

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Terbinafina Combix 250 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de terbinafina (como 281,25 mg de hidrocloreuro de terbinafina)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco a blanquecino, biconvexos, redondos, ranurados en una cara y lisos en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de infecciones fúngicas de la piel causadas por dermatofitos sensibles a la terbinafina (ver sección 5.1), como, *Tinea corporis*, *Tinea cruris* y *Tinea pedis*, cuando la terapia oral se considere adecuada dependiendo del lugar, gravedad o extensión de la infección, y *Tinea capitis*.

Tratamiento de la onicomycosis causada por dermatofitos sensibles a la terbinafina.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos

4.2. Posología y forma de administración

Adultos

250 mg una vez al día, la duración del tratamiento variará en función de la indicación y gravedad de la infección.

Tiñas de la piel

- *Tinea pedis* (interdigital, plantar/tipo mocasín): 2-6 semanas
- *Tinea corporis*: 2-4 semanas
- *Tinea cruris*: 2-4 semanas

Tiñas del cuero cabelludo

- *Tinea capitis*: 4 semanas

Onicomycosis

La duración del tratamiento es generalmente de 6 semanas a 3 meses. Suele ser suficiente un tratamiento de 6 semanas para la onicomycosis de las uñas de los dedos de las manos. Normalmente 12 semanas de terapia son suficientes para las infecciones de las uñas de los pies, aunque algunos pacientes con un escaso crecimiento de la uña pueden requerir tratamientos más largos (6 meses o más). La resolución completa de los signos y síntomas de infección puede no producirse hasta varios meses después la finalización del tratamiento. Esto se corresponde al tiempo necesario para el crecimiento de las uñas sanas.

La remisión completa de los síntomas de infección puede no producirse hasta varias semanas después de

la curación micológica.

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. Debe considerarse la posibilidad de disfunción hepática o renal en este grupo de edad (ver sección 4.4.).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con función renal alterada (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min o creatinina sérica de más e 300 :moles/l), deberán reducir la dosis a la mitad.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de terbinafina en pacientes con enfermedad crónica o activa del hígado. En el caso de que en la evaluación beneficio-riesgo el beneficio supere a los riesgos, deberá iniciarse una dosis más baja en caso de insuficiencia hepática. El aclaramiento de terbinafina puede estar reducido en pacientes con enfermedad hepática preexistente leve o grave (ver secciones 4.4 y 5.2.).

Forma de administración

El comprimido debe tragarse entero con agua, con o sin alimento.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la terbinafina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)..
- Insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha estudiado el uso terapéutico de terbinafina en pacientes con hepatopatía crónica o activa y no está recomendado (ver sección 4.2). Los estudios de farmacocinética de dosis únicas en pacientes con hepatopatía pre-existente han mostrado que el aclaramiento de terbinafina puede estar reducido en aproximadamente un 50%. Cuando el beneficio supere los riesgos, el tratamiento inicial será con una dosis menor a la habitual en el caso de insuficiencia hepática.

Rara vez se han notificado casos de colestasia y hepatitis, que normalmente se producen en los dos meses siguientes al comienzo del tratamiento. Muy rara vez terbinafina puede provocar insuficiencia hepática en pacientes con o sin hepatopatía pre-existente, que puede llevar a un trasplante hepático o la muerte (hepatotoxicidad). Se recomienda medir los niveles de transaminasa sérica antes de comenzar el tratamiento, ya que puede ser indicador de una hepatopatía aguda o pre-existente. Si un paciente presenta signos o síntomas que indiquen una alternación de la función hepática como prurito, náuseas persistentes, anorexia o cansancio, ictericia, vómitos, fatiga, dolor abdominal u oscurecimiento de la orina o heces pálidas, se verificará el origen hepático y se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con terbinafina.

La terbinafina se usará con precaución en pacientes con psoriasis, ya que se han notificado muy raros casos de psoriasis.

La terbinafina se usará con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina $\geq 30 < 50$ ml/min o creatinina sérica $> 300 \mu\text{mol/l}$) deberán recibir la mitad de la dosis normal.

Puede producirse muy raramente agranulocitosis y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con terbinafina oral (ver sección 4.8). Los pacientes deberán interrumpir inmediatamente el tratamiento y acudir a un médico si presenta los síntomas siguientes: fiebre elevada, dolor de garganta u otras infecciones, prurito, trastornos cutáneos diseminados o trastornos cutáneos que afecten a la mucosa (ver sección 4.8).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El aclaramiento plasmático de la terbinafina puede ser acelerado por aquellos fármacos que inducen el metabolismo (tal como rifampicina) y puede ser inhibido por fármacos que inhiban el citocromo P-450 (tal

como la cimetidina). Cuando sea necesaria la administración concomitante de estos fármacos, la dosis de terbinafina deberá ajustarse consecuentemente.

Los estudios *in vitro* muestran que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la enzima CYP2D6. Este hallazgo *in vitro* puede ser de relevancia clínica para pacientes que reciban concomitantemente fármacos metabolizados por esta enzima, tales como antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, agentes antiarrítmicos (p.ej.: flecainida, propafenona) e inhibidores de la monoaminosidasa (MAOS) tipo B. Estos pacientes deberán ser estrechamente vigilados. La terbinafina *in vitro* ha mostrado ser metabolizada por al menos siete isoenzimas CYP, principalmente por los isoenzimas CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 y CYP2C19.

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 P-450 (p.ej. ciclosporina, tolbutamida, terfenadina, triazolam o anticonceptivos orales). Sin embargo, se han descrito algunos casos de alteraciones menstruales (sangrado entre ciclos y ciclo irregular) en pacientes que tomaban terbinafina concomitantemente con anticonceptivos orales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios de toxicidad fetal y fertilidad en animales no sugieren efectos adversos.

No hay datos adecuados acerca del uso de terbinafina en mujeres embarazadas. Por tanto, la terbinafina no debe darse durante el embarazo.

Lactancia

La terbinafina se excreta en la leche materna y por consiguiente las madres lactantes no deberán ser tratadas con terbinafina mientras estén en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La terbinafina carece o tiene influencia mínima en la capacidad de conducir o usar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan por frecuencia:

- Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raros: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raros: ($< 1/10.000$)
- No conocidas (no pueden calcularse con los datos disponibles).

Se han observado las siguientes reacciones adversas:

Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa al medicamento	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis, neutropenia, trombocitopenia	Muy raros
	Pancitopenia	Muy raros
Trastornos del sistema inmunológico	Incidencia de reacciones alérgicas (como anafilaxia)	Raros
	Manifestación o agravamiento del lupus eritematoso cutáneo o sistémico	Muy raros
Trastornos del metabolismo y	Anorexia (pérdida del apetito)	Frecuentes

de la nutrición		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, depresión	Muy raros
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Mareo, hipoestesia, parestesia	Raros
	Vértigo	Muy raros
Trastornos gastrointestinales	Sensación de plenitud, dolor abdominal leve, diarrea, dispepsia, náuseas	Frecuentes
	Ageusia o disgeusia (más de 65 años de edad y poca masa corporal son factores de riesgo) normalmente reversibles en unas pocas semanas o meses después de terminar el tratamiento	Poco frecuentes
	Se han comunicado muy raros casos de alteraciones del gusto, que algunas veces llevan a reducir la ingesta de alimentos y una pérdida de peso importante	Muy raros
Trastornos hepatobiliares	Alteración de la función hepatobiliar, especialmente colestasia, y en raros casos insuficiencia hepática, que en algunos casos ha llevado a trasplante hepático o la muerte (ver sección 4.4)	Raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, urticaria	Muy frecuentes
	Se han comunicado reacciones cutáneas graves (p.ej., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, fotosensibilidad y edema angioneurótico). Si aparece una erupción cutánea progresiva, se interrumpirá el tratamiento. Erupciones de tipo psoriásico o agravamiento de la psoriasis. Pérdida de pelo, aunque no se ha establecido la relación causal.	Muy raros
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia y mialgia Pueden producirse como parte de una reacción de hipersensibilidad junto con reacciones alérgicas de la piel	Muy frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos menstruales, hemorragia intermenstrual	Muy raros
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, malestar general	Raros
Exploraciones complementarias	Aumento de los niveles de enzimas hepáticas (ver sección 4.4)	Frecuentes

4.9. Sobredosis

Se han notificado algunos casos de sobredosis (después de la ingesta de hasta 5 g).

Síntomas:

Cefalea, náuseas, dolor epigástrico y sensación de inestabilidad.

Tratamiento:

El tratamiento recomendado para la sobredosis consiste en eliminar el fármaco principalmente por administración de carbón activado y proporcionar tratamiento de apoyo sintomático, si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Dermatológico; antifúngicos para uso sistémico

Código ATC: D01B A02

La terbinafina es una alilamina que presenta un amplio espectro de actividad antifúngica. A concentraciones bajas terbinafina es fungicida frente a dermatofitos, mohos y ciertos hongos dimórficos. Su actividad frente a levaduras es fungicida o fungistática dependiendo de la especie.

La terbinafina interfiere selectivamente en la biosíntesis de los esteroides fúngicos en un estadio muy temprano mediante la inhibición de la enzima escualeno epoxidasa. Esto da lugar a una deficiencia de ergosterol y a una acumulación intracelular de escualeno en la membrana celular fúngica. Tanto la deficiencia de ergosterol como la acumulación de escualeno son las responsables de la muerte de la célula fúngica.

Cuando se administra por vía oral, el principio activo se concentra en piel, el pelo y las uñas a unos niveles asociados con la actividad fungicida. Entre 15-20 días después de la suspensión del tratamiento todavía son evidentes concentraciones medibles del principio activo.

La terbinafina se utiliza para el tratamiento de infecciones fúngicas de la piel, del cuero cabelludo y las uñas causadas por los siguientes hongos: *Trichophyton* (p.ej. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* y *Epidermophyton floccosum*. En la siguiente tabla se recogen los rangos de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) frente a los dermatofitos.

Organismo	Rango de CMI (µg/ml)
<i>Trichophyton rubrum</i>	0,001-0,15
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,0001-0,05
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0,001-0,006
<i>Trichophyton violaceum</i>	0,001-0,1
<i>Microsporum canis</i>	0,0001-0,1
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,001-0,05

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 fuerte unión a proteínas plasmáticas del 99%. Se 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 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 en plasma.

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.

La biodisponibilidad es de alrededor del 80 % y se ve ligeramente afectada por la comida, pero no lo suficiente como para requerir ajustes en la dosis.

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 señalados 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 de duración en ratones, no se detectaron efectos neoplásicos u otros efectos anormales atribuibles al tratamiento, hasta dosis de 130 (machos) y 156 (hembras) mg/kg por día. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años por vía oral en ratas, en el nivel de dosis superior de 69 mg/kg/día se observó un incremento de la incidencia 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 en el estudio de carcinogenicidad en ratones, perros o monos.

Durante los estudios de dosis elevadas de terbinafina en monos, se observaron irregularidades refráctiles 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 para la reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460i)
Carboximetilalmidón de sodio de patata (tipo A)
Sílice coloidal anhidra
Hipromelosa (E464)
Estearato de magnesio.

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

Terbinafina Combix 250 mg comprimidos se acondiciona en blisters de PVDC-PVC/Aluminio y se presenta en envases de 14 y 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/Badajoz, 2. Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75372

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

Febrero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO