

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Terbinafina Mylan Generics 250 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene terbinafina cloridrato, equivalente a terbinafina 250 mg.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche o biancastre, rotonde, biconvesse con impresso "TF linea di frattura 250" su di un lato e "G" sull'altro.

Le compresse possono essere divise in dose uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

- Tinea capitis;
- Trattamento delle infezioni micotiche quali Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, quando la terapia orale è giustificata dalla localizzazione, dalla gravità o dalla estensione dell'infezione.
- Onicomicosi causate da dermatofiti (vedere paragrafo 5.1).

NB: le compresse orali di terbinafina non sono efficaci contro la Pityriasis versicolor o candidosi vaginale.

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali emanate a livello nazionale sull'uso appropriato e le prescrizioni degli agenti antimicotici (antifungini).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

250 mg una volta al giorno.

La durata del trattamento dipende dalle indicazioni e dalla gravità dell'infezione.

##### Infezioni della cute:

Come linea-guida:

- Tinea pedis (interdigitale, plantare/tipo mocassino) 2-6 settimane
- Tinea corporis o Tinea cruris 2-4 settimane.

Possono essere necessarie alcune settimane dopo la guarigione micologica, prima che i disturbi ed i segni dell'infezione scompaiano completamente.

##### Infezioni dei capelli e del cuoio capelluto:

Come linea-guida:

- Tinea capitis 4 settimane

La Tinea capitis compare principalmente nei bambini.

##### Onicomicosi:

Il trattamento richiede di solito da 6 a 12 settimane.  
Onicomicosi delle unghie della mano:  
6 settimane sono sufficienti in quasi tutti i casi.  
Onicomicosi delle unghie dei piedi:  
12 settimane sono sufficienti in quasi tutti i casi.  
Il trattamento può richiedere un periodo più lungo (fino a 6 mesi o più) per alcuni pazienti con scarsa crescita delle unghie.  
L'effetto clinico ottimale sulle infezioni micotiche delle unghie viene raggiunto diversi mesi dopo la guarigione micologica e la fine della terapia e dipende dal tempo di crescita di unghie sane.

### **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 4.4)

#### 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 paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Pazienti anziani

Non vi sono evidenze che suggeriscano che i pazienti anziani (di 65 anni di età e oltre) richiedano un diverso dosaggio o che siano soggetti ad effetti indesiderati diversi da quelli riscontrati in pazienti più giovani. Nel prescrivere terbinafina compresse ai pazienti in questa fascia di età, deve essere tenuta in considerazione la possibilità di una pre-esistente compromissione della funzionalità epatica o renale (vedi paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Nei bambini sopra ai 2 anni di età la terbinafina si è dimostrata ben tollerata.

Peso 15 – 20 kg            62,5 mg al giorno  
(deve essere usata una formulazione alternativa)

Peso 20 – 40 kg            125 mg (mezza compressa da 250 mg) al giorno

Peso > 40 kg            250 mg (una compressa da 250 mg) al giorno

I dati per il trattamento di bambini con meno di 2 anni sono insufficienti.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere prese per via orale con dell'acqua. Devono essere assunte preferibilmente alla stessa ora ogni giorno e possono essere prese a stomaco vuoto o dopo il pasto. La biodisponibilità di terbinafina non è influenzata dall'assunzione di cibo.

### **4.3. Controindicazioni**

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

Grave insufficienza epatica.

Grave insufficienza renale.

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

#### Funzionalità epatica

Terbinafina compresse non è raccomandata in pazienti con malattia epatica cronica o attiva.

Studi farmacocinetici con dosi singole in pazienti con pre-esistenti disturbi epatici hanno mostrato che la clearance della terbinafina può essere ridotta di circa il 50%.

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

È opportuno che i pazienti in trattamento con terbinafina compresse siano informati di comunicare prontamente al proprio medico curante qualsiasi segno e sintomo 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).

#### 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).

#### Effetti dermatologici

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

I pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e di rivolgersi ad un medico se compaiono i seguenti sintomi: febbre alta o mal di gola, prurito, disturbi cutanei disseminati o disturbi cutanei che coinvolgono le mucose (vedi paragrafo 4.8).

#### Psoriasi/lupus eritematoso

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

#### 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.

#### Interazioni

Studi in vitro e in vivo hanno evidenziato che la terbinafina inibisce il metabolismo mediato dal CYP2D6 (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

I dati per il trattamento di bambini al di sotto dei 2 anni sono insufficienti.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### **Effetti di altri farmaci sulla terbinafina**

La clearance plasmatica della 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<sub>max</sub> 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 con terbinafina.

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

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

##### **Effetto della terbinafina su altri medicinali**

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

- Caffaina: la terbinafina ha diminuito del 19 % la clearance della caffeina somministrata per via endovenosa.
- Farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6: studi *in vitro* ed *in vivo* hanno evidenziato che la terbinafina inibisce il metabolismo mediato dall'enzima CYP2D6. Questo risultato potrebbe essere clinicamente significativo per i farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6, ad es. alcuni farmaci appartenenti alle seguenti classi: antidepressivi triciclici, beta-bloccanti, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, antiaritmici (inclusi quelli delle classi 1A, 1B e 1C), e inibitori delle monoaminossidasi di tipo B, soprattutto qualora abbiano anche una finestra terapeutica stretta.
- La terbinafina ha ridotto la clearance della desipramina del 82 %.

Negli studi in soggetti sani caratterizzati come metabolizzatori di destrometorfano (farmaco antitosse e substrato del CYP2D6), la terbinafina ha aumentato il rapporto metabolico destrometorfano/destrometorfano nelle urine da 16 - a 97 volte in media. Così, la terbinafina può convertire forti metabolizzatori del CYP2D6 allo stato di metabolizzatori poveri.

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

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

Sono stati osservati rari casi di variazioni in INR e/o di tempo di protrombina nei pazienti che ricevono la terbinafina in concomitanza con il [warfarin](#).

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

In base ai risultati di studi condotti in vitro e su volontari sani risulta che la terbinafina mostra una trascurabile capacità di inibire o potenziare 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 (vedi sotto).

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 il cotrimoxazolo (trimetoprim e sulfametossazolo), zidovudina o teofillina.

In pazienti che hanno assunto terbinafina compresse in concomitanza a contraccettivi orali sono stati riscontrati alcuni casi di irregolari disturbi mestruali (come ciclo irregolare, metrorragia, sanguinamento intermestruale e amenorrea), anche se l'incidenza di questi disturbi rientra in quella delle pazienti che assumono contraccettivi orali da soli.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Studi di tossicità fetale e di fertilità nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto avverso (vedere paragrafo 5.3). Poiché l'esperienza clinica in donne in stato di gravidanza è molto limitata, terbinafina compresse non deve essere usata durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della madre non richiedano un trattamento con terbinafina orale e che 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 mostrato 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 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 comparse in circa il 10 % dei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici. Le reazioni avverse sono solitamente transitorie e quelle che compaiono con maggior frequenza riguardano il tratto gastrointestinale (5 %).

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante gli studi clinici o nell'esperienza post-marketing.

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

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

*Non comune:* anemia

*Rare:* neutropenia, trombocitopenia

*Molto rare:* agranulocitosi, pancitopenia (vedere paragrafo 4.4)

#### *Disturbi del sistema immunitario*

- Rare:* reazioni anafilattiche, reazioni simili alla malattia da siero.  
*Molto rare:* reazioni anafilattoidi, angioedema, comparsa o aggravamento del lupus eritematoso cutaneo e sistemico.

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

- Molto comune:* diminuzione dell'appetito.

#### *Disturbi psichiatrici*

- Comuni:* depressione  
*Non comuni:* ansia  
*Molto rare:* ansia e sintomi depressivi secondari a disgeusia

#### *Patologie del sistema nervoso*

- Molto comuni:* cefalea  
*Comuni:* malessere, disgeusia inclusa ageusia\*\*, capogiri.  
*Non comuni:* parestesia, ipoestesia  
*Non nota\*:* anosmia inclusa anosmia permanente, iposmia

#### *Patologie dell'occhio*

- Comune:* visione ridotta  
*Non nota\*:* visione offuscata, acuità visiva ridotta

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

- Non comuni:* tinnito  
*Non nota\*:* ipoacusia, alterazioni dell'udito

#### *Patologie vascolari*

- Non nota\*:* vasculite

#### *Patologie gastrointestinali*

- Molto comuni:* gonfiore addominale, dispepsia, nausea, dolore addominale, diarrea.  
*Non nota\*:* pancreatite

#### *Patologie epatobiliari*

- Rare:* insufficienza epatica, epatite, ittero, aumento dei livelli degli enzimi epatici, disfunzioni epatobiliari, specialmente in forma di colestasi e in rari casi insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

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

- Molto comuni:* rash, orticaria.  
*Non comuni:* reazioni di fotosensibilità (come fotodermatosi, reazioni allergiche da fotosensibilità ed eruzioni alla luce polimorfe)  
*Rari:* sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica. Il trattamento deve essere sospeso se compaiono rash cutanei progressivi.  
*Molto rare:* eritema multiforme, pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP), eruzione cutanea tossica, dermatite esfoliativa, dermatite bollosa, eruzioni psoriasiformi o esacerbazioni di psoriasi, alopecia.  
*Non nota\*:* reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

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

- Molto comune:* artralgia, mialgia. Queste possono comparire come parte di una reazione da ipersensibilità in connessione con reazioni allergiche cutanee.  
*Non nota\*:* rabdomiolisi.

*Patologie del sistema riproduttivo e della mammella*  
Molto rare: mestruazioni irregolari e metrorragia.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*  
Comuni: affaticamento  
Non comuni: piressia  
Non nota\*: sindrome simil-influenzale.

*Esami diagnostici*  
Non comuni: perdita di peso \*\*\*  
Non nota\*: aumento della creatinin-fosfochinasi ematica.

\* Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza post-marketing con terbinafina e si riferiscono a segnalazioni spontanee e ai casi descritti in letteratura. Poiché queste reazioni derivano spontaneamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile stimarne con certezza la frequenza che è pertanto indicata come "non nota".

\*\* Disgeusia, inclusa ageusia che generalmente si risolve entro alcune settimane dall'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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## **4.9. Sovradosaggio**

### Sintomi

Sono stati riportati diversi casi di sovradosaggio. L'assunzione di quantità di terbinafina fino a 5 g porta a cefalea, nausea dolore addominale superiore e capogiri. La guarigione è stata completa.

### Trattamento

L'assorbimento può essere prevenuto inducendo il vomito o mediante svuotamento gastrico, seguito da somministrazione di carbone attivo (assorbente) e sodio solfato (lassativo). Se necessario praticare trattamento sintomatico di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: dermatologici; antimicotici per uso sistemico. Codice ATC: D01BA02

### Meccanismo di azione

Terbinafina interferisce specificamente nella biosintesi degli steroli fungini allo stadio iniziale. Ciò comporta deficienza di ergosterolo e accumulo intracellulare di squalene, con conseguente morte delle cellule fungine. Terbinafina agisce per inibizione dell'enzima squalene-epossidasi nella membrana cellulare dei funghi.

### Effetti farmacodinamici

Terbinafina è un'allilamina con attività anti-micotica ad ampio spettro. Terbinafina a basse concentrazioni ha un effetto fungicida sui dermatofiti, su muffe e su alcuni miceti dimorfi. Ha effetto fungicida o fungistatico sui lieviti a seconda delle specie.

## Efficacia e sicurezza clinica

Quando viene somministrata per via orale, terbinafina si concentra nella cute, nei capelli, nei peli e nelle unghie a livelli associati ad attività fungicida. È ancora presente in questi tessuti da 15 a 20 giorni dopo la sospensione del trattamento.

Terbinafina viene impiegata nel trattamento delle infezioni micotiche della pelle e delle unghie sostenute da *Trichophyton* (per esempio *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* ed *Epidermophyton floccosum*. La tabella che segue delinea il range di concentrazioni minime inibenti (MIC) nei confronti dei dermatofiti.

<b>Organismo</b>	<b>Range delle MIC (µg/mL)</b>
<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

Terbinafina dimostra scarsa efficacia nei confronti di molti lieviti della specie *Candida*.

Terbinafina compresse, a differenza del trattamento con terbinafina somministrata localmente, non è efficace nel trattamento della Pityriasis (*Tinea*) versicolor.

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

## Studi clinici

### *Onicomicosi*

L'efficacia di terbinafina compresse nel trattamento delle onicomicosi è stata dimostrata in tre studi clinici controllati verso placebo in Stati Uniti/Canada (SFD301, SF5 e SF1508) condotti su pazienti con infezioni delle unghie dei piedi e/o delle mani.

I risultati del primo studio sulle unghie dei piedi, valutata alla settimana 48 (12 settimane di trattamento con 36 settimane di follow - up dopo il completamento della terapia), hanno dimostrato cura micologica, definita come presenza simultanea di KOH negativo, più cultura negativa, nel 70% dei pazienti. Il cinquantanove per cento (59%) dei pazienti ha avuto un trattamento efficace (cura micologica più coinvolgimento delle unghie 0% o > 5 mm di nuova crescita invariata delle unghie), il 38% dei pazienti ha dimostrato cura micologica più guarigione clinica (coinvolgimento delle unghie 0%).

In un secondo studio sulle unghie dei piedi di onicomicosi da dermatofiti, in cui i non - dermatofiti sono stati coltivati, è stata dimostrata un'efficacia simile contro i dermatofiti. Il ruolo patogenetico dei non- dermatofiti coltivati in presenza di onicomicosi da dermatofiti non è stato stabilito. Il significato clinico di questa associazione non è noto.

I risultati dello studio sulle unghie delle mani, valutati alla settimana 24 (6 settimane di trattamento con 18 settimane di follow - up dopo il completamento della terapia), hanno dimostrato cura micologica nel 79% dei pazienti, un trattamento efficace nel 75% dei pazienti, e cura micologica più guarigione clinica nel 59% dei pazienti.

Il tempo medio per il successo del trattamento di onicomicosi è stato di circa 10 mesi per il primo studio sulle unghie dei piedi e 4 mesi per lo studio sulle unghie delle mani. Nel primo studio sulle unghie dei piedi, per i pazienti valutati almeno sei



mesi dopo il raggiungimento della guarigione clinica e almeno un anno dopo il completamento della terapia con terbinafina, il tasso di recidiva clinica è stato di circa il 15%.

Infezioni fungine della pelle (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*) e infezioni da lievito della pelle causate dal genere *Candida* (es. *Candida albicans*) in cui la terapia orale è generalmente considerata appropriata a causa del sito, della gravità o dell'entità dell'infezione.

#### *Tinea corporis, tinea cruris*

Tre studi multicentrici controllati, in doppio cieco, randomizzati, 5OR (studio di 4 settimane), 6-7OR (studio di 4 settimane) e 11-21OR (studio di 6 settimane) hanno mostrato l'efficacia e la sicurezza di terbinafina compresse nel trattamento della *Tinea corporis* e *cruris*.

Due studi in doppio cieco, controllati con placebo (5OR, 6-7OR) hanno valutato l'efficacia della terbinafina 125 mg b.i.d. in pazienti con diagnosi di *tinea corporis/cruris*. Gli studi hanno incluso un totale di 43 pazienti randomizzati con terbinafina e 45 con placebo. Non vi è stata alcuna differenza significativa in termini di dati demografici e anamnestici all'interno dei gruppi. L'efficacia, dimostrata da test micologici negativi e da una riduzione della sintomatologia clinica, è stata valutata a 4 settimane e al follow-up. Come test micologici, sono stati utilizzati microscopia diretta (presenza di micelio fungino in preparazione nativa) e la coltivazione del micelio dalla preparazione nativa (presenza di una crescita fungina). In entrambi gli studi, l'efficacia minima è stata dimostrata in pazienti trattati con placebo rispetto all'efficacia della terbinafina somministrata oralmente alla fine della terapia e al follow-up. Nello studio 5OR una cura micologica e una riduzione della sintomatologia clinica sono state raggiunte al termine della terapia nel 73% e 54%, rispettivamente, dei pazienti trattati con terbinafina 125 mg b.i.d. e nel 89% e 62%, rispettivamente, al follow-up, rispetto a ciascun 0% nei pazienti trattati con placebo. Nello studio 6-7OR una cura micologica e una riduzione della sintomatologia clinica sono state raggiunte nel 97% e 89%, rispettivamente, dei pazienti trattati con terbinafina 125 mg b.i.d. alla fine della terapia, rispetto al 29% e 12%, rispettivamente, dei pazienti trattati con placebo. A seguire, una cura micologica e una riduzione della sintomatologia clinica sono stati raggiunti nel 97% e 91%, rispettivamente, dei pazienti trattati con terbinafina 125 mg b.i.d., rispetto al 37% e il 21% dei pazienti trattati con placebo. Il terzo studio (11-21OR), a 6 settimane, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di terbinafina 125 mg b.i.d. rispetto a griseofulvina 250 mg b.i.d. Sono stati inclusi centoventisei (126) pazienti in ciascun gruppo nell'analisi di efficacia. Questo studio ha dimostrato per la terbinafina 125 mg b.i.d. elevata velocità di polimerizzazione micologica (97 % e 100%, rispettivamente, dei pazienti alla fine della terapia e al follow up, rispetto al 90% e 94%, rispettivamente, dei pazienti trattati con griseofulvina) e una riduzione significativamente maggiore nei segni e sintomi nel braccio di studio di terbinafina trattata alla fine della terapia (93%) e al follow-up (94%) rispetto al confronto (86 e 87%, rispettivamente).

#### *Tinea pedis*

Due studi in doppio cieco, controllati hanno confrontato terbinafina 125 mg b.i.d. e placebo (39-40OR) e griseofulvina 250 mg b.i.d. (20OR) nel trattamento di *tinea pedis*. Entrambi gli studi hanno reclutato pazienti con malattia cronica recidivante. Nello studio 39-40OR, il 65% dei pazienti trattati con terbinafina ha riportato cura micologica al follow-up, mentre nessuno dei pazienti trattati con placebo ha risposto. Nello studio 20OR, terbinafina ha dimostrato essere altamente efficace con l'88% di guarigione al follow-up dopo la terapia 6 settimane rispetto al 45% dei pazienti trattati con griseofulvina. Questi pazienti osservati dopo 10 mesi hanno riportato il 94% del tasso di guarigione, rispetto al 30% di efficacia della griseofulvina nella stessa popolazione di pazienti.

## **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 stato stazionario (il 70% dello stato stazionario è raggiunto approssimativamente entro 28 giorni), il picco di concentrazione della terbinafina è risultato in media superiore del 25% e la AUC plasmatica 2,3 volte superiore rispetto alla somministrazione di una singola dose. Dall'aumento dell'AUC plasmatica si può calcolare un'emivita effettiva di circa 30 ore. La biodisponibilità della terbinafina è moderatamente influenzata dal cibo (aumento dell'AUC inferiore al 20%), ma non in maniera sufficiente da richiedere aggiustamenti della dose.

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

*In vitro* è stato dimostrato che la terbinafina viene metabolizzata da almeno 7 CYP-isoenzimi e che il maggior contributo è dato dagli isoenzimi CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C19. *In vivo* la terbinafina viene rapidamente ed estesamente metabolizzata in metaboliti privi di attività antimicotica.

#### Eliminazione

La biotrasformazione genera metaboliti privi di attività antimicotica, che vengono escreti principalmente attraverso le urine. 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%.

#### Altre popolazioni particolari

Le proprietà farmacocinetiche della terbinafina allo steady state delle concentrazioni plasmatiche non sembrano dipendere dall'età dei pazienti. La velocità di eliminazione può risultare ridotta in soggetti con alterata funzionalità epatica o renale, con conseguente aumento dei livelli ematici di terbinafina (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Gli studi farmacocinetici condotti sulla somministrazione di dosi singole in pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <50 ml/min) o con compromissione della funzionalità epatica pregressa da moderata a grave hanno dimostrato che la clearance di terbinafina può essere ridotta di circa il 50% (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

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

Negli studi non clinici sono stati osservati effetti solo con esposizioni considerate sufficientemente superiori all'esposizione massima nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza per l'uso clinico.

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 orali di circa 100 mg/kg/die. Ad alti dosaggi orali, 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 (livello al quale l'esposizione sistemica era simile all'esposizione clinica), è stato osservato nei maschi un aumento dell'incidenza dei tumori epatici è stato osservato un incremento nell'incidenza di tumori epatici. Il meccanismo sotteso all'insorgenza del tumore non è stato individuato. La rilevanza clinica di tale dato non è nota. Queste alterazioni che possono essere associate alla proliferazione dei perossisomi sono risultate essere specie-specifiche in quanto non sono state riscontrate in studi di carcinogenesi nel topo, cane e scimmia.

In studi ad alte dosi nella scimmia sono stati osservati disturbi della rifrazione della retina 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 alterazioni istologiche.

Una batteria di tests di genotossicità *in vitro* e *in vivo*, non ha evidenziato alcun potenziale mutageno o clastogeno.

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**

Silice colloidale anidra  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato  
Cellulosa microcristallina  
Povidone K29-32  
Talco

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Bliester in PVC/AL, confezionati in astucci in cartone contenenti: 6, 7, 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90 e 98 compresse e 100, 250 e 500 compresse (BUD).  
Flaconi in HDPE con tappi in PP contenenti: 6, 7, 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 e 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6. Istruzioni per l'impiego**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

MYLAN S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano, Italia

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

250 mg compresse 6 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747018  
250 mg compresse 7 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747020  
250 mg compresse 8 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747032  
250 mg compresse 14 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747044  
250 mg compresse 28 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747057  
250 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747069  
250 mg compresse 42 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747071  
250 mg compresse 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747083  
250 mg compresse 56 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747095  
250 mg compresse 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747107  
250 mg compresse 90 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747119  
250 mg compresse 98 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747121  
250 mg compresse 100 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747133  
250 mg compresse 250 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747145  
250 mg compresse 500 compresse in blister PVC/AL AIC n. 036747158  
250 mg compresse 6 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747160  
250 mg compresse 7 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747172  
250 mg compresse 8 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747184  
250 mg compresse 14 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747196  
250 mg compresse 28 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747208  
250 mg compresse 30 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747210  
250 mg compresse 42 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747222  
250 mg compresse 50 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747234  
250 mg compresse 56 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747246  
250 mg compresse 60 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747259  
250 mg compresse 90 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747261  
250 mg compresse 98 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747273  
250 mg compresse 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747285  
250 mg compresse 250 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747297  
250 mg compresse 500 compresse in flacone HDPE AIC n. 036747309

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

Data della prima autorizzazione: 11 ottobre 2005

Data del rinnovo più recente: 14 ottobre 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**