

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TERBINAFINA EG 250 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 250 mg terbinafina (come cloridrato)  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese di colore da bianco a biancastro, rotonde e biconvesse, con una tacca di rottura su un lato e la dicitura 250 sull'altro.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

1. Trattamento delle infezioni micotiche sensibili alla terbinafina quali Tinea corporis, Tinea crucis e Tinea pedis, (causate da Dermatofiti, vedere paragrafo 5.1) ove si consideri appropriata la terapia orale in ragione della zona, gravità ed estensione dell'infezione.
2. Trattamento dell'onicomicosi (infezione micotica delle unghie sensibile alla terbinafina) causata da dermatofiti.

N.B. Le compresse di terbinafina somministrate per via orale sono inefficaci contro la Pityriasis versicolor.

Dovranno essere prese in considerazione le linee guida ufficiali emanate a livello nazionale sull'uso appropriato degli agenti antimicotici.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione:

Per via orale

La durata del trattamento varia a seconda dell'indicazione e della severità dell'infezione.

#### Adulti:

250 mg una volta al giorno.

#### Infezioni cutanee

La durata media del trattamento per Tinea pedis, Tinea corporis e Tinea cruris è compresa tra 2 e 4 settimane. Per Tinea pedis (intradigitale, plantare/"a mocassino"): si raccomandano periodi di trattamento fino a 6 settimane.

La completa remissione dei sintomi dell'infezione può non verificarsi prima di alcune settimane dopo l'eradicazione micologica.

#### Onicomicosi:

Per gran parte dei pazienti la durata del trattamento va da 6 a 12 settimane.

Onicomicosi delle unghie delle mani: nella maggior parte dei casi un trattamento fino a 6 settimane è sufficiente nelle infezioni delle unghie delle mani.

Onicomicosi dell'unghia dell'alluce: normalmente è sufficiente un periodo di 12 settimane per il trattamento delle infezioni a carico dell'unghia nell'alluce, sebbene per alcuni pazienti possa essere necessario un trattamento fino a 6 mesi. La scarsa crescita dell'unghia nelle prime settimane di trattamento potrebbe consentire di identificare quei pazienti che richiederanno terapia più lunga. È possibile che la completa risoluzione dei segni e dei sintomi dell'infezione non si verifichi prima di varie settimane dopo l'eradicazione micologica ed è riscontrabile solo alcuni mesi dopo la cessazione del trattamento, che coincide col tempo di crescita dell'unghia sana.

#### Bambini

Non vi sono dati sull'uso orale di terbinafina nei bambini, pertanto l'uso di terbinafina non è raccomandato.

#### Uso negli anziani:

Non vi sono prove che suggeriscano la necessità di posologie diverse negli anziani o esperienza di effetti indesiderati diversi rispetto ai pazienti più giovani. Quando si prescrive terbinafina compresse a pazienti in questo gruppo di età, si deve considerare la possibilità di una preesistente insufficienza epatica o renale. (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Danno epatico

Terbinafina compresse non è raccomandata per i pazienti con malattia epatica cronica o attiva (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Danno 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 4.3, 4.4 e 5.2).

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave insufficienza renale.

Insufficienza epatica cronica o acuta.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Funzionalità epatica

Terbinafina compresse non è raccomandata in pazienti con malattia epatica attiva o cronica. Prima di prescrivere terbinafina compresse è necessario

effettuare un test di funzionalità epatica. Può verificarsi tossicità epatica in pazienti con e senza malattia epatica preesistente, pertanto si raccomanda il monitoraggio periodico (dopo 4-6 settimane di trattamento) con un test di funzionalità epatica. La terbinafina deve essere immediatamente interrotta in caso di aumento dei valori nei parametri di funzionalità epatica. Sono stati segnalati in pazienti trattati con terbinafina compresse casi molto rari di grave insufficienza epatica (alcuni con esito fatale o che hanno richiesto il trapianto di fegato). Nella maggior parte dei casi di insufficienza epatica, i pazienti presentavano pregresse patologie sistemiche gravi e la correlazione causale con l'assunzione di terbinafina compresse non era certa (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In rari casi sono state segnalate colestasi ed epatite, che normalmente insorgono entro due mesi dall'inizio della terapia.

È opportuno che i pazienti in trattamento con terbinafina compresse siano informati di comunicare prontamente al medico 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 (vedere paragrafo 4.8).

#### 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.

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

#### 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.

Se durante la terapia con terbinafina si verificano gravi alterazioni nella conta ematica, disturbi del gusto o perdita del senso del gusto o peggioramento di reazioni cutanee, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

Pazienti in trattamento con terbinafina che sviluppano febbre alta o mal di gola devono essere controllati riguardo a possibili reazioni ematologiche.

Un esame emocromocitometrico completo dovrebbe essere effettuato in pazienti con nota o presunta debolezza del sistema immunitario, che stanno prendendo terbinafina da più di 6 settimane.

### 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).

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetti di altri medicinali sulla terbinafina

La clearance plasmatica della terbinafina può essere accelerata da farmaci che sono induttori metabolici (come la rifampicina) e può essere inibita da farmaci che inibiscono il citocromo P450 (come la cimetidina). Pertanto, nei casi in cui è richiesta la somministrazione concomitante di questi agenti potrebbe essere necessario adattare di conseguenza la posologia di terbinafina.

#### I seguenti prodotti medicinali possono aumentare l'effetto della concentrazione plasmatica di 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 prodotti medicinali può diminuire l'effetto o la concentrazione plasmatica di terbinafina

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

#### Effetti della terbinafina su altri medicinali

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 della 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 prodotti medicinali

##### Caffeina

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

#### Composti metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6

Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che la terbinafina inibisce il metabolismo mediato dal CYP 2D6. Per questo motivo, è importante monitorare i pazienti che sono simultaneamente trattati con farmaci metabolizzati principalmente da questo enzima quali antidepressivi tricyclici (TCA), agenti beta1-bloccanti, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), antiaritmici (inclusi quelli di classe 1A, 1B e 1C), inibitori delle monoammino-ossidasi (MAO) di tipo B e se la co-somministrazione ha un indice terapeutico stretto. Può essere necessario un aggiustamento della dose.

La terbinafina ha diminuito la clearance della desipramina dell'82%.

#### La terbinafina può diminuire l'effetto o la concentrazione plasmatica dei seguenti prodotti medicinali

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

### **4.6. Fertilità, gravidanza ed 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 viene escreta nel latte materno; le madri trattate con terbinafina per via orale non devono pertanto allattare al seno.

#### Fertilità

Studi di tossicità fetale e fertilità nell'animale non evidenziano 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 reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente ed utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Molto raro: neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, pancitopenia

Non nota: anemia

### **Disturbi del sistema immunitario**

Raro: reazione anafilattica, reazione simile alla malattia da siero, angioedema

Molto raro: reazione anafilattoide, manifestazione o aggravamento di lupus eritematoso cutaneo o sistemico

### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Molto comune: diminuzione dell'appetito

Comune: perdita dell'appetito

### **Disturbi psichiatrici**

Molto raro: ansia, depressione (secondaria a disgeusia)

### **Patologie del sistema nervoso**

Comune: mal di testa

Non comune: disgeusia, ipogeusia, ageusia (ipogeusia, inclusa ageusia, che di solito si risolve nell'arco di alcune settimane dopo l'interruzione del trattamento. Sono stati riportati casi isolati di ipogeusia prolungata)

Raro: capogiri, ipoestesia, parestesia

Non nota: anosmia

### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

Non nota: ipoacusia, problemi di udito, tinnito

### **Patologie vascolari**

Non nota: vasculite

### **Patologie gastrointestinali**

Molto comune: distensione addominale, dispepsia, nausea, dolore addominale, diarrea

Non nota: pancreatite

### **Patologie epatobiliari**

Raro: colestasi\*, funzione epatica anormale\*, epatite\*, ittero\*, aumento degli enzimi epatici\*, insufficienza epatica, seguita da trapianto di fegato o morte. Nella maggior parte dei casi questi pazienti soffrivano di una grave malattia sottostante.

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Molto comune: rash, orticaria

Molto raro: eritema essudativo multiforme (EEM), sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), reazioni di fotosensibilità, eruzioni psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi \*, alopecia

Non nota: fotodermatosi, reazione di fotosensibilità allergica e polimorfica, eruzione cutanea da luce

### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Molto comune: artralgia, mialgia

Non nota: rabdomiolisi

## **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Molto raro: mestruazioni irregolari, metrorragia

## **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Comune: affaticamento, malessere

Non nota: malattia simil-influenzale, piressia

## **Esami diagnostici**

Non nota: aumento della creatinfosfochinasi nel sangue, riduzione di peso (secondaria a ipogeusia)

\*Vedere paragrafo 4.4

Sono stati segnalati disturbi muscolo-scheletrici, comprese artralgia e mialgia. Detti disturbi possono insorgere nel contesto di una reazione di ipersensibilità in associazione a reazioni cutanee allergiche.

Reazioni cutanee gravi: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, fotosensibilità.

Manifestazione o peggioramento del lupus eritematoso sistemico o cutaneo.

Sono stati riportati alcuni casi di disturbi mestruali (sanguinamento e ciclo irregolare) nelle pazienti che assumevano simultaneamente terbinafina e contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5).

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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9. Sovradosaggio**

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio (fino a 5g), con cefalea, nausea, dolore epigastrico e capogiri. Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio consiste nell'eliminazione del medicinale, principalmente mediante somministrazione di carbone attivo e, se necessario, dando terapia sintomatica di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Dermatologici; antimicotici per uso sistemico

Codice ATC: D01BA02

Terbinafina è un allilamina, caratterizzato da attività antifungina a largo spettro. A basse concentrazioni terbinafina è fungicida contro dermatofiti, muffe e alcuni funghi dimorfi. L'attività nei confronti dei lieviti è fungicida o fungistatica a seconda della specie.

La terbinafina interferisce selettivamente con la biosintesi degli steroli fungini allo stadio iniziale tramite inibizione dell'enzima squalene-epossidasi. Ciò comporta deficienza di ergosterolo e un accumulo intracellulare di squalene nella membrana cellulare micotica. Sia la deficienza di ergosterolo che l'accumulo di squalene sono responsabili dell'attività fungicida.

Se somministrata per via orale, la sostanza si concentra in sede cutanea, ungueale e follicolare, a livelli associati con l'attività fungicida. Concentrazioni misurabili di principio attivo sono ancora evidenti 15-20 giorni dopo la sospensione del trattamento.

Terbinafina è usata nel trattamento delle infezioni fungine a carico di cute e unghie, causate da *Trichophyton* (es. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* e da *Epidermophyton floccosum*. La seguente tabella riporta gli intervalli di concentrazioni minime inibenti MIC per i dermatofiti.

Microrganismo	MIC (µg/ml)
<i>Trichophyton rubrum</i>	0.001 - 0.15
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.0001 - 0.05
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0.001 - 0.006
<i>Trichophyton violaceum</i>	0.001 - 0.1
<i>Microsporum canis</i>	0.0001 - 0.1
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.001 - 0.05

La terbinafina ha una attività scarsa contro molti lieviti della specie *Candida*.

Le compresse di terbinafina, contrariamente al trattamento locale, non hanno alcuna efficacia nel trattamento della Pityriasis (Tinea) versicolor.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, terbinafina è ben assorbita (> 70%) e la biodisponibilità assoluta di terbinafina da terbinafina compresse come risultato di metabolismo di primo passaggio è di circa il 50%. Una singola dose orale di 250 mg di terbinafina ha determinato concentrazioni medie plasmatiche di picco di 1.30 µg/ml entro 1,5 ore dopo la somministrazione. Allo stato stazionario, in confronto ad una singola dose, la concentrazione di picco della terbinafina è stata in media il 25% superiore e l'AUC plasmatica aumentata di un fattore di 2,3. Dall'aumento della AUC plasmatica può essere calcolata una emivita di circa 30 ore. La biodisponibilità della terbinafina è moderatamente influenzata dal cibo (aumento della AUC inferiore al 20%), ma non tanto da richiedere un aggiustamento della dose.

La terbinafina si lega fortemente alle proteine plasmatiche. Si diffonde rapidamente attraverso la cute e si concentra nello strato corneo lipofilo. La terbinafina è secreta anche nel sebo, determinando quindi alte concentrazioni nei follicoli piliferi, nei capelli e nelle aree cutanee ricche di sebo. V'è anche evidenza che terbinafina si distribuisca nel letto ungueale entro le prime settimane di terapia.

Terbinafina viene rapidamente metabolizzata dagli isoenzimi CYP e principalmente da CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C19. La biotrasformazione porta alla formazione di metaboliti inattivi, che sono escreti principalmente dall'urina.

Non si sono osservate alterazioni età-dipendenti clinicamente rilevanti nei parametri farmacocinetici, tuttavia il tasso di eliminazione potrebbe ridursi in pazienti con insufficienza renale od epatica, con un conseguente maggiore livello ematico di terbinafina.

In pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 50 ml /min ) o con insufficienza epatica preesistente è stato dimostrato, con studi farmacocinetici a dose singola, che la clearance della terbinafina può ridursi del 50%.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Il valore approssimativo della LD<sub>50</sub> per la terbinafina è superiore a 4 g/Kg sia in topi che in ratti.

Dagli studi a lungo termine (fino a 1 anno) sui ratti e sui cani, non sono emersi effetti tossici di rilievo, con dosi orali fino a circa 100mg/kg/die. Con la somministrazione di elevate dosi orali si sono identificati come potenziali organi bersaglio il fegato e possibilmente anche i reni.

Nei topi, fino a dosi di 130 (maschi) e 156 (femmine) mg/kg/die non sono stati rilevati risultati di tipo neoplastico o altre anomalie attribuibili alla terbinafina, nel contesto di uno studio orale di due anni sulla carcinogenicità. In uno studio orale di due anni sulla carcinogenicità nei ratti si è osservata un'aumentata incidenza di neoplasie epatiche nei maschi in corrispondenza di dosi pari a 69 mg/kg/die, ai cui livelli l'esposizione sistemica era simile a quella clinica. Il meccanismo di sviluppo dei tumori non è stato stabilito. La rilevanza clinica di tale osservazione non è nota. Le alterazioni osservate che potrebbero essere associate alla proliferazione perossisomica, si sono dimostrate essere specifiche per questa specie, visto che non sono state osservate nello studio sulla carcinogenicità nei topi, nei cani o nelle scimmie.

Nel corso di studi con alte dosi sulle scimmie, si sono osservate irregolarità refrattive a carico della retina a dosi alte (livelli non tossici di 50mg/Kg). Queste irregolarità erano associate alla presenza di metaboliti della terbinafina nei tessuti oculari e sono scomparse dopo sospensione del medicinale. Non erano associate ad alterazioni istologiche.

I test standard *in vitro* e *in vivo* sulla genotossicità non hanno riportato prove di potenziale mutageno o clastogenico.

Gli studi sui ratti e sui conigli non hanno evidenziato effetti indesiderati sulla fertilità o su altri parametri riproduttivi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa  
Carbossimetilamido sodico  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3. Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/PVC: 7, 8, 14, 15, 28, 30, 42, 45, e 98 compresse. 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**

EG SpA, Via -Pavia, 6 - 20136 Milano

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

TERBINAFINA EG "250 mg Compresse", 7 compresse n.036799.017	AIC
TERBINAFINA EG "250 mg Compresse", 8 compresse 036799.068	AIC n.
TERBINAFINA EG "250 mg Compresse", 14 compresse 036799.029	AIC n.
TERBINAFINA EG "250 mg Compresse", 28 compresse 036799.031	AIC n.
TERBINAFINA EG "250 mg Compresse", 42 compresse 036799.043	AIC n.
TERBINAFINA EG "250 mg Compresse", 98 compresse	AIC n.

036799.056

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

Dicembre 2005/Giugno 2010

**10.DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco