

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Terbinafina Aurobindo Pharma Italia 250 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 250 mg di terbinafina (come 281,250 mg di terbinafina cloridrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

250 mg:

Compresse da bianche a biancastre, rotonde, non rivestite, biconvesse, con i bordi smussati, con linea di incisione e una "D" impressa su un lato e "74" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni fungine della pelle causate da dermatofiti sensibili alla terbinafina nei casi di *tinea corporis*, *tinea cruris* e *tinea pedis*, quando la terapia orale è considerata appropriata a causa del sito, della gravità o dell'estensione dell'infezione.

Trattamento dell'onicomicosi causata da dermatiti sensibili alla terbinafina.

Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali relative all'uso appropriato e alla prescrizione di antimicotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

250 mg una volta al giorno, tuttavia, la durata del trattamento può variare a seconda dell'indicazione e della gravità dell'infezione.

Infezioni della pelle:

Durata del trattamento

La probabile durata del trattamento è la seguente:

Tinea pedis (interdigitale, plantare/tipo mocassino): da 2 a 6 settimane

Tinea corporis: da 2 a 4 settimane

Tinea cruris: da 2 a 4 settimane

Onicomicosi

La durata del trattamento varia solitamente da 6 settimane a 3 mesi. Per l'onicomicosi delle unghie delle mani è generalmente sufficiente il trattamento di 6 settimane. Riguardo all'onicomicosi delle unghie dei

pieci, è solitamente sufficiente un trattamento di 12 settimane anche se alcuni pazienti con scarsa crescita delle unghie possono richiedere una durata di trattamento più lunga (6 mesi o oltre).

La completa guarigione dei segni e sintomi dell'infezione può non verificarsi fino a molti mesi dopo la cessazione del trattamento. Ciò corrisponde al tempo necessario alla ricrescita dell'unghia sana.

Bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età):

C'è un'esperienza limitata con terbinafina orale nei bambini e negli adolescenti e, pertanto, il suo uso non è raccomandato.

Informazioni aggiuntive sulle popolazioni speciali

Anziani:

Non c'è evidenza che suggerisca che i pazienti anziani richiedano dosaggi differenti o che manifestino effetti indesiderati diversi rispetto ai pazienti più giovani. Quando si prescrive terbinafina compresse a pazienti appartenenti a questo gruppo di età, deve essere presa in considerazione la possibilità di una preesistente compromissione della funzione epatica o di un danno renale (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Danno renale

L'uso di terbinafina compresse non è stato adeguatamente studiato in pazienti con danno renale e pertanto non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego e paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Compromissione epatica

Le compresse di terbinafina non sono raccomandate per pazienti con malattia epatica cronica o attiva (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Modo di somministrazione:

La compressa deve essere deglutita intera con acqua con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla terbinafina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencato al paragrafo 6.1.
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Grave compromissione epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Funzionalità epatica

Terbinafina compresse non è raccomandato per pazienti con malattia epatica cronica o attiva. Prima di prescrivere terbinafina compresse deve essere eseguito un test di funzionalità epatica. Può verificarsi epatotossicità in pazienti con o senza malattia epatica pre-esistente pertanto si raccomanda il monitoraggio periodico (dopo 4-6 settimane di trattamento) del test della funzionalità epatica. In pazienti trattati con terbinafina compresse sono stati segnalati casi molti rari di compromissione epatica grave (alcuni con esito fatale o che necessitano di trapianto epatico). Nella maggioranza dei casi di compromissione epatica i pazienti presentavano gravi condizioni sistemiche di base e il nesso causale con l'assunzione di terbinafina era incerto (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

I pazienti ai quali si prescrive terbinafina devono essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi segno e sintomo di nausea persistente inspiegata, ridotto appetito, affaticamento, vomito, dolore addominale alto sul lato destro o ittero, urine scure o feci pallide. I pazienti con questi sintomi devono interrompere l'assunzione orale di terbinafina e la funzionalità epatica del paziente deve essere immediatamente valutata.

Effetti dermatologici

Molto raramente, in pazienti che assumono terbinafina compresse, sono state segnalate gravi reazioni della cute (ad es. sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica). Se si verifica eruzione cutanea progressiva, il trattamento con terbinafina compresse deve essere interrotto.

Effetti ematologici

In pazienti che assumono terbinafina compresse sono stati segnalati casi molto rari di disturbi ematici (neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, pancitopenia). E' necessario valutare l'eziologia di qualsiasi disturbo ematico che si verifica in pazienti trattati con terbinafina compresse e si deve considerare una possibile modifica del regime del medicinale, inclusa l'interruzione del trattamento con terbinafina compresse.

Funzionalità renale

Nei pazienti con danno renale (clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min o creatinina sierica superiore a 300 micromoli/ml) l'uso di terbinafina compresse non è stato adeguatamente studiato, e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Terbinafina deve essere usata con cautela in pazienti con psoriasi o lupus eritematoso pre-esistenti poiché sono stati segnalati casi molto rari di lupus eritematoso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su terbinafina

La clearance plasmatica di terbinafina può essere accelerata dai farmaci, che inducono il metabolismo e può essere inibita dai farmaci che inibiscono il citocromo P450. Quando la somministrazione concomitante di questi agenti è necessaria, di conseguenza può essere necessario adeguare il dosaggio di terbinafina compresse.

I seguenti medicinali possono aumentare l'effetto o la concentrazione plasmatica di terbinafina.

La cimetidina ha ridotto la clearance di terbinafina del 33%.

Fluconazolo ha aumentato la C_{max} e l'AUC di terbinafina del 52% e del 69% rispettivamente, a causa dell'inibizione di entrambi gli enzimi CYP2C9 e CYP3A4. Simili aumenti nell'esposizione possono verificarsi quando altri medicinali che possono inibire CYP2C9 e CYP3A4, quali ketoconazolo e amiodarone, vengono somministrati contemporaneamente con terbinafina.

I seguenti medicinali possono ridurre l'effetto o la concentrazione plasmatica di terbinafina.

Rifampicina aumenta la clearance di terbinafina del 100%.

Effetti di terbinafina su altri medicinali

In base ai risultati provenienti dagli studi condotti in vitro e nei volontari sani, la terbinafina mostra un potenziale trascurabile di inibizione o aumento della clearance di gran parte dei medicinali metabolizzati attraverso il sistema del citocromo P450 (ad es. terfenadina, triazolam, tolbudamide o contraccettivi orali) con eccezione di quelli metabolizzati attraverso il CYP2D6 (vedere sotto).

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

In pazienti che assumevano terbinafina compresse in concomitanza con contraccettivi orali, sono stati segnalati alcuni casi di mestruazioni irregolari, anche se l'incidenza di questi disturbi rientra nell'incidenza tipica dei pazienti che assumono contraccettivi orali da soli.

Terbinafina può aumentare gli effetti o la concentrazione plasmatica dei seguenti medicinali

Caffeina

Terbinafina ha ridotto del 19% la clearance della caffeina somministrata per via endovenosa.

Composti metabolizzati principalmente da CYP2D6

Studi in vitro e in vivo hanno mostrato che terbinafina inibisce il metabolismo mediato da CYP2D6. Questo risultato può essere di rilevanza clinica per i composti metabolizzati principalmente da CYP2D6, ad es. alcuni agenti appartenenti alle seguenti classi di farmaci, antidepressivi triciclici, beta-bloccanti, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs), antiaritmici (inclusi classe 1A, 1B e 1C) e inibitori della monoammino ossidasi (MAO-I) di tipo B, in particolare se hanno anche una stretta finestra terapeutica (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Terbinafina ha ridotto dell' 82% la clearance di desipramina.

Terbinafina può ridurre l'effetto o la concentrazione plasmatica dei seguenti medicinali

Terbinafina ha aumentato del 15% la clearance di cicloposrina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Tossicità fetale e studi sulla fertilità negli animali non suggeriscono effetti avversi. Poiché l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza è molto limitata, terbinafina compresse non deve essere usata durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non richieda il trattamento con terbinafina orale e i potenziali benefici per la madre non superino i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Terbinafina è escreta nel latte materno; pertanto le madri in trattamento orale con terbinafina non devono allattare.

Fertilità

Studi di tossicità fetale e di fertilità negli animali non suggeriscono effetti avversi.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti del trattamento con terbinafina compresse sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. I pazienti che manifestano capogiro come effetto indesiderato devono evitare di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate negli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse (Tabella 1) sono classificate in base alla frequenza, a partire dalle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: 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).

Patologie del sistema emolinfopoietico	
<i>Molto raro:</i>	Neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, pancitopenia
<i>Non nota:</i>	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Molto raro:</i>	Reazione anafilattoide, angioedema, lupus eritematoso cutaneo e sistemico

<i>Non nota:</i>	Reazioni anafilattiche, reazione simile a malattia del siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>Molto comune:</i>	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	
<i>Non nota:</i>	Ansia, depressione*
Patologie del sistema nervoso	
<i>Comune:</i>	Cefalea
<i>Non comune:</i>	Ipogeusia**, ageusia**
<i>Molto raro:</i>	Capogiro, parestesia e ipoestesia
<i>Non nota:</i>	Anosmia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
<i>Non nota:</i>	Ipoacusia, udito compromesso, tinnito
Patologie vascolari	
<i>Non nota:</i>	Vasculite
Patologie gastrointestinali	
<i>Molto comune:</i>	Distensione addominale, dispepsia, nausea, dolore addominale, diarrea
<i>Non nota:</i>	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
<i>Raro:</i>	Insufficienza epatica, enzimi epatici aumentati epatite, ittero, colestasi
<i>Non nota:</i>	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Molto comune:</i>	Eruzione cutanea, orticaria
<i>Molto raro:</i>	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP). Esantemi psoriasiformi o esacerbazione di psoriasi. Alopecia,
<i>Non nota:</i>	Reazioni di fotosensibilità, fotodermatosi, reazione allergica da fotosensibilità e eruzione polimorfica da esposizione alla luce
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>Molto comune:</i>	Artralgia, mialgia
<i>Non nota:</i>	Rabdomiolisi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Molto raro:</i>	Affaticamento
<i>Non nota:</i>	Malattia simil-influenzale, piressia
Esami diagnostici	
<i>Non nota:</i>	Creatinfosfochinasi ematica aumentata, peso diminuito ***

*Ansia e sintomi depressivi secondari a disgeusia.

**Ipogeusia, inclusa ageusia, che di solito guariscono entro diverse settimane dopo l'interruzione del farmaco. Sono stati segnalati casi isolati di ipogeusia prolungata.

***Peso diminuito secondario 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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio (fino a 5 g), che hanno causato cefalea, nausea, dolore addominale alto e capogiro. Il trattamento raccomandato del sovradosaggio consiste nell'eliminazione del farmaco, principalmente tramite la somministrazione di carbone attivo e fornendo, se necessario, una terapia sintomatica di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Dermatologici: antimicotici per uso sistemico.

Codice ATC: D01B A02

Terbinafina è un'allilamina, che possiede attività antimicotica ad ampio spettro. A basse concentrazioni, terbinafina è fungicida contro i dermatofiti, le muffe e alcuni funghi dimorfici. L'attività verso i lieviti è fungicida o fungistatica a seconda delle specie.

Meccanismo d'azione

Terbinafina interferisce con la biosintesi sterolica dei funghi in fase precoce. Ciò porta a un deficit di ergosterolo e ad un accumulo intracellulare di squalene, che causa la morte della cellula del fungo. Terbinafina agisce tramite inibizione della squalene epossidasi nella membrana cellulare del fungo.

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

Terbinafina non influisce sul metabolismo degli ormoni o di altri farmaci.

Quando viene somministrato per via orale, il farmaco si concentra nella pelle, nelle unghie e nei capelli a livelli associati all'attività fungicida. Dopo 15-20 giorni dall'interruzione del trattamento il farmaco è ancora presente in questi tessuti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Una dose singola orale di 250 mg di terbinafina produce un picco di concentrazioni plasmatiche di 0,97 µg/ml entro 2 ore dalla somministrazione. L'emivita di assorbimento è di 0,8 ore e l'emivita di distribuzione è di 4,6 ore. Terbinafina si lega in maniera forte alle proteine plasmatiche (99%). Si diffonde rapidamente attraverso il derma e si concentra nello strato corneo lipofilico.

Terbinafina viene secreta anche nel sebo, raggiungendo così elevate concentrazioni nei follicoli dei capelli, nei capelli e nelle pelli ricche di sebo. Vi è inoltre evidenza che terbinafina viene distribuita nell'unghia entro le prime settimane dall'inizio della terapia.

Terbinafina viene rapidamente metabolizzata da 7 isoenzimi del tipo CYP, principalmente da CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C19.

La biotrasformazione produce metaboliti privi di attività antimicotica, che vengono escreti principalmente nell'urina. L'emivita di eliminazione è di 17 ore. Non c'è evidenza di accumulo nel plasma.

Nella farmacocinetica non sono stati osservati cambiamenti correlati all'età ma il tasso di eliminazione può essere ridotto in pazienti con compromissione renale o epatica, producendo livelli ematici di terbinafina più elevati.

La biodisponibilità che è solo lievemente influenzata dal cibo è di circa l'80% e, pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi a lungo termine (fino a 1 anno) nei ratti e nei cani non sono stati osservati effetti tossici marcati in nessuna delle due specie fino a dosi orali di circa 100 mg/kg al giorno. A dosi orali più elevate, il fegato e possibilmente anche i reni sono stati identificati come potenziali organi bersaglio.

In uno studio sul potenziale cancerogeno nei topi della durata di due anni, non sono state trovate neoplasie o altri risultati anomali attribuibili al trattamento fino a dosi di 130 (maschi) e 156 (femmine) mg/kg al giorno. In uno studio sul potenziale cancerogeno nei ratti della durata di due anni, è stato osservato un aumento dell'incidenza dei tumori al fegato nei maschi al livello di dose più elevato di 69 mg/kg al giorno. I cambiamenti, che possono essere associati alla proliferazione del perossisoma hanno mostrato essere specie-specifici poiché non sono stati osservati negli studi sul potenziale cancerogeno nei topi, nei cani e nelle scimmie.

Durante gli studi a dosi elevate nelle scimmie, sono state osservate irregolarità rifrangenti nella retina a dosi più elevate (livello di effetto non tossico 50 mg/kg). Queste irregolarità sono state associate con la presenza di un metabolita di terbinafina nel tessuto oculare e sono scomparse dopo l'interruzione del farmaco. Non sono state associate a modificazioni istologiche.

Una batteria standard di test di genotossicità *in vitro* e *in vivo* non ha rivelato alcuna evidenza di potenziale mutagenico o clastogenico.

In studi su ratti o conigli non sono stati osservati effetti sulla fertilità o altri parametri riproduttivi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato (tipo A)
Silice colloidale anidra
Ipromellosa
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione in blister in PVC/PVDC/alluminio

Confezioni:

6, 7, 8, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 e 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

AIC n. 041484015 - " 250 MG COMPRESSE " 6 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484027 - " 250 MG COMPRESSE " 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484039 - " 250 MG COMPRESSE " 8 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484041 - " 250 MG COMPRESSE " 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484054 - " 250 MG COMPRESSE " 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484066 - " 250 MG COMPRESSE " 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484078 - " 250 MG COMPRESSE " 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484080 - " 250 MG COMPRESSE " 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484092 - " 250 MG COMPRESSE " 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484104 - " 250 MG COMPRESSE " 42 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484116 - " 250 MG COMPRESSE " 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484128 - " 250 MG COMPRESSE " 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484130 - " 250 MG COMPRESSE " 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484142 - " 250 MG COMPRESSE " 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484155 - " 250 MG COMPRESSE " 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484167 - " 250 MG COMPRESSE " 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484179 - " 250 MG COMPRESSE " 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484181 - " 250 MG COMPRESSE " 250 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n. 041484193 - " 250 MG COMPRESSE " 500 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/04/2012

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO