del 19% la clearance della caffeina somministrata per via endovenosa.

La terbinafina può diminuire l'effetto o la concentrazione plasmatica dei seguenti farmaci

La terbinafina ha aumentato la clearance della ciclosporina del 15%.

Interazioni con alimenti/bevande

La biodisponibilità della terbinafina è lievemente influenzata dall'assunzione di cibo (aumento della AUC di poco meno del 20%), ma non a livelli tali da richiedere un aggiustamento posologico.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Donne in età fertile

In pazienti che hanno assunto terbinafina compresse in concomitanza a contraccettivi orali sono stati riscontrati alcuni casi di mestruazioni irregolari, anche se l'incidenza di questi disturbi rientra in quella delle pazienti che assumono contraccettivi orali da soli. Non vi sono dati a supporto di raccomandazioni speciali per le donne in età fertile.

Gravidanza

Studi di tossicità fetale e di fertilità nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto avverso. Poiché l'esperienza clinica in donne in stato di gravidanza è molto limitata, terbinafina compresse non deve essere utilizzata durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano un trattamento per via orale con terbinafina e i potenziali benefici per la madre non superino i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

La terbinafina è escreta nel latte materno; pertanto le pazienti trattate con terbinafina per via orale non devono allattare.

Fertilità

Studi di tossicità e fertilità nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto avverso.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di terbinafina compresse sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che presentano capogiri come effetto indesiderato devono evitare di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In generale terbinafina compresse è ben tollerata. Gli effetti indesiderati riscontrati sono di solito da lievi a moderati e transitori. Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante gli studi clinici o nell'esperienza post-marketing.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente ed utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

| Patologie del sistema emolinfopoietico | |
|---|---|
| Molto raro | Neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, pancitopenia. |
| Non nota | Anemia. |

| | |
|--|---|
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Molto raro | Reazioni anafilattoidi, angioedema, Lupus eritematoso cutaneo e sistemico. |
| Non nota | Reazioni anafilattiche, reazioni simili alla malattia da siero. |
| Disturbi di metabolismo e della nutrizione | |
| Molto Comune | Diminuzione dell'appetito. |
| Disturbi psichiatrici | |
| Non nota | Ansia, depressione*. |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Comune | Cefalea. |
| Non comune | Ipoguesia**, ageusia**. |
| Molto raro | Capogiri, parestesia e ipoestesia. |
| Non nota | Anosmia. |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | |
| Non nota | Ipoacusia, alterazioni dell'udito, tinnito. |
| Patologie vascolari | |
| Non nota | Vasculite. |
| Patologie gastrointestinali | |
| Molto comune | Senso di pienezza gastrica, gonfiore addominale, dispepsia, nausea, dolore addominale, diarrea. |
| Non nota | Pancreatite. |
| Patologie epatobiliari | |
| Raro | Insufficienza epatica, aumento dei livelli degli enzimi epatici. Disfunzione epatobiliare (per lo più di natura colestatica), inclusi casi molto rari di grave insufficienza epatica (alcuni con esito fatale o che hanno richiesto il trapianto di fegato). Nella maggioranza dei casi di insufficienza epatica, i pazienti erano in gravi condizioni generali e la correlazione causale con l'assunzione di terbinafina compresse non è stata accertata. |
| Non nota | Epatite, ittero, colestasi |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Molto comune | Rash, orticaria. |
| Molto raro | Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematosa generalizzata acuta |

| | |
|---|---|
| | (AGEP). Eruzioni psoriasiformi o esacerbazioni di psoriasi. Alopecia, sebbene non sia stata stabilita la reazione causale con il farmaco. |
| Non nota | Reazioni di fotosensibilità, fotodermatosi, reazioni di fotosensibilità allergica ed eruzione polimorfa da luce. |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Molto comune | Atralgia, mialgia. |
| Non nota | Rabdomiolisi. |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Molto raro | Affaticamento. |
| Non nota | Sindrome simil-influenzale, piresia. |
| Esami diagnostici | |
| Non nota | Aumento della creatinin fosfochinasi ematica, perdita di peso***. |

* Ansia e sintomi depressivi secondari a disgeusia.

** Ipogeusia, inclusa ageusia, che generalmente si risolve nell'arco di alcune settimane dopo l'interruzione del trattamento. Sono stati riportati casi isolati di ipogeusia prolungata.

*** Perdita di peso secondaria a ipogeusia.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio (fino a 5 g), con comparsa di cefalea, nausea, dolore nella parte superiore dell'addome e capogiri.

In caso di sovradosaggio si raccomanda l'eliminazione del farmaco mediante la somministrazione di carbone attivo accompagnato, in caso di necessità, da un trattamento sintomatico di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotico sistemico. Codice ATC: D01B A02.

La terbinafina è un farmaco appartenente alla classe delle allilamine, con attività ad ampio spettro nei confronti di miceti patogeni della pelle, dei capelli e delle unghie,

quali il genere *Tricophyton* (es. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (es. *M. Canis*), *Epidermophyton floccosum*, e i lieviti del genere *Candida* (es. *C. albicans*) e *Pityrosporum*. A basse concentrazioni la terbinafina è fungicida nei confronti di dermatofiti, muffe ed alcuni funghi dimorfi. L'attività sui lieviti è specie-dipendente: su alcune specie è fungicida, su altre fungistatica.

La terbinafina interferisce specificatamente su un passaggio iniziale della biosintesi degli steroli fungini. Ciò provoca una diminuzione dell'ergosterolo (componente principale della membrana cellulare dei funghi) ed un accumulo intracellulare di squalene, con conseguente morte delle cellule fungine. La terbinafina agisce tramite l'inibizione dell'enzima squalene-epossidasi nella membrana cellulare dei funghi. L'enzima squalene-epossidasi non è legato al sistema enzimatico del citocromo P450. Dopo somministrazione orale, la concentrazione di farmaco che si ritrova nella cute, nei peli e nelle unghie è fungicida.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, la terbinafina è ben assorbita (> 70%) e la sua biodisponibilità assoluta, a causa del metabolismo di primo passaggio, è circa del 50%. Dopo una singola dose orale di 250 mg di terbinafina il picco medio di concentrazione plasmatica è stato raggiunto in 1,5 ore ed è risultato pari a 1,3 microgrammi/ml. Allo steady-state, il picco di concentrazione della terbinafina è risultato in media superiore del 25% e la AUC (area sotto la curva) plasmatica 2,3 volte superiore rispetto alla somministrazione di una singola dose. Considerando l'aumento della AUC plasmatica si può calcolare una emivita effettiva di circa 30 ore. La biodisponibilità della terbinafina è scarsamente influenzata dall'assunzione di cibo (aumento della AUC di poco meno del 20%), ma non a livelli tali da richiedere un aggiustamento posologico.

La terbinafina si lega fortemente alle proteine plasmatiche (99%). Essa diffonde rapidamente attraverso il derma e si concentra nello strato corneo lipofilo. È secreta col sebo e quindi raggiunge elevate concentrazioni nei bulbi dei capelli e nelle zone cutanee ricche di peli e di sebo. È stato inoltre dimostrato che la terbinafina si distribuisce nelle lamine ungueali entro le prime settimane di trattamento.

La terbinafina è metabolizzata rapidamente ed estensivamente da almeno sette isoenzimi del gruppo CYP, con un contributo maggiore da parte di CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C19. La biotrasformazione porta a metaboliti privi di attività antimicotica, che sono escreti principalmente con le urine. Non sono state osservate modificazioni clinicamente significative dei livelli plasmatici allo steady-state legate all'età.

Studi di farmacocinetica a dose singola condotti in pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina < 50 ml/min) o con disturbi epatici preesistenti hanno dimostrato che l'eliminazione di MICUTAN compresse può essere ridotta circa del 50%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi a lungo termine per via orale (fino ad 1 anno) effettuati sul ratto e sul cane non hanno evidenziato effetti tossici marcati in alcuna specie fino alle dosi di circa 100

mg/kg/die. A dosaggi elevati, somministrati per os, il fegato e probabilmente anche il rene sono stati identificati quali potenziali organi bersaglio.

In uno studio di cancerogenesi nel topo trattato per via orale per 2 anni, non si sono evidenziate neoplasie o altre anomalie attribuibili al trattamento con dosi fino a 130 mg/kg/die (maschi) e a 156 mg/kg/die (femmine). Nel ratto trattato oralmente per 2 anni è stato osservato nei maschi, al dosaggio più elevato pari a 69 mg/kg/die, un aumento dell'incidenza dei tumori epatici. Queste alterazioni, che potrebbero essere correlate a proliferazione dei perossisomi, sono risultate essere specie-specifiche in quanto non sono state riscontrate negli studi di carcinogenesi nel topo né in altri studi nel topo, nel cane e nella scimmia.

Nella scimmia la somministrazione di terbinafina ha determinato alterazioni nella rifrazione oculare alle dosi più alte (livello di dose non tossico: 50 mg/kg). Queste alterazioni sono state associate alla presenza di un metabolita della terbinafina nel tessuto oculare e sono scomparse dopo l'interruzione del trattamento. Esse non sono state accompagnate da variazioni istologiche.

Uno studio nel ratto giovane trattato per via orale per 8 settimane ha identificato un valore di NTEL (no-toxic-effect level) pari a circa 100 mg/kg/die, con un leggero aumento del peso del fegato come unico effetto osservato, mentre nei cani in fase di sviluppo a dosi \geq 100 mg/kg/die (valori di AUC nei maschi e nelle femmine approssimativamente 13 e 6 volte superiori ai valori riscontrati nei bambini) si sono osservati segni di alterazione del sistema nervoso centrale, compresi singoli episodi di convulsioni in alcuni animali. Effetti simili sono stati osservati in esemplari adulti di ratti o scimmie in seguito all'esposizione ad alte dosi sistemiche di terbinafina somministrata per via endovenosa.

Una batteria standard di tests di genotossicità "in vitro" e "in vivo", non ha evidenziato alcun potenziale mutageno o clastogeno del farmaco.

Negli studi condotti nel ratto e nel coniglio non si sono osservati effetti sulla fertilità o sugli altri parametri riproduttivi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa
cellulosa microcristallina
sodio amido glicolato Tipo A
silice colloidale anidra
magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 8 compresse in blister PVC/Al

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GIULIANI SPA – VIA PALAGI, 2 - 20129 - MILANO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MICUTAN 250 mg compresse - 8 compresse – A.I.C. n. 036337018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09/12/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del...