

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TERBINAFINA SANDOZ 1% crema

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 g di crema contiene:

Principio attivo:

terbinafina cloridrato 10 mg

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

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Crema bianca, 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

ADULTI E BAMBINI DAI 12 ANNI IN POI

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

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.

PAZIENTI ANZIANI

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

BAMBINI

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

Terbinafina Sandoz crema è indicata solo per uso esterno. Evitare ogni contatto con gli occhi. In caso di contatto accidentale, lavare gli occhi con acqua corrente.

Non somministrare in bambini di età inferiore ai 12 anni. Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono note interazioni di altre sostanze con Terbinafina Sandoz crema.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi su animali non hanno evidenziato alcun potenziale teratogeno o embriofetotossico della terbinafina. Ad oggi nell'uomo non sono stati riportati casi di malformazione in seguito all'uso di Terbinafina Sandoz. Tuttavia, poiché l'esperienza clinica in donne in stato di gravidanza è molto limitata Terbinafina Sandoz non deve essere utilizzato durante la gravidanza, se non in caso di effettiva necessità e sotto stretto controllo medico.

Allattamento

La terbinafina è escreta nel latte materno; perciò nelle pazienti che allattano Terbinafina Sandoz crema non deve essere utilizzato. Inoltre, i neonati non devono venire a contatto con le aree trattate della cute, incluso il seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

Nel sito di applicazione possono manifestarsi rossore, prurito o pizzicore; tuttavia raramente il trattamento deve essere interrotto per tali ragioni. Si rende necessaria, comunque, una distinzione tra

gli effetti sopra indicati e reazioni allergiche quali prurito, rash, eruzioni bollose e orticaria, che, per quanto rare, richiedono la sospensione del trattamento.

4.9 **Sovradosaggio**

Il sovradosaggio è improbabile a causa del basso assorbimento sistemico di terbinafina crema per uso sottocutaneo. L'ingestione accidentale del contenuto di un tubo di Terbinafina Sandoz crema da 30 g, contenente 300 g di terbinafina cloridrato, è paragonabile a quella di un compressa di Terbinafina Sandoz 250 mg (unità posologica per via orale per gli adulti).

Se dovesse essere inavvertitamente ingerita una maggiore quantità di Terbinafina Sandoz crema, potrebbero verificarsi eventi avversi simili a quelli osservati a seguito di un sovradosaggio di Terbinafina Sandoz compresse. Tali eventi avversi includono cefalea, nausea, dolore epigastrico e senso di instabilità.

Il trattamento raccomandato in caso di sovradosaggio consiste nell'eliminare il farmaco, principalmente attraverso la somministrazione di carbone attivo, e se necessario nel fornire una terapia di supporto informatico.

5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

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

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 *Malassenzia 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-eossidasi nella membrana cellulare dei funghi.

L'enzima squalene-eossidasi non è legato al sistema enzimatico del citocromo P450.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Dopo applicazione cutanea di Terbinafina Sandoz crema, meno del 5% della dose di terbinafina somministrata viene assorbita e pertanto

l'esposizione sistemica al farmaco è molto bassa.

In seguito all'utilizzo di Terbinafina Sandoz 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, alcool benzilico, sorbitano monostearato, cetil palmitato, alcool cetilico, alcool stearilico, polisorbato 60, isopropil miristato, acqua demineralizzata.

6.2 **Incompatibilità**

Non pertinente

6.3 **Periodo di validità**

5 anni.

6.4 **Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

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

6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz Spa - Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 028630046

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12.12.1992 / 16.12.2002

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2007

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TERBINAFINA Sandoz 250 mg Compresse

TERBINAFINA Sandoz 125 mg Compresse

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

TERBINAFINA Sandoz 250 mg Compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

terbinafina cloridrato.....281,250 mg
pari a 250 mg di terbinafina base

TERBINAFINA Sandoz 125 mg Compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

terbinafina cloridrato.....140,625 mg
pari a 125 mg di terbinafina base

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Compresse.

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 Sandoz, 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 o 1 compressa da 125 mg due volte 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 o 1 compressa da 125 mg due volte 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 (½ cpr da 125 mg)
20 - 40 kg	125 mg (1 cpr da 125 mg)
> 40 kg	250 mg (2 cpr da 125 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 Sandoz compresse è controindicato nei pazienti con malattia epatica attiva o cronica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con compromissione renale

L'uso di TERBINAFINA Sandoz compresse non è stato adeguatamente studiato in pazienti con compromissione renale e non è pertanto raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani

Non sono emersi dati clinici che consiglino un diverso dosaggio di TERBINAFINA Sandoz compresse in pazienti anziani, né vi sono segnalazioni di effetti indesiderati differenti rispetto a quelli riscontrati in pazienti giovani. Tenere comunque in considerazione la possibilità di eventuale compromissione epatica o ridotta funzionalità renale pre-esistenti in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Bambini

Nei bambini sopra i 2 anni di età TERBINAFINA Sandoz compresse si è dimostrato ben tollerato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di TERBINAFINA Sandoz 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 sez. 4.6).

4.4 Avvertenze specialie e precauzioni d'impiego **Funzionalità epatica**

TERBINAFINA Sandoz compresse è controindicato in pazienti con malattia epatica in fase acuta o cronica. Prima di prescrivere TERBINAFINA Sandoz compresse è necessario valutare la presenza di pregressa malattia epatica. Si può verificare tossicità epatica in pazienti con e senza malattia epatica preesistente. Sono stati segnalati in pazienti trattati con TERBINAFINA Sandoz compresse 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 Sandoz compresse non era certa (vedere paragrafo 4.8).

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

Effetti dermatologici

Sono stati segnalati in pazienti trattati con TERBINAFINA Sandoz 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 Sandoz compresse deve essere interrotto.

Effetti ematologici

Sono stati segnalati in pazienti trattati con TERBINAFINA Sandoz compresse casi molto rari di discrasie ematiche (neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, pancitopenia). L'eziologia di alcune discrasie ematiche deve essere valutata e si devono considerare possibili cambiamenti delle terapie farmacologiche in corso, inclusa l'interruzione del trattamento con TERBINAFINA Sandoz compresse.

Funzionalità renale

L'uso di TERBINAFINA Sandoz 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).

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) [34], inibitori della monoamino ossidasi di tipo B), soprattutto qualora il farmaco somministrato contemporaneamente abbia una finestra terapeutica stretta (vedere paragrafo 4.5).

Altro

Le compresse da 125 mg contengono lattosio (21 mg/compressa), quindi non sono adatte per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

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, occorre un adeguamento del dosaggio di TERBINAFINA Sandoz compresse.

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

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

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.

Alcuni casi di irregolarità mestruali sono stati riscontrati in pazienti che hanno assunto TERBINAFINA Sandoz compresse in concomitanza a contraccettivi orali, 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 la clearance della caffeina somministrata per via endovenosa del 19%.

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 (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).

La terbinafina ha diminuito la clearance della desipramina del 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 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 Sandoz compresse non deve essere utilizzato durante la gravidanza, se non dopo aver consultato il medico ed aver valutato con lui il rapporto rischio/beneficio nel proprio caso.

Allattamento

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

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di TERBINAFINA Sandoz 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 Sandoz compresse è ben tollerato. Gli effetti indesiderati riscontrati sono di solito da lievi a moderati e transitori. La tabella sottostante riassume le reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dalla farmacovigilanza successiva all'immissione in commercio.

Le reazioni avverse (tabella 1) sono suddivise per frequenza, utilizzando i seguenti parametri: 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: $< 1/10.000$, inclusi i casi isolati.

Tabella 1

Patologie del sistema emolinfopoietico Molto raro	Neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, pancitopenia.
Disturbi del sistema immunitario Molto raro	Reazioni anafilattoidi (incluso angioedema), lupus eritematoso cutaneo e sistemico.
Patologie del sistema nervoso Comune Non comune Molto raro	Cefalea. Alterazioni del gusto, compresa la perdita del senso del gusto che viene di solito riacquisito nell'arco di settimane dopo l'interruzione del trattamento. Sono stati riportati casi isolati di alterazione prolungata del gusto. Sono stati osservati casi gravi, ma in numero molto limitato, di diminuzione dell'assunzione di cibo che ha portato ad una perdita significativa di peso. Capogiri, parestesia e ipoestesia.
Patologie gastrointestinali Molto comune	Disturbi gastrointestinali (senso di pienezza gastrica, perdita di appetito, dispepsia, nausea, lieve dolore addominale, diarrea).
Patologie epatobiliari Raro	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 Sandoz compresse non è stata accertata.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Reazioni cutanee allergiche non gravi (rash, orticaria).
Molto raro	Reazioni cutanee gravi (es. sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematosa generalizzata acuta). Eruzioni psoriasiformi o esacerbazioni di psoriasi. Caduta dei capelli, sebbene non sia stata stabilita la reazione causale con il farmaco
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Reazioni a carico dell'apparato muscolo-scheletrico (atralgia, mialgia).
Patologie sistemiche	
Molto raro	Affaticamento.

4.9 **Sovradosaggio**

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio (fino a 5 g), con comparsa di cefalea, nausea, dolore epigastrico e vertigini.

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.

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. 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 Sandoz 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 nè 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

TERBINAFINA Sandoz 250 mg Compresse

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

TERBINAFINA Sandoz 125 mg Compresse

Magnesio stearato, ipromellosa, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, carbossimetilamido sodico A.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

Compresse da 250 mg:	4 anni
Compresse da 125 mg:	4 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TERBINAFINA Sandoz 250 mg Compresse

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

TERBINAFINA Sandoz 125 mg Compresse

Confezione da 16 compresse da 125 mg in blister di PVC/Al

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz SpA

Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TERBINAFINA Sandoz 250 mg Compresse

8 compresse da 250 mg A.I.C. n. 028630010

14 compresse da 250 mg A.I.C. n. 028630073

TERBINAFINA Sandoz 125 mg Compresse

16 compresse da 125 mg A.I.C. n. 028630022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

TERBINAFINA Sandoz 250 mg Compresse - 8 compresse da 250 mg

Prima autorizzazione: 12.12.1992

Rinnovo: 16.12.2002

TERBINAFINA Sandoz 250 mg Compresse - 14 compresse da 250 mg

Prima autorizzazione: 27.07.2000

Rinnovo: 16.12.2002

TERBINAFINA Sandoz 125 mg Compresse - 16 compresse da 125 mg

Prima autorizzazione: 12.12.1992

Rinnovo: 16.12.2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2008