FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Terbinafina Viatris 250 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de terbinafina (como 281,3 de hidrocloruro de terbinafina).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Descripción general

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos biconvexos, blancos o casi blancos, redondos, ranurados, con la inscripción “TF/250” en un lado y “G” en el otro.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas de la piel, cuero cabelludo y uñas:
- *Tinea corporis.*
- *Tinea cruris.*
- *Tinea pedis.*
- *Tinea capitis.*
- Onicomicosis.

En el tratamiento de la *Tinea corporis*, *Tinea cruris* y *Tinea pedis*, la vía oral se considerará adecuada dependiendo del lugar, gravedad o extensión de la infección.

Terbinafina por vía oral no es eficaz en pitiriasis versicolor ni en las infecciones cutáneas causadas por *Candida spp*.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos: 250 mg (1 comprimido) una vez al día.

La duración del tratamiento varía en función de la indicación y gravedad de la infección.

Infecciones de la piel
Se recomienda la siguiente duración de tratamiento:
- *Tinea pedis*: 2 - 6 semanas (interdigital, plantar / tipo mocasín)
- *Tinea corporis:* 4 semanas
- *Tinea cruris:* 2 - 4 semanas

Es posible que la remisión completa de los síntomas de la infección no se produzca hasta varias semanas después de la curación micótica.

Infecciones del pelo y del cuero cabelludo
Duración recomendada de tratamiento:
- *Tinea capitis: 4 semanas*

Onicomicosis
Para la mayoría de los pacientes, la duración del tratamiento eficaz es de 6 a 12 semanas.

- *Onicomicosis de las uñas de las manos*

En la mayoría de los casos, seis semanas de terapia son suficientes para las infecciones de las uñas de las manos.

- *Onicomicosis de las uñas de los pies*

En la mayoría de los casos, 12 semanas de terapia son suficientes para las infecciones de las uñas de los pies.

Los pacientes con un escaso crecimiento de la uña pueden requerir tratamientos más largos.

El efecto clínico óptimo se observa varios meses después de la curación micótica y cese del tratamiento. Esto está ligado al período necesario para el crecimiento del tejido sano de la uña.

Pacientes de edad avanzada
No existe evidencia que sugiera que los pacientes de edad avanzada requieran dosis diferentes o experimenten efectos secundarios distintos a los observados en pacientes más jóvenes. Cuando se prescriba terbinafina a este grupo de edad, debe considerarse la posibilidad de disfunción hepática o renal preexistente (ver apartado 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Población pediátrica
La experiencia con terbinafina en niños es limitada y por consiguiente su utilización no puede ser recomendada.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver apartado 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Pacientes con insuficiencia renal
No se ha estudiado suficientemente el uso de terbinafina en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver sección 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y sección 5.2. “Propiedades farmacocinéticas”).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Forma de administración

Vía oral.

Posología

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función hepática

No se recomienda el uso de terbinafina en pacientes con disfunción hepática crónica o activa. Antes de prescribir terbinafina pruebas de valoración de la función hepática. Puede producirse hepatotoxicidad en pacientes con y sin disfunción hepática preexistente, por lo tanto, se recomienda realizar controles periódicos de la función hepática (después de 4-6 semanas de tratamiento). Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con terbinafina en caso de incrementos en los resultados del test de la función hepática. En casos muy raros se ha notificado insuficiencia hepática grave (algunos con un resultado fatal, o que requieren trasplante hepático) en pacientes tratados con comprimidos de terbinafina. En la mayoría de los casos de insuficiencia hepática los pacientes tuvieron condiciones sistémicas subyacentes y no se estableció una asociación causal con la ingesta de comprimidos de terbinafina (ver sección 4.8 “Reacciones adversas”).

Debe advertirse a los pacientes que se les prescribe terbinafina que informen inmediatamente si aparecen signos y síntomas como náuseas inexplicables y persistentes, pérdida de apetito, fatiga, vómitos, dolor abdominal superior derecho, ictericia, coloración oscura de la orina o deposiciones claras. Los pacientes que presenten estos síntomas deberán interrumpir el tratamiento oral con terbinafina y evaluar inmediatamente su función hepática.

Efectos dermatológicos

Se han notificado casos muy raros de reacciones graves de la piel (p.ej. síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) en pacientes tratados con terbinafina. Si se produce erupción cutánea progresiva, debe interrumpirse el tratamiento con terbinafina.

La terbinafina se debe utilizar con precaución en pacientes con psoriasis o con lupus eritematoso prexistente, ya que en la experiencia post-comercialización se han notificado casos de precipitación y exacerbación de la psoriasis y de lupus eritematoso sistémico y cutáneo.

Efectos hematológicos

Se han notificado casos muy raros de trastornos en sangre (neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia) en pacientes tratados con comprimidos de terbinafina. La etiología de las enfermedades en sangre que se producen en pacientes tratados con comprimidos de terbinafina debe ser evaluada y se debe considerar la posibilidad de un posible cambio en el régimen de medicamentos, incluyendo la interrupción del tratamiento con los comprimidos de terbinafina.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se han notificado casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), algunos de ellos mortales, con terbinafina. La PTT se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática y puede asociarse a síntomas neurológicos, disfunción renal o fiebre. Si se sospecha la presencia de PTT, [medicamento] debe interrumpirse inmediatamente para realizar las pruebas diagnósticas y comenzar el tratamiento de la PTT. Si se confirma la PTT, se debe suspender la administración de terbinafina.

Función renal

El uso de terbinafina no se ha estudiado suficientemente en pacientes con función renal alterada (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min. o creatinina sérica superior a 300 micromoles/l) por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección 5.2 "Propiedades farmacocinéticas").

Interacciones con otros medicamentos

Los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la enzima CYP2D6. Por consiguiente, los pacientes que reciban concomitantemente fármacos metabolizados principalmente por esta enzima (p. ej. ciertos productos de las siguientes clases de fármacos, antidepresivos tricíclicos (ADTs), β-bloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), antiarrítmicos (incluyendo las clases 1A, 1B y 1C) e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) tipo B), deberán ser estrechamente vigilados por su médico en el caso de que el fármaco coadministrado tenga un estrecho margen terapéutico (ver apartado 4.5. "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Otros

Se han notificado cambios en el cristalino y retina tras el uso de terbinafina en ensayos controlados. Se desconoce la repercusión clínica de estos cambios.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre la terbinafina

El aclaramiento plasmático de la terbinafina puede ser acelerado por aquellos fármacos que inducen el metabolismo y puede ser inhibido por fármacos que inhiban el citocromo P-450. Cuando sea necesaria la administración concomitante de estos fármacos, la dosis de terbinafina deberá ajustarse consecuentemente.

Los siguientes medicamentos pueden incrementar el efecto o la concentración plasmática de terbinafina:

La cimetidina disminuyó el aclaramiento de terbinafina en un 33%.
El fluconazol aumentó la Cmax y el AUC de la terbinafina en un 52% y 69% respectivamente, debido a la inhibición de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4. Un incremento similar puede ocurrir cuando se administra concomitantemente terbinafina con otros fármacos que inhiben la CYP2C9 y CYP3A4, tales como el ketoconazol y la amiodarona.

Los siguientes medicamentos pueden disminuir el efecto o la concentración plasmática de terbinafina:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La rifampicina incrementó el aclaramiento de terbinafina en un 100%.

Efecto de la terbinafina sobre otros medicamentos

En base a los estudios realizados *in vitro* y en voluntarios sanos, la terbinafina parece tener un potencial insignificante para inhibir o inducir el aclaramiento de los fármacos que son metabolizados vía el sistema del citocromo P450 (p.ej. terfenadina, triazolam, tolbutamida o anticonceptivos orales), a excepción de aquellos metabolizados por la enzima CYP2D6 (ver más adelante).

La terbinafina no interfiere con el aclaramiento de antipirina o digoxina.

No se observó efecto de la terbinafina sobre la farmacocinética del fluconazol. Además, no hubo interacción clínicamente relevante entre terbinafina y las medicaciones concomitantes potenciales, cotrimoxazol (trimetoprim y sulfametoxazol), zidovudina o teofilina.

Se han notificado algunos casos de alteraciones menstruales en pacientes que toman terbinafina concomitantemente con anticonceptivos orales, aunque la incidencia de estas alteraciones no se diferencia de la observada en pacientes que toman anticonceptivos orales solos.

La terbinafina puede incrementar el efecto o la concentración plasmática de los siguientes medicamentos:

Cafeína

La terbinafina disminuyó el aclaramiento de la cafeína administrada por vía intravenosa en un 19%.

Compuestos metabolizados predominantemente por la enzima CYP2D6

Estudios realizados *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la enzima CYP2D6. Este hallazgo puede ser de relevancia clínica para los compuestos metabolizados predominantemente por esta enzima (p. ej. ciertos productos de las siguientes clases de fármacos, antidepresivos tricíclicos (ADTs), β-bloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), antiarrítmicos (incluyendo las clases 1A, 1B y 1C) e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) tipo B), especialmente si estos tienen un estrecho margen terapéutico (ver apartado 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

La terbinafina disminuyó el aclaramiento de la desipramina en un 82% (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

La terbinafina puede disminuir el efecto o la concentración plasmática de los siguientes medicamentos:

La terbinafina incrementó el aclaramiento de la ciclosporina en un 15%.

Población pediátrica

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Resumen de los riesgos
No existen ensayos clínicos adecuados o bien controlados que utilicen terbinafina en mujeres embarazadas. En un estudio observacional de cohortes basado en registros, no hubo un aumento en el riesgo de malformaciones mayores o aborto espontáneo en embarazos expuestos a terbinafina oral en comparación

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

con aquellos que no estuvieron expuestos a terbinafina oral (ver sección ″Datos en seres humanos″).
En casos necesarios, se puede considerar el uso de terbinafina comprimidos durante el embarazo.

Datos en seres humanos
Se llevó a cabo un estudio de cohorte observacional basado en registros a nivel nacional en Dinamarca desde el 1 de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre de 2016 en una cohorte de 1.650.649 embarazos. Los embarazos se emparejaron según las puntuaciones de propensión comparando los embarazos expuestos a la terbinafina oral frente a los no expuestos a la terbinafina oral en una proporción de 1:10 para evaluar el riesgo de malformaciones importantes (522 frente a 5220) y abortos espontáneos (891 frente a 8910).
La razón de probabilidad de prevalencia para el riesgo de malformaciones importantes fue de 1,01 (IC del 95 %, 0,63-1,62) para embarazos expuestos versus no expuestos a terbinafina oral. El cociente de riesgos instantáneos para el riesgo de aborto espontáneo fue de 1,06 (IC del 95 %, 0,86-1,32) para la misma comparación. No se identificó un mayor riesgo de malformaciones importantes o aborto espontáneo entre los embarazos expuestos a la terbinafina oral.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia
Resumen de los riesgos
Terbinafina se transfiere a la leche materna. No hay datos sobre los efectos de terbinafina en el niño lactante o en la producción de leche. La proporción máxima de terbinafina en la leche y el plasma es de 7:1, y se espera que la cantidad máxima de terbinafina ingerida por el lactante sea del 16% de la dosis administrada a la madre lactante. La concentración más alta de terbinafina en la leche materna se observó dentro de las 6 horas posteriores a la administración y, posteriormente, la concentración de terbinafina disminuyó aproximadamente un 70% en el período de tiempo de 6 a 12 horas posterior a la administración. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de terbinafina de la madre y cualquier efecto adverso potencial de terbinafina comprimidos en el lactante.
Fertilidad

No hay datos que sugieran ninguna recomendación especial para las mujeres en edad fértil. No existe ninguna información relevante de la experiencia en humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos adversos (ver sección 5.3).

Embarazo

Lactancia

Fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de terbinafina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. Los pacientes que experimenten mareos como reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas son, generalmente, leves o moderadas y transitorias. Se han observado las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos o tras su comercialización.

Las reacciones adversas se describen de acuerdo con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles). Tabla 1.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Anemia.
Muy raras	Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia y pancitopenia.
No conocida	Púrpura trombocitopénica trombótica.
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones anafilactoides (incluyendo angioedema), lupus eritematoso sistémico y cutáneo.
Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas, enfermedad del suero.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea.
Frecuentes:	Hipogeusia*, ageusia*, mareo
Poco frecuentes:	Parestesia e hipoestesia.
Frecuencia no conocida:	Anosmia incluyendo anosmia permanente, hiposmia.
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Alteración visual
Frecuencia no conocida:	Visión borrosa, disminución de la agudeza visual.
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes:	Tinnitus.
Frecuencia no conocida	Hipoacusia, problemas de audición.
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida:	Vasculitis.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Distensión abdominal, pérdida de apetito, dispepsia, náuseas, dolor abdominal, diarrea.
Frecuencia no conocida:	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Insuficiencia hepática, hepatitis, ictericia, colestasis, aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Reacciones alérgicas cutáneas leves (erupción, urticaria).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Poco frecuentes:	Reacción de fotosensibilidad
Muy raras:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa generalizada aguda, erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa, dermatitis bullosa.
	Erupciones psoriasiformes o exacerbación de la psoriasis.
	Alopecia.
Frecuencia no conocida:	Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.
Trastornos del metabolismo y nutrición	
Muy frecuentes:	Disminución del apetito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Reacciones musculoesqueléticas (artralgia, mialgia).
Frecuencia no conocida	Rabdomiólisis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Fatiga
Poco frecuentes:	Pirexia
Frecuencia no conocida:	Enfermedad pseudogripal.
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes:	Pérdida de peso**
Frecuencia no conocida	Aumento de creatina fosfoquinasa en la sangre.

* Hipogeusia, incluyendo ageusia, por lo general se recuperan en varias semanas después de la interrupción del tratamiento. Han sido notificados casos aislados de hipogeusia prolongada.

** Pérdida de peso secundaria a hipogeusia.

Si aparece una erupción cutánea progresiva, deberá interrumpirse el tratamiento con terbinafina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

Población pediátrica

4.9. Sobredosis

Se han notificado algunos casos de sobredosis (después de la ingesta de hasta 5 g) produciéndose cefalea, náuseas, dolor epigástrico y sensación de inestabilidad.

El tratamiento recomendado para la sobredosis consiste en eliminar el fármaco principalmente por administración de carbón activado y, en caso necesario, proporcionar un tratamiento de apoyo adecuado.

Población pediátrica

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antifúngicos para uso sistémico
Código ATC: D01B A02

Mecanismo de acción

La terbinafina es una alilamina que presenta un amplio espectro de actividad frente a agentes patógenos fúngicos de la piel, pelo y uñas, incluidos dermatofitos tales como *Trichophyton* (p. ej. *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum*), *Microsporum* (p. ej. *M. canis*) *y Epidermophyton floccosum*. A concentraciones bajas, la terbinafina es fungicida frente a dermatofitos, mohos y algunos hongos dimórficos. La actividad frente a levaduras es fungicida (p. ej. *Pityrosporum orbiculare* o *Malassezia furfur*) o fungistática, según las especies.

La terbinafina interfiere de modo específico en el primer paso de la biosíntesis del esterol fúngico. Esto conduce a una deficiencia en ergosterol y a una acumulación intracelular de escualeno, lo que produce la muerte celular del hongo. La terbinafina actúa por inhibición de la escualeno epoxidasa en la membrana celular del hongo. La enzima escualeno epoxidasa no está unida al sistema del citocromo P450.

Efectos farmacodinámicos

Cuando se administra por vía oral, la terbinafina se acumula en la piel, el cabello y las uñas a niveles asociados con la actividad fungicida.

Eficacia clínica y seguridad

Onicomicosis

La eficacia de terbinafina en el tratamiento de la onicomicosis se muestra mediante la respuesta de los pacientes con infecciones en las uñas de los pies y/o en las uñas de las manos que participaron en tres ensayos clínicos controlados con placebo llevados a cabo en EEUU/Canadá (SFD301, SF5 y SF1508).

Los resultados del primer ensayo en infección en las uñas de los pies, evaluado en la semana 48 (12 semanas de tratamiento con 36 semanas de seguimiento tras la finalización del tratamiento), demostraron curación micológica, definida como la aparición simultánea del test KOH negativo y un cultivo negativo, en el 70% de los pacientes. El 59% de los pacientes mostró eficacia en el tratamiento (curación micológica y 0% de afectación de la uña o bien crecimiento >5mm de una nueva uña sin afectación); el 38% de los pacientes demostró curación micológica junto con curación clínica (0% de afectación de la uña).

En un segundo ensayo de onicomicosis dermatofítica en infección en las uñas de los pies, en el cual también se cultivaron no dermatofitos, se demostró una eficacia similar frente a dermatofitos. No se ha establecido el papel patogénico de los no dermatofitos cultivados en presencia de onicomicosis dermatofítica. Se desconoce la significación clínica de esta asociación.

Los resultados del ensayo en infección en las uñas de las manos, evaluado en la semana 24 (6 semanas de tratamiento con 18 semanas de seguimiento tras la finalización del tratamiento), demostraron curación micológica en el 79% de los pacientes, eficacia en el tratamiento en el 75% de los pacientes y curación micológica junto con curación clínica en el 59% de los pacientes.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El tiempo medio hasta el éxito del tratamiento para la onicomicosis fue de aproximadamente 10 meses para el primer ensayo en las uñas de los pies y de 4 meses para el ensayo en las uñas de las manos. En el primer ensayo en infección en las uñas de los pies, la tasa de recidiva clínica fue de aproximadamente el 15%, para pacientes evaluados como mínimo seis meses después de obtener la curación clínica y como mínimo un año tras finalizar el tratamiento con terbinafina.

Mecanismo de acción

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, terbinafina se absorbe bien (>70%) y su biodisponibilidad absoluta, tras el metabolismo de primer paso, es del 50% aproximadamente.

Una dosis oral única de 250 mg de terbinafina produjo concentraciones plasmáticas máximas medias de 1,3 microgramos/ml durante las 1,5 horas siguientes a la administración. La concentración máxima de terbinafina en estado estacionario (el 70% del estado estacionario se alcanza en 28 días aproximadamente), en comparación con una dosis única, fue de media un 25% más elevada y el AUC plasmática se incrementó en un factor de 2,3.

Distribución

Terbinafina tiene una unión a proteínas plasmáticas del 99%. Se distribuye ampliamente a los tejidos y se acumula en el estrato córneo lipofílico. Terbinafina también se escreta en el sebo logrando así altas concentraciones en los folículos pilosos, el cabello y la piel rica en sebo. Terbinafina se distribuye en la placa de la uña durante las primeras semanas de haberse iniciado la terapia.

Biotransformación

Terbinafina se metaboliza rápida y extensamente por un mínimo de 7 isoenzimas CYP, con una mayor contribución por parte de 2C9, 1A2, 3A4, 2C8 y 2C19. La biotransformación produce metabolitos sin actividad antifúngica.

Eliminación

Los metabolitos se excretan fundamentalmente con la orina. A partir del aumento del AUC plasmático en estado estacionario se calculó una vida media efectiva de unas 30 horas aproximadamente. La administración de dosis múltiples seguido de un muestreo sanguíneo extendido, reveló una eliminación

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

trifásica con una vida media de eliminación terminal de 16,5 días aproximadamente. No se han observado cambios relacionados con la edad en la farmacocinética, pero el porcentaje de eliminación puede disminuir en pacientes con función renal o hepática alterada, produciéndose niveles sanguíneos de terbinafina más elevados.

Farmacocinética en situaciones especiales

Estudios de farmacocinética de dosis única en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) o con disfunción hepática preexistente han mostrado que el aclaramiento de terbinafina puede reducirse en un 50% aproximadamente.

Absorción

Distribución

Metabolismo o Biotransformación

Eliminación

Linealidad/ No linealidad

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas
En estudios en monos se observaron irregularidades refráctiles en la retina a dosis elevadas (150-300 mg/kg/día) de terbinafina con un nivel de efecto no tóxico de 50 mg/kg/día. Estas irregularidades se asociaron con la presencia de un metabolito de terbinafina en el tejido ocular y desaparecieron al interrumpir el tratamiento. No se asociaron con cambios histológicos.

Genotoxicidad
Terbinafina demostró no ser genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo* .

Carcinogenicidad
En un estudio de carcinogénesis de dos años en ratas, a la dosis de 69 mg/kg/día (2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) basada en AUC), se observó un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en machos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

En estudios de reproducción en animales, la terbinafina no causó malformaciones u otro tipo de daño a los fetos cuando se administró a conejos y ratas durante el periodo de organogénesis a dosis orales de hasta 12 y 23 veces la DMRH, respectivamente, basado en el área de la superficie corporal. Estudios en ratas a dosis de hasta 12 veces la DMRH no revelaron efectos adversos en la fertilidad u otros parámetros de la reproducción.

Estudios en animales jóvenes

Un estudio oral de 8 semanas en ratas jóvenes proporcionó un nivel de efecto no tóxico cercano a 100 mg/kg/día, observándose un incremento en el peso del hígado en ratas hembras.

En un estudio oral de 52 semanas realizado en perros (con edades comprendidas entre 9 y 10 semanas), se observaron signos de alteración en el SNC (incluyendo episodios aislados de convulsiones) a dosis de 100 mg/kg/día (correspondiente a valores de AUC de aproximadamente 13 veces (machos) y 6 veces (hembras), respecto a los obtenidos en niños a la DMRH).

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Talco
Estearato de magnesio
Povidona
Sílice coloidal anhidra

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases con 14 y 28 comprimidos ranurados en blísteres de aluminio / PVC transparentes.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Pharmaceuticals, S.L.
C/ General Aranaz, 86
28027 - Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68131

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29/noviembre/2006
Fecha de la última renovación: 30/noviembre/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2026

DOSIMETRÍA

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS