

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LAMISIL 250 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene terbinafina cloridrato 281,250 mg (pari a 250 mg di terbinafina base).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Onicomicosi (infezioni micotiche delle unghie) causate da funghi dermatofiti.
- Tinea capitis.
- Infezioni micotiche cutanee da dermatofiti (Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis) e infezioni cutanee da lieviti, sostenute 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.

Nota: A differenza delle formulazioni topiche di Lamisil, le compresse di terbinafina somministrate per via orale non sono efficaci contro la Pityriasis versicolor.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Adulti

1 compressa da 250 mg una volta al giorno.

Bambini di peso superiore ai 20 kg

Non sono disponibili dati sull'uso in bambini al di sotto dei 2 anni di età (generalmente di peso < 12 kg). Le compresse da 250 mg non consentono il trattamento di bambini di peso <20 kg.

Posologia giornaliera	
Peso corporeo	Dosaggio
20 - 40 kg	125 mg una volta al giorno (½ cpr da 250 mg)
> 40 kg	250 mg una volta al giorno (1 cpr da 250 mg)

Infezioni cutanee

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

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

Infezioni del cuoio capelluto

Durata consigliata del trattamento:

- Tinea capitis: 2 - 4 settimane

Nota: nei bambini si riscontra principalmente la Tinea capitis.

Onicomicosi

Per la maggior parte dei pazienti la durata del trattamento è compresa fra 6 e 12 settimane:

- Onicomicosi dita delle mani: 6 settimane
- Onicomicosi dita dei piedi: 12 settimane

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).

Informazioni aggiuntive su popolazioni particolari di pazienti

Pazienti con compromissione epatica

Lamisil compresse è controindicato nei pazienti con malattia epatica cronica o attiva (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Pazienti con compromissione renale

L'uso di Lamisil 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 Lamisil compresse ai pazienti in questa fascia d'età, deve essere tenuta in considerazione la possibilità di una pre-esistente compromissione della funzionalità epatica o renale (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Modo di somministrazione

Le compresse divisibili devono essere assunte per via orale con acqua. Devono essere assunte preferibilmente ogni giorno alla stessa ora, a stomaco vuoto o dopo i pasti.

Le compresse sono divisibili per consentire il dosaggio nei bambini secondo il loro peso corporeo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla terbinafina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Lamisil compresse.
- Non somministrare al di sotto dei 2 anni di età.
- Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Malattia epatica cronica o attiva

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Funzionalità epatica

Lamisil compresse è controindicato in pazienti con malattia epatica attiva o cronica. Prima di prescrivere Lamisil 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 Lamisil 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 (vedere paragrafi 4.3 Controindicazioni e 4.8 Effetti indesiderati). E' opportuno che i pazienti in trattamento con Lamisil compresse siano informati di comunicare prontamente al proprio medico curante qualsiasi segno e sintomo di 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 Lamisil 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 Lamisil compresse deve essere interrotto.

La terbinafina deve essere somministrata con cautela ai pazienti con psoriasi o lupus eritematoso preesistente, poiché nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di drastico peggioramento ed esacerbazione della psoriasi e del lupus eritematoso cutaneo e sistemico.

Effetti ematologici

Sono stati segnalati in pazienti trattati con Lamisil 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 Lamisil compresse e si devono considerare possibili cambiamenti del regime terapeutico, inclusa l'interruzione del trattamento con Lamisil compresse.

Funzionalità renale

L'uso di Lamisil 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 non è pertanto raccomandato (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).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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/destroorfano 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).

Caffeina

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

Informazioni su altri farmaci il cui uso concomitante con Lamisil 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 Lamisil 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.

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 e allattamento

Donne in età fertile

In pazienti che hanno assunto Lamisil 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 con terbinafina nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto avverso. Poiché l'esperienza clinica documentata in donne in stato di gravidanza è molto limitata, Lamisil compresse non deve essere utilizzato 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 (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

La terbinafina è escreta nel latte materno; pertanto, le pazienti trattate con terbinafina per via orale non devono allattare al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Studi di tossicità e fertilità nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto avverso (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Lamisil 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

Le reazioni avverse al medicinale osservate durante gli studi clinici o nell'esperienza post-marketing (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa è definita in base alla seguente convenzione (CIOMS III): 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	
Non comune	Anemia.
Molto raro	Neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, pancitopenia.
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Reazioni anafilattoidi (incluso angioedema), Lupus eritematoso cutaneo e sistemico.
Non nota	Reazioni anafilattiche, reazioni simili alla malattia da siero.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Diminuzione dell'appetito.
Disturbi psichiatrici	
Comune	Depressione.
Non comune	Ansia.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea.
Comune	Disgeusia*, inclusa ageusia*, capogiri.
Non comune	Parestesia e ipoestesia.
Non nota	Anosmia inclusa anosmia permanente, iposmia.
Patologie dell'occhio	
Comune	Compromissione della vista, riduzione dell'acuità visiva.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito.
Non nota	Ipoacusia, alterazioni dell'udito.
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite.
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Sintomi gastrointestinali (sensazione di ripienezza addominale, dispepsia, nausea, dolore addominale, diarrea).
Non nota	Pancreatite.
Patologie epatobiliari	
Raro	Insufficienza epatica, epatite, ittero, colestasi, aumento dei livelli degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.4).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Rash, orticaria.

Non comune Molto raro	Reazioni di fotosensibilità. Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP), eritema multiforme, eruzione cutanea tossica, dermatite esfoliativa, dermatite bullosa. Eruzioni psoriasiformi o esacerbazioni di psoriasi. Alopecia.
Non nota	Rash da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, fotodermatosi, reazioni di fotosensibilità allergica ed eruzione polimorfa da luce.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Reazioni muscoloscheletriche (artralgia, mialgia).
Non nota	Rabdomiolisi.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Piressia.
Comune	Affaticamento.
Non nota	Sindrome simil-influenzale.
Esami diagnostici	
Non comune	Perdita di peso**.
Non nota	Aumento della creatinin fosfochinasi ematica.

* 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 disgeusia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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 *Trichophyton* (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 terbinafina si concentra nella cute, nei peli e nelle unghie con attività fungicida.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Lamisil compresse nel trattamento delle onicomicosi è stata dimostrata in tre studi clinici controllati verso placebo condotti su pazienti con infezioni delle unghie dei piedi e/o delle mani.

Per l'indicazione di terbinafina verso la *Tinea Capitis* sono stati condotti tre studi di efficacia comparativi, in cui Lamisil orale (62,5 - 250 mg al giorno) è stato somministrato ad un totale di 117 pazienti.

Sono stati inoltre completati due studi di fase II per l'individuazione della durata di trattamento, per un totale di 342 pazienti (soprattutto bambini) con *T. capitis*.

L'analisi dei dati di efficacia ha dimostrato che sia il trattamento della durata di 2 settimane che quello della durata di 4 settimane hanno garantito una buona efficacia contro la *T. capitis* causata da *Trichophyton*.

Tre studi multicentrici, controllati, in doppio cieco, randomizzati, hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di Lamisil compresse nel trattamento di *Tinea corporis* e *cruris*.

In uno studio di quattro settimane, condotto in doppio cieco, Lamisil 125 mg b.i.d. è stato confrontato con placebo in pazienti con candidiasi cutanea, dimostrando una buona efficacia per un periodo di trattamento pari a minimo 2 settimane.

Due studi in doppio cieco, controllati hanno confrontato Lamisil 125 mg b.i.d. a placebo e a griseofulvina 250 mg b.i.d. nel trattamento della Tinea pedis. Entrambi gli studi hanno arruolato pazienti con malattia cronica e ricorrente ed hanno dimostrato che Lamisil è risultato più efficace rispetto al placebo nel trattamento della micosi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la terbinafina è ben assorbita (> 70%). 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.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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.

Eliminazione

I metaboliti sono escreti principalmente con le urine. Considerando l'aumento della AUC plasmatica si può calcolare una emivita effettiva di circa 30 ore. La somministrazione di dosi multiple, seguita da un estensivo campionamento di sangue, ha rivelato un'eliminazione trifasica con un'emivita terminale di circa 16,5 giorni.

Biodisponibilità

La biodisponibilità assoluta della terbinafina, a causa del metabolismo di primo passaggio, è circa del 50%.

Popolazioni particolari

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 Lamisil 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 > 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

Magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, carbossimetilamido sodico A, cellulosa microcristallina.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 8 e 14 compresse da 250 mg in blister di PVC/Al

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Largo Umberto Boccioni 1
21040 Origgio VA
Italia

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8 compresse da 250 mg A.I.C. n. 028176028
14 compresse da 250 mg A.I.C. n. 028176105

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

LAMISIL 250 mg Compresse - 8 compresse da 250 mg

Data della prima autorizzazione: 12 dicembre 1992

Data del rinnovo più recente: 16 dicembre 2007

LAMISIL 250 mg Compresse - 14 compresse da 250 mg

Data della prima autorizzazione: 27 luglio 2000

Data del rinnovo più recente: 16 dicembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LAMISIL 1% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di Lamisil 1% crema contiene 10,0 mg di terbinafina (come cloridrato), equivalenti a 8,8 mg di terbinafina base.

Eccipienti con effetti noti:

alcool cetilico (40 mg/g), alcool stearilico (40 mg/g), alcol benzilico (1g/100 g).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema bianca, liscia o quasi liscia e lucida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni micotiche della cute e dei suoi annessi, causate da dermatofiti, ovvero da *Trichophyton* (es. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* ed *Epidermophyton floccosum*.

Infezioni cutanee da lieviti, principalmente quelle sostenute dal genere *Candida* (es. *C. albicans*).

Pityriasis (tinea) versicolor causata da *Pityrosporum orbiculare* (anche conosciuto come *Malassezia furfur*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso cutaneo.

Posologia

Adulti e Bambini dai 12 anni in poi

Lamisil crema può essere applicato una o due volte al giorno, in funzione dell'indicazione.

Frequenza e durata del trattamento

- Tinea corporis, cruris: una volta al giorno per 1 settimana
- Tinea pedis (tipo interdigitale): una volta al giorno per 1 settimana
- Candidiasi cutanea: una o due volte al giorno per 1 settimana
- Pityriasis versicolor: una o due volte al giorno per 2 settimane

La riduzione della sintomatologia clinica normalmente si osserva già dopo pochi giorni. L'uso irregolare o l'interruzione prematura del trattamento può comportare il rischio di ricadute. Nei casi particolarmente gravi la terapia può proseguire a giudizio del medico.

Se dopo due settimane di trattamento non vi sono miglioramenti, si consiglia una verifica della diagnosi.

Posologia in popolazioni particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

Poiché vi è una limitata esperienza clinica nell'utilizzo di Lamisil crema in bambini di età inferiore ai 12 anni, non è raccomandato l'uso in questa fascia d'età.

Pazienti anziani

Non sono emersi dati clinici che consiglino un diverso dosaggio di Lamisil crema in pazienti anziani, né vi sono segnalazioni di effetti collaterali differenti rispetto a quelli riscontrati in pazienti giovani.

Modo di somministrazione

Pulire ed asciugare con cura le zone infette prima di procedere all'applicazione.

La crema deve essere applicata sulla zona infetta e sull'area vicina in strato sottile, frizionando delicatamente.

Nel caso di infezioni intertriginose (sottomammarie, interdigitali, intergluteali, inguinali) la zona trattata può essere protetta con una garza, particolarmente durante la notte.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla terbinafina o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

Non somministrare in bambini di età inferiore ai 12 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

- Lamisil crema è esclusivamente per uso esterno.
- Può essere irritante per gli occhi. In caso di contatto accidentale con gli occhi, risciacquare accuratamente con acqua corrente.
- Non somministrare in bambini di età inferiore ai 12 anni.
- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Lamisil crema contiene alcol cetilico e alcol stearilico che possono causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto).

Questo medicinale contiene 1 g/100 g di alcol benzilico.

Alcol benzilico può causare reazioni allergiche e lieve irritazione locale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono note interazioni farmacologiche con le forme topiche di terbinafina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi è esperienza clinica con la terbinafina in donne in stato di gravidanza. Studi di tossicità fetale nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto avverso (vedere paragrafo 5.3).

Lamisil crema non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non in caso di effettiva necessità.

Allattamento

La terbinafina è escreta nel latte materno. Lamisil crema non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

Inoltre, ai neonati non deve essere consentito di venire a contatto con le aree cutanee trattate, incluso il seno.

Fertilità

Gli studi sull'animale non hanno evidenziato alcun effetto della terbinafina sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Lamisil crema non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nel sito di applicazione possono manifestarsi sintomi come prurito, desquamazione della cute, dolore, irritazione, discromie cutanee, sensazione di bruciore, eritema, croste, ecc. Questi innocui sintomi devono essere distinti dalle reazioni di ipersensibilità, tra cui il rash, riportate in casi sporadici e che richiedono la sospensione del trattamento. In caso di

contatto accidentale con gli occhi la terbinafina può causare irritazione. In rari casi l'infezione fungina sottostante potrebbe aggravarsi.

Le reazioni avverse sono elencate sotto secondo la classificazione per sistemi e organi. Le frequenze sono definite come: 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 ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota Ipersensibilità*

Patologie dell'occhio

Raro Irritazione agli occhi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune Desquamazione cutanea, prurito

Non comune Lesioni cutanee, croste, alterazioni cutanee, discromie, eritema, sensazione di bruciore cutaneo

Raro Secchezza cutanea, dermatite da contatto, eczema

Non nota Rash*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune Dolore, dolore al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione

Raro Aggravamento delle condizioni

*sulla base dell'esperienza post-marketing

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio è estremamente improbabile a causa del basso assorbimento sistemico della terbinafina somministrata per via topica.

L'ingestione accidentale del contenuto di un tubo da 30 g di Lamisil crema, contenente 300 mg di terbinafina cloridrato, è paragonabile all'ingestione di una compressa di Lamisil 250 mg (unità posologica per via orale per gli adulti).

Nel caso dovesse essere inavvertitamente ingerita una maggior quantità di crema, sono da attendersi effetti avversi simili a quelli osservati a seguito di un sovradosaggio con Lamisil compresse. Tali reazioni includono cefalea, nausea, dolore epigastrico e capogiri.

Trattamento del sovradosaggio

In caso di ingestione accidentale, il trattamento raccomandato del sovradosaggio consiste nell'eliminare il principio attivo, principalmente attraverso la somministrazione di carbone attivo, e se necessario nel fornire una terapia di supporto sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antifungino ad ampio spettro, codice ATC: D01AE15.

Meccanismo d'azione

Terbinafina è un farmaco appartenente alla classe delle allilamine, con attività antifungina ad ampio spettro nel caso di infezioni micotiche della cute causate da dermatofiti, quali *Trichophyton* (es. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* e *Epidermophyton floccosum*. A basse concentrazioni terbinafina è fungicida nei confronti di dermatofiti, muffe ed alcuni funghi dimorfi. L'attività sui lieviti è specie-dipendente: su alcune specie è fungicida (es. *Candida albicans*, *Pityrosporum orbiculare* oppure *Malassezia furfur*), su altre fungistatica.

La terbinafina ha una durata d'azione lunga. Meno del 10% dei pazienti affetti dal piede d'atleta trattati con terbinafina crema 1% per una settimana presenta una ricaduta o una reinfezione entro i 3 mesi successivi all'inizio del trattamento.

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. Terbinafina, infatti, 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo applicazione cutanea di Lamisil crema, meno del 5% della dose di terbinafina somministrata viene assorbita e pertanto l'esposizione sistemica al farmaco è molto bassa.

In seguito all'applicazione di Lamisil crema per 7 giorni, le concentrazioni di terbinafina in eccesso rispetto a quelle richieste per l'attività fungicida sono disponibili nello strato di cute interessato per almeno 7 giorni successivi alla cessazione del trattamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ orale della terbinafina è superiore a 4 g/kg sia nel topo che nel ratto.

Studi a lungo termine per via orale (fino ad 1 anno) effettuati sul ratto e sul cane non hanno evidenziato effetti tossici marcati in ciascuna specie fino alle dosi di circa 100 mg/kg/die. Agli alti dosaggi, 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 ai dosaggi più elevati pari a 69 mg/kg/die, è stato osservato nei maschi un aumento dell'incidenza dei tumori epatici. Queste alterazioni sono risultate essere specie-specifiche in quanto non sono state riscontrate nel topo o nella scimmia.

Nella scimmia alte dosi di terbinafina hanno 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 di terbinafina nel tessuto oculare e sono scomparse dopo l'interruzione del trattamento. Esse non sono state accompagnate da variazioni istologiche.

Una batteria di tests di genotossicità "in vitro" e "in vivo", comprendenti il test di Ames, la valutazione mutagenica nelle cellule ovariche dell'hamster cinese, il test dell'aberrazione cromosomica, degli scambi tra cromatidi fratelli e del micronucleo nel topo, non ha evidenziato alcun potenziale mutageno o clastogeno del farmaco.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido, alcol benzilico, sorbitano monostearato, cetil palmitato, alcol cetilico, alcol stearilico, polisorbato 60, isopropil miristato, acqua demineralizzata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo in alluminio laccato internamente, chiuso da un tappo a vite con punta di perforazione, contenente 20 g di crema 1%.

Tubo in LDPE/AL-HDPE, chiuso da un tappo con o senza punta di perforazione, contenente 20 g di crema 1%.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN

COMMERCIO

Tubo in alluminio, 20 g di crema 1% A.I.C. n. 028176042
Tubo in LDPE/AL-HDPE, 20 g di crema 1%A.I.C. n. 028176129

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 dicembre 1992
Data del rinnovo più recente: 16 dicembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).