FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Terbinafina pensa 250 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El principio activo es terbinafina (DCI) hidrocloruro.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son oblongos de color blanco y ranurados por las dos caras.
La ranura es sólo para poder fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La terbinafina está indicada 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.

A diferencia de la terbinafina tópica, la terbinafina oral no es eficaz en pitiriasis versicolor ni en las infecciones cutáneas causadas por *Candida*.

4.2. Posología y forma de administración

Dosis recomendada

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

Duración del tratamiento

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:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- *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.

Uso en 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 terbinafinacomprimidos 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”).

Uso en niños

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con función renal alterada (aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min.), deberán reducir la dosis a la mitad, es decir medio comprimido (125 mg) una vez al día (ver apartado 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

No se recomienda el uso de terbinafina en pacientes con disfunción hepática crónica o activa. Antes de prescribir terbinafina comprimidos deberá evaluarse la función hepática basal. Puede producirse hepatotoxicidad en pacientes con y sin disfunción hepática preexistente. Deberá advertirse a los pacientes que se les prescribe terbinafina comprimidos que informen inmediatamente si aparecen síntomas como náuseas inexplicables y persistentes, anorexia, 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 (ver secciones 4.3. "Contraindicaciones" y 4.8. "Reacciones adversas").

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 debería recomendarse su uso en estos pacientes (ver sección 5.2. "Propiedades farmacocinéticas").

Los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la enzima 2D6. 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, β-bloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antiarrítmicos de clase 1C e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) tipo B), deberán ser estrechamente vigilados por su médico en el caso de que el fármaco coadministrado tenga un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.5. "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

La terbinafina se debe utilizar con precaución en pacientes con psoriasis, ya que se ha informado de casos muy raros en que la psoriasis ha empeorado.

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.

Efectos hematológicos

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, terbinafina 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.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

La cimetidina disminuyó el aclaramiento de terbinafina en un 33%.

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

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 2D6 (ver más adelante).

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

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 2D6

Estudios realizados *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la enzima 2D6. 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, β-bloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antiarrítmicos de clase IC e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) tipo B), especialmente si éstos tienen un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

La terbinafina disminuyó el aclaramiento de la desipramina en un 82%.

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%.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no han revelado un potencial teratógeno o embriofetotóxico para la terbinafina. Hasta la fecha no se han observado casos de malformaciones en humanos con terbinafina. A pesar de ello, dado que la experiencia clínica en mujeres embarazadas es muy limitada, terbinafina comprimidos deberá utilizarse únicamente cuando esté claramente indicado durante el embarazo.

Lactancia

La terbinafina se excreta en la leche materna y por consiguiente las madres lactantes no deberán ser tratadas con terbinafina comprimidos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El uso de terbinafina no afecta a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos secundarios son generalmente leves o moderados y transitorios. 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), incluyendo casos aislados. Tabla 1

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia
No conocida	Púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones anafilactoides (incluyendo angioedema), lupus eritematoso sistémico y cutáneo
Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos	
Frecuentes	Cefalea.
Poco frecuentes	Alteraciones del gusto, incluyendo pérdida del mismo, el cual se recupera generalmente a las pocas semanas de la interrupción del tratamiento. Se han observado casos aislados de alteración mantenida del gusto. En casos graves y de forma muy rara se ha observado disminución de la ingesta de alimentos que puede conllevar a una pérdida de peso significativa.
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Disfunción hepatobiliar y hepatitis aguda idiosincrásica (principalmente de naturaleza colestática), incluyendo casos muy raros de insuficiencia hepática grave (algunos con un desenlace fatal o bien con la necesidad de un trasplante hepático). En la mayoría de los casos de insuficiencia hepática, los pacientes presentaron condiciones sistémicas subyacentes graves y no se estableció una asociación causal con la ingesta de terbinafina comprimidos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Trastornos gastrointestinales (plenitud, pérdida de apetito, dispepsia, náuseas, dolor abdominal leve, diarrea).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Reacciones alérgicas cutáneas leves (erupción, urticaria)
Muy raras	Reacciones cutáneas graves (p.ej. síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa generalizada aguda). Erupciones psoriasiformes o exacerbación de la psoriasis. Pérdida de cabello, si bien no se ha podido establecer una relación causal con el producto.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Reacciones musculoesqueléticas (artralgia, mialgia).
Trastornos generales	
Muy raras	Astenia intensa.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: http://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Cuando se administra por vía oral, el fármaco se concentra en la piel, pelo y uñas a niveles asociados con actividad fungicida.

Una dosis oral única de 250 mg de terbinafina produce concentraciones plasmáticas máximas de 0,97 microgramos/ml durante las 2 horas siguientes a la administración. La vida media de absorción es de 0,8 horas y la vida media de distribución es de 4,6 horas.

La terbinafina tiene una unión a proteínas plasmáticas del 99%. Difunde rápidamente a través de la dermis y se concentra en el estrato córneo lipofílico. La terbinafina también se excreta en la grasa, alcanzándose de este modo concentraciones elevadas en los folículos pilosos, pelo y pieles ricas en grasa. También existen indicios de que la terbinafina se distribuye en la placa de la uña durante las primeras semanas de haberse iniciado la terapia.

La terbinafina se metaboliza rápida y extensamente por un mínimo de 7 isoenzimas CYP, con una mayor contribución por parte de CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 y CYP2C19.

La biotransformación produce metabolitos sin actividad antifúngica que se excretan fundamentalmente con la orina. La vida media de eliminación es de 17 horas. No existe evidencia de acumulación. No se han observado cambios relacionados con la edad en la farmacocinética pero el porcentaje de eliminación puede

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

disminuir en pacientes con función renal o hepática alterada, produciéndose niveles sanguíneos de terbinafina más elevados.

La biodisponibilidad de terbinafina se ve ligeramente afectada por la comida, pero no lo suficiente como para requerir ajustes en la dosis.

Estudios de farmacocinética de dosis única en pacientes con disfunción hepática preexistente han mostrado que el aclaramiento de terbinafina puede reducirse en un 50% aproximadamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios a largo plazo (hasta 1 año) realizados en ratas y perros no se han observado efectos tóxicos en ninguna de las especies hasta dosis de aproximadamente 100 mg/kg por día. A dosis elevadas administradas por vía oral, el hígado y posiblemente los riñones fueron identificados como órganos diana potenciales.

En un estudio de carcinogenicidad oral de 2 años en ratones, no se atribuyeron efectos neoplásicos o anormales al tratamiento hasta dosis de 130 (machos) y 156 (hembras) mg/kg por día. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, en el nivel de dosis superior de 69 mg/kg/día se observó una incidencia aumentada de tumores hepáticos en los machos. Los cambios, que podrían estar asociados a una proliferación de peroxisomas, han demostrado ser específicos de esta especie ya que no se han observado ni en el estudio de carcinogenicidad en ratones ni en otros estudios efectuados en ratones, perros o monos.

Durante los estudios de dosis elevadas de terbinafina en monos, se observaron irregularidadesrefráctiles en la retina a las dosis más elevadas (el nivel de efecto no tóxico fue 50 mg/kg). 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.

Una batería estándar de pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* no reveló ninguna evidencia de potencial mutagénico o clastogénico del fármaco.

En los estudios realizados en ratas o conejos, no se observaron reacciones adversas sobre la fertilidad ni sobre los parámetros de reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearato de magnesio
Hipromelosa
Sílice coloidal anhidra
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) de patata
Celulosa microcristalina

6.2. Incompatibilidades

Ninguna.

6.3. Periodo de validez

3 años.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Towa Pharmaceutical, S.A.
C/ de Sant Martí, 75-97
08107 Martorelles (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.684

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

Marzo 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2008

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios