

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TERBINAFINA DOC Generici 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, 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 cronica o attiva (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 farmaco cinetiche).

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 d'età, deve essere tenuta in considerazione la possibilità di una pre-esistente compromissione 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 al principio attivo 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.

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e 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. 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).

E' opportuno che i pazienti in trattamento con terbinafina compresse siano informati di comunicare prontamente al proprio medico curante qualsiasi segno o 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 terbinafina compresse casi molto rari di gravi reazioni dermatologiche (es. sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica). 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 non è pertanto raccomandato (vedere paragrafo 5.2 proprietà farmacocinetiche).

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

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 ed altre forme di interazione).

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

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 sotto).

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

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.

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.

Farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6

Studi in vitro e in vivo hanno evidenziato che la terbinafina inibisce il metabolismo mediato dall'enzima CYP2D6. Questo 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), inibitori della monoamino ossidasi di tipo B, soprattutto qualora questi farmaci 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%.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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 al seno.

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

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,
Non nota	pancitopenia 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 del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	
Non nota	Ansia, depressione*
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea
Non comune	Ipogeusia **, 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	Gonfiore addominale, dispepsia, nausea, dolore addominale, diarrea.
Non nota	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro	Insufficienza epatica, aumento dei livelli degli enzimi epatici.

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.
Non nota	Reazione di fotosensibilità, fotodermatosi, reazioni di fotosensibilità allergica e eruzione polimorfa da luce.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Artralgia, mialgia.
Non nota	Rabdomiolisi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto raro	Affaticamento
Non nota	Sindrome simil influenzale, piressia
Esami diagnostici	
Non nota	Aumento dei valori di creatin fosfochinasi nel sangue, diminuzione del peso corporeo***

* Ansia e sintomi depressivi secondari alla 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.

*** Diminuzione di peso secondaria a ipogeusia.

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. PROPRIETA' 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-eossidasi nella membrana cellulare dei funghi. L'enzima squalene-eossidasi 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. 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.

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 terbinafina 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

Metilcellulosa
croscarmellosa sodica
magnesio stearato
silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 8 compresse in blister Al/PVC/PVDC

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TERBINAFINA DOC Generici 250 mg compresse - 8 compresse - AIC: 036794016

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2012