

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Terbinafina Actavis 250 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 250 mg di terbinafina come terbinafina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresses rotonde, bianche, piatte, del diametro di 11 mm, incise su entrambi i lati con una linea di rottura, stampate con "T" ed "1" rispettivamente sopra e sotto la linea di

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Trattamento delle infezioni micotiche sensibili alla terbinafina come Tinea corporis, Tinea cruris e Tinea pedis (causate da dermatofiti; vedere paragrafo 5.1) se la terapia è considerata appropriata in ragione della localizzazione, severità od estensione dell'infezione.

Trattamento dell'onicomicosi (infezioni micotiche delle unghie sensibili alla terbinafina) causate da dermatofiti.

N.B. Le compresse di terbinafina per uso orale non sono efficaci contro la Pityriasis versicolor. Bisogna tenere presente le linee guida locali ufficiali, per esempio, le indicazioni nazionali relative all'uso corretto e alla prescrizione di farmaci antimicotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

250 mg una volta al giorno.

Infezioni cutanee:

La durata media del trattamento della Tinea pedis, Tinea corporis e Tinea cruris è da 2 a 4 settimane.

Per la Tinea pedis (interdigitale, plantare/tipo mocassino): i periodi di trattamento raccomandati possono raggiungere le 6 settimane .

Una completa scomparsa dei sintomi dell'infezione potrebbe richiedere diverse settimane dalla fine del trattamento micologico.

Onicomicosi

Nella maggior parte dei pazienti la durata del trattamento risolutivo varia da 6 a 12 settimane.

Onicomicosi delle unghie delle mani:

Nella maggior parte dei casi 6 settimane di trattamento sono sufficienti nella onicomicosi delle unghie delle mani.

Onicomicosi delle unghie del piede:

Nella maggior parte dei casi 12 settimane di trattamento sono sufficienti nella onicomicosi delle unghie dei piedi, nonostante alcuni pazienti richiedano un trattamento fino a 6 mesi.

Una ridotta crescita delle unghie durante la prima settimana di trattamento può facilitare l'identificazione di pazienti nei quali è indicata una terapia più lunga. Una completa risoluzione dei segni e dei sintomi di infezione potrebbe non arrivare prima di diverse settimane dalla fine del trattamento micologico, ed è visibile solo diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento, alla crescita completa dell'unghia sana.

Popolazione pediatrica (<18 anni)

C'è esperienza limitata sull'uso di terbinafina per via orale nei bambini e negli adolescenti e di conseguenza il suo uso è sconsigliato.

Uso nei pazienti anziani

Non esistono evidenze che indichino la necessità di un diverso regime posologico nei pazienti anziani o che tali soggetti 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 della funzionalità epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Le compresse di terbinafina non sono raccomandate per i pazienti con malattia epatica cronica o attiva (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

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

Modo di somministrazione:

Per uso orale

La durata del trattamento dipende dall'indicazione e dal grado di severità dell'infezione.

4.3 Controindicazioni

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

Grave compromissione della funzionalità renale.

Grave compromissione della funzionalità epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Funzionalità epatica

Terbinafina Actavis non è raccomandata nei pazienti con malattia epatica attiva o cronica. Prima di prescrivere Terbinafina Actavis compresse si deve 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. Terbinafina Actavis deve essere immediatamente interrotta in caso di aumento dei valori nei parametri di funzionalità epatica. In pazienti trattati con terbinafina compresse sono stati segnalati 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)

Avvisare i pazienti in trattamento con Terbinafina Actavis compresse 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 orale con Terbinafina Actavis e occorre valutare immediatamente la loro funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.8).

Studi di farmacocinetica su singole dosi in pazienti con disfunzione epatica preesistente hanno dimostrato che la clearance della terbinafina può essere ridotta del 50% (Vedi paragrafo 5.2). L'uso terapeutico della terbinafina nei pazienti con disfunzioni epatiche croniche o in fase attiva non è stato studiato in studi clinici prospettici, e perciò non è raccomandato.

Effetti dermatologici:

In pazienti trattati con compresse di terbinafina sono stati segnalati 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:

In pazienti trattati con terbinafina compresse sono stati segnalati 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 Actavis e si devono considerare possibili cambiamenti del regime terapeutico, inclusa l'interruzione del trattamento con Terbinafina Actavis compresse.

I pazienti in trattamento con terbinafina che sviluppano febbre alta o mal di gola, devono essere controllati a causa di possibili reazioni ematologiche.

Funzionalità renale:

L'uso di terbinafina compresse in pazienti con danno 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 paragrafi 4.3 e 5.2)

La terbinafina deve essere usata con cautela nei pazienti con preesistente psoriasi o lupus eritematoso, poiché sono stati riportati casi rarissimi molto rari di lupus eritematoso.

Altro

La terbinafina è un potente inibitore dell'isoenzima CYP2D6, e ciò deve essere preso in considerazione se si associa la terbinafina a prodotti medicinali metabolizzati da questi isoenzimi (vedere paragrafo 4.5). Può essere necessario un aggiustamento della dose.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla terbinafina

La clearance plasmatica della terbinafina può essere accelerata da farmaci che inducono il metabolismo (come la rifampicina) e può essere inibita da farmaci che inibiscono il citocromo P450 (come la cimetidina). Quando è necessaria la co-somministrazione di tali principi attivi, potrebbe servire un aggiustamento della dose di terbinafina.

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 medicinali

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.

In pazienti che hanno assunto terbinafina compresse in concomitanza a contraccettivi orali sono stati riscontrati alcuni casi di irregolari disturbi mestruali, quali sanguinamento da interruzione da contraccettivo e ciclo irregolare, 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 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 evidenziato che la terbinafina inibisce il metabolismo mediato dall'enzima CYP2D6 (vedere paragrafo 5.2). Questo risultato può essere clinicamente rilevante per i composti metabolizzati principalmente da CYP2D6, ad es. alcuni farmaci appartenenti alle seguenti classi: antidepressivi triciclici, beta-bloccanti, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antiaritmici (inclusi quelli della classe IA, IB e IC) e inibitori della monoaminoossidasi di tipo B, soprattutto qualora abbiano anche una finestra terapeutica stretta (vedere paragrafo 4.4).

Desipramina

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

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

Ciclosporina

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Ci sono dati limitati dell'uso di terbinafina nelle donne in gravidanza. Terbinafina Actavis non deve essere utilizzata in gravidanza a meno che non sia effettivamente necessario.

Allattamento al seno:

La terbinafina è secreta nel latte materno e perciò le donne in allattamento non devono assumere Terbinafina Actavis durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Studi di tossicità fetale e di fertilità nell'animale non hanno evidenziato effetti avversi (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 seguenti reazioni avverse sono state osservate durante gli studi clinici o nell'esperienza post-marketing

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono classificate per sistemi ed organi e in base alla loro frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); 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).

Tabella 1

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: Disturbi ematologici quali neutropenia, agranulocitosi e trombocitopenia, pancitopenia
Non nota: 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:

Molto raro: Depressione, ansia*

Patologie del sistema nervoso:

Comune: Cefalea.
Non comune: Ageusia**, ipogeusia**, disgeusia**
Raro: Parestesia, ipoestesia, Capogiri
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: Dispepsia, distensione addominale, nausea, dolore addominale, diarrea.

Non nota: Pancreatite

Patologie epatobiliari

Raro: Insufficienza epatica, aumento dei livelli degli enzimi epatici, epatite, ittero, colestasi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: Reazioni cutanee allergiche (rash, orticaria).

Raro: Reazioni cutanee gravi (es. sindrome di Stevens-Johnsons, necrosi epidermica, fotosensibilità ed edema angioneurotico. Se l'eruzione cutanea è progressiva allora il trattamento con terbinafina deve essere interrotto

Molto raro Eritema multiforme, pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP), eruzioni psoriasiformi o esacerbazioni di psoriasi, alopecia.

Non nota; Reazioni di fotosensibilità, fotodermatosi, reazioni di fotosensibilità allergica ed eruzione polimorfica da esposizione alla luce

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: Artralgia e mialgia. Queste possono far parte della reazione di ipersensibilità in associazione con le reazioni allergiche cutanee.

Non nota: Rabbdomiolisi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: Malessere, fatica

Non nota: Sindrome simil-influenzale, piressia

Esami diagnostici

Non nota Aumento della creatinina fosfochinasi ematica, perdita di peso***

* Ansia e sintomi depressivi secondari a disgeusia.

** Alterazioni del gusto (disgeusia, ipogeusia), incluso la perdita del gusto (ageusia) sono stati segnalati in circa lo 0.6 % dei pazienti trattati con terbinafina. Generalmente si risolve dopo l'interruzione del trattamento. Sono stati segnalati casi isolati di alterazioni persistenti del gusto.

*** Perdita di peso secondaria a ipogeusia.

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/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio (fino a 5g). I sintomi includono mal di testa, nausea, dolore epigastrico e capogiri. Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio consiste nell'eliminazione del medicinale, principalmente mediante l'uso di carbone attivo e del trattamento sintomatico, se necessario.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: dermatologici; antimicotici per uso sistemico

Codice ATC: D01B A02

La terbinafina è un farmaco appartenente alla classe delle allilamine, con attività antifungina ad ampio spettro. A basse concentrazioni la terbinafina è fungicida nei confronti di dermatofiti, muffe e alcuni funghi dimorfi. L'attività sui lieviti è fungicida o fungistatica, a seconda delle specie.

La terbinafina interferisce specificatamente su un passaggio iniziale della biosintesi degli steroli fungini. Ciò provoca una diminuzione dell'ergosterolo e un accumulo intracellulare di squalene nelle membrane cellulari dei funghi.

Sia la diminuzione dell'ergosterolo che l'accumulo intracellulare di squalene provocano la morte della cellula. La terbinafina agisce anche inibendo l'enzima squalene epossidasi nella membrana cellulare dei funghi. Quando somministrata per via orale, il principio attivo si concentra nella cute, nei capelli e nelle unghie, a livelli associati all'attività fungicida. Concentrazioni misurabili di principio attivo sono ancora evidenti 15-20 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

La terbinafina è usata per il trattamento delle infezioni micotiche della cute e delle unghie, che sono causate da *Trichophyton* (es. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* ed *Epidermophyton floccosum*.

La tabella seguente delinea il range delle concentrazioni minime inibitorie (MIC) contro i dermatofiti.

<u>Organismo</u>	<u>range delle MIC µg/ml)</u>
Trichophyton rubrum	0,001-0,15
Trichophyton mentagrophytes	0,0001-0,05
Trichophyton verrucosum	0,001-0,006
Trichophyton violaceum	0,001-0,1
Microsporum canis	0,0001-0,1
Edidermorphyton fluccosum	0,001-0,05

La terbinafina si mostra poco efficace contro molti lieviti della specie *Candida*.

Le compresse di terbinafina, contrariamente alla somministrazione locale di terbinafina, non hanno alcun effetto nel trattamento della Pityriasis (*Tinea*) versicolor.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime di 0,97 microgrammi/ml si ottengono dopo 2 ore dalla somministrazione orale di una dose singola di 250mg di terbinafina. L'emivita di assorbimento è di 0,8 ore e quella di distribuzione di 4,6 ore.

Distribuzione

La terbinafina si lega fortemente alle proteine plasmatiche (99%). Essa si diffonde rapidamente attraverso il derma e si accumula nello strato corneo lipofilo. La terbinafina è secreta anche dal sebo, raggiungendo di conseguenza alte concentrazioni nei bulbi dei capelli, nei capelli e nella cute con alto contenuto di grasso. Inoltre, è stato

dimostrato, che la terbinafina si distribuisce nelle unghie entro poche settimane dall'inizio del trattamento.

Biotrasformazione

La terbinafina è rapidamente metabolizzata dagli isoenzimi CYP, principalmente dal CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C19. La biotrasformazione produce metaboliti senza attività antimicotica, che vengono escreti prevalentemente nelle urine.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è all'incirca 17 ore. Non c'è evidenza di accumulo del farmaco nel plasma.

Non sono state osservate modificazioni della farmacocinetica legate all'età, ma la velocità di eliminazione può essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale o epatica, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di terbinafina.

Studi di farmacocinetica di una dose singola in pazienti con insufficienza epatica preesistente da lieve a severa hanno dimostrato che la clearance della terbinafina può essere ridotta di circa il 50%.

Benchè la biodisponibilità di terbinafina è moderatamente influenzata dall'apporto di cibo, un aggiustamento del dosaggio non è necessario.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Il valore approssimativo di DL₅₀ della terbinafina è oltre 4g/kg sia nei topi che nei ratti.

Studi a lungo termine (fino a 1 anno) nei ratti e nei cani non hanno evidenziato effetti tossici notevoli su entrambe le specie a dosi orali fino a 100mg/kg al giorno. A dosi più alte, il fegato e probabilmente anche i reni sono stati identificati come potenziali organi bersaglio.

Uno studio di carcinogenesi nel topo trattato per via orale per due anni, non evidenzia neoplasie o altre anomalie attribuibili al trattamento con la somministrazione di dosi fino a 130mg/kg al giorno (maschi) e 156 mg/kg al giorno (femmine).

In uno studio di due anni di carcinogenesi nei ratti trattati per via orale è stato osservato un incremento dell'incidenza di tumori epatici nei maschi alla dose massima di 69 mg/kg al giorno, alla quale l'esposizione sistemica era simile all'esposizione clinica. Il meccanismo dello sviluppo del tumore non è stato stabilito. La rilevanza clinica è sconosciuta. Le alterazioni possono essere associate a proliferazione di perossisomi e sono note per essere specifiche della specie poiché non sono state riscontrate nello studio di carcinogenesi con topi, cani o scimmie.

Durante gli studi ad alte dosi con le scimmie, vennero osservate delle irregolarità nella rifrazione della retina alle dosi massime (effetto non tossico alla concentrazione di 50mg/kg). Queste alterazioni sono state associate alla presenza di un metabolita della terbinafina nel tessuto oculare e scomparivano dopo l'interruzione del trattamento. Esse non sono state associate a variazioni istologiche.

Una batteria standard di test di genotossicità *in vitro* ed *in vivo* non ha evidenziato alcun potenziale mutageno o clastogeno del farmaco.

Non si sono osservati effetti avversi sulla fertilità o sugli altri parametri riproduttivi negli studi su ratti e conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, silice colloidale anidra, ipromellosa, magnesio stearato.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede condizioni speciali di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/PVDC/Alluminio) e contenitore per compresse in HDPE con tappo a vite in LDPE.

Confezioni:

Blister: 7, 8, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 112 compresse

Contenitore per compresse: 50 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione speciale.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Actavis Group PTC ehf - Reykjavíkurvegi 76-78 - 220 Hafnarfjörður (Islanda)

8. Numero(i) dell'autorizzazione (delle autorizzazioni) all'immissione in commercio

037731015 "250MG COMPRESSE" 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL
037731116 "250MG COMPRESSE" 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL
037731027 "250MG COMPRESSE" 10 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
037731039 "250MG COMPRESSE" 14 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
037731041 "250MG COMPRESSE" 28 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
037731054 "250MG COMPRESSE" 30 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
037731066 "250MG COMPRESSE" 42 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
037731078 "250MG COMPRESSE" 50 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
037731080 "250MG COMPRESSE" 56 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
037731092 "250MG COMPRESSE" 98 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
037731104 "250MG COMPRESSE" 112 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
037731128 "250MG COMPRESSE" 50 compresse in contenitore per
compresse HDPE
037731130 "250MG COMPRESSE" 100 compresse in contenitore per
compresse HDPE

9. Data della prima Autorizzazione/Rinnovo dell'Autorizzazione

Data della prima autorizzazione: 22/02/2008

Data del rinnovo: 09/05/2012

10. Data di revisione del testo