

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Terbinafina Aurovitas 250 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos sin recubrir de color blanco a casi blanco, redondos (11,0 mm de diámetro), biconvexos, biselados, ranurados, con la marca “D” en una cara y “74” 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 terbinafina, como *Tinea corporis*, *Tinea cruris* y *Tinea pedis*, cuando se considere que el tratamiento oral es adecuado debido al lugar, gravedad o extensión de la infección.

Tratamiento de la onicomicosis causada por dermatofitos sensibles a terbinafina.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el adecuado uso y prescripción de antifúngicos.

A diferencia de las formas tópicas de terbinafina, terbinafina por vía oral no es eficaz en pitiriasis versicolor (también conocida como *Tinea versicolor*).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

250 mg una vez al día; sin embargo, la duración del tratamiento variará según la indicación y la gravedad de la infección.

Infecciones de la piel:

Duración del tratamiento:

Las posibles duraciones de los tratamientos son:

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

- *Tinea corporis*: 2-4 semanas
- *Tinea cruris*: 2-4 semanas

La resolución completa de los signos y síntomas de infección puede no producirse hasta varias semanas después de la curación micótica.

Onicomycosis:

La duración del tratamiento es generalmente de 6 semanas a 3 meses. El tratamiento de 6 semanas para la onicomycosis de las uñas de los dedos de la mano suele ser suficiente. Para la onicomycosis de las uñas de los pies normalmente es suficiente un tratamiento de 12 semanas, aunque algunos pacientes con un escaso crecimiento de la uña pueden requerir un tratamiento más largo (6 meses o más). La resolución completa de los signos y síntomas de infección puede no producirse hasta varios meses después de la finalización del tratamiento. Esto corresponde al tiempo necesario para el crecimiento de la uña sana.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Hay poca experiencia con el uso de terbinafina oral en niños y adolescentes y, por tanto, no se recomienda su uso.

Información adicional en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El uso de terbinafina en comprimidos está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o crónica y en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 “Contraindicaciones” y 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

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

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a terbinafina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Enfermedad hepática crónica o activa.

Insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones cutáneas y de las membranas mucosas por *Candida*, pitiriasis versicolor

Terbinafina administrada por vía oral no es o es insuficientemente activa contra las infecciones cutáneas causadas por *Candida* spp. o *Pityrosporon ovale* (pitiriasis versicolor), ni en caso de infecciones de las mucosas debidas a *Candida* spp. (incluyendo la candidiasis vaginal).

Función hepática

El uso de terbinafina en comprimidos está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o crónica y en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3 “Contraindicaciones”). Antes de prescribir terbinafina en comprimidos se deben realizar pruebas de valoración de la función hepática, ya que puede producirse hepatotoxicidad en pacientes con y sin enfermedad hepática preexistente. Por lo tanto, se recomienda realizar controles periódicos (tras 4-6 semanas de tratamiento) de la función hepática. En caso de incremento en los resultados de la prueba de la función hepática, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con terbinafina. Se han notificado casos muy raros de insuficiencia hepática grave (alguno con desenlace mortal o requiriendo trasplante hepático) en pacientes tratados con terbinafina en comprimidos. En la mayoría de los casos de insuficiencia hepática, los pacientes presentaban enfermedades sistémicas subyacentes graves y no se estableció una asociación causal con el consumo de terbinafina en comprimidos (ver secciones 4.3 y 4.8). Se debe advertir a los pacientes a los que se les prescribe terbinafina en comprimidos que notifiquen inmediatamente la aparición de cualquier signo y síntoma de náuseas inexplicables y persistentes, pérdida de apetito, fatiga, vómitos, dolor abdominal superior derecho, o ictericia, coloración oscura de la orina o deposiciones claras. Los pacientes que presenten estos síntomas deben interrumpir el tratamiento oral con terbinafina y se debe evaluar inmediatamente su función hepática.

Los pacientes en tratamiento con terbinafina que presenten fiebre alta o dolor de garganta deben ser examinados con respecto a posibles reacciones hematológicas.

Función renal

El uso de terbinafina en comprimidos no se ha estudiado suficientemente en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 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).

Efectos dermatológicos

Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)) en pacientes tratados con terbinafina en comprimidos. Si se produce erupción cutánea progresiva, se debe interrumpir el tratamiento con terbinafina en comprimidos.

Psoriasis o lupus eritematoso

Terbinafina se debe utilizar con precaución en pacientes con psoriasis o con lupus eritematoso preexistentes, ya que en la experiencia postcomercialización se han notificado casos de precipitación y exacerbación de la psoriasis y de lupus eritematoso sistémico y cutáneo.

Efectos hematológicos

Se han descrito casos muy raros de discrasias sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia) en pacientes tratados con terbinafina en comprimidos. Se debe evaluar la etiología de las discrasias sanguíneas que se puedan producir en los pacientes tratados con los comprimidos de terbinafina y considerar la necesidad de un posible cambio en la medicación, incluyendo la interrupción del

tratamiento con terbinafina en comprimidos. Se recomienda controlar el recuento sanguíneo con regularidad.

Comprobar el hemograma en pacientes inmunocomprometidos tratados durante más de 6 semanas.

Interacciones

Los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por el CYP2D6. Los pacientes que reciban tratamiento concomitante con fármacos metabolizados principalmente por el CYP2D6, p. ej., algunos productos de las siguientes clases de fármacos, antidepresivos tricíclicos (ATCs), betabloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), antiarrítmicos (incluyendo las clases 1A, 1B y 1C) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) tipo B, deben ser controlados, especialmente en el caso de que el fármaco coadministrado tenga un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.5).

Otros

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

Excipientes

Sodio

Terbinafina Aurovitas comprimidos contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre terbinafina

El aclaramiento plasmático de terbinafina puede ser acelerado por aquellos fármacos que inducen el metabolismo y puede ser inhibido por fármacos que inhiban el citocromo P450. Cuando sea necesaria la administración concomitante de estos fármacos, puede ser necesario ajustar la dosis de terbinafina comprimidos consecuentemente.

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

Cimetidina disminuyó el aclaramiento de terbinafina en un 33%.

Fluconazol aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de terbinafina en un 52% y un 69% respectivamente, debido a la inhibición de los enzimas CYP2C9 y CYP3A4. Se puede producir un incremento similar en la exposición cuando otros fármacos que inhiben el CYP2C9 y CYP3A4, como ketoconazol y amiodarona, se administran concomitantemente con terbinafina.

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

Rifampicina incrementó el aclaramiento de terbinafina en un 100%.

Efecto de terbinafina sobre otros medicamentos

Terbinafina puede aumentar el efecto o la concentración plasmática de los siguientes medicamentos:

- Terbinafina disminuyó el aclaramiento de la **cafeína** administrada por vía intravenosa en un 19%.
- **Compuestos metabolizados predominantemente por el CYP2D6**

Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que terbinafina inhibe el metabolismo mediado por el CYP2D6.

Este hallazgo puede ser de relevancia clínica para los compuestos metabolizados predominantemente por el

CYP2D6 (p. ej., ciertos productos de las siguientes clases de fármacos, antidepresivos tricíclicos (ADTs), betabloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antiarrítmicos (incluyendo las clases 1A, 1B y 1C) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) tipo B), especialmente si éstos tienen un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.4).

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

En estudios en sujetos sanos caracterizados como metabolizadores rápidos de dextrometorfano (fármaco antitusivo y sustrato probado del CYP2D6), terbinafina incrementó la proporción metabólica dextrometorfano/dextrorfano en orina, en una media de 16 a 97 veces. Por lo tanto, terbinafina puede convertir a metabolizadores rápidos del CYP2D6 al estado metabolizador lento.

Información sobre otros fármacos utilizados concomitantemente con terbinafina que no producen interacciones o éstas son despreciables

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

Terbinafina no interfiere con el aclaramiento de antipirina o digoxina.

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

Se han notificado algunos casos de alteraciones menstruales (como irregularidades en el ciclo, sangrado leve, sangrado intermenstrual, amenorrea) en pacientes que toman terbinafina en comprimidos concomitantemente con **anticonceptivos orales**, aunque la incidencia de estos trastornos no se diferencia de la observada en pacientes que toman anticonceptivos orales solos.

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

- Terbinafina incrementó el aclaramiento de **ciclosporina** en un 15%.

Se han notificado casos raros de cambios en el INR y/o tiempo de protrombina en pacientes tratados concomitantemente con terbinafina y **warfarina**.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios de toxicidad fetal en animales no sugieren ningún efecto adverso. Dado que la experiencia clínica en mujeres embarazadas es muy limitada, terbinafina en comprimidos no se debe utilizar durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con terbinafina oral y los beneficios esperados para la madre sean mayores que los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Terbinafina se excreta en la leche materna; por lo tanto, las mujeres que estén en tratamiento oral con terbinafina no deben dar el pecho.

Fertilidad

No existe información relevante de la experiencia en humanos. Los estudios de fertilidad en ratas no sugieren ningún efecto adverso (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos del tratamiento con terbinafina en comprimidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten mareos como una reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas provenientes de los ensayos clínicos o de la experiencia postcomercialización se listan por el sistema MedDRA de clasificación de órganos. Dentro de cada clase de órgano, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, nombrando las reacciones más frecuentes en primer lugar. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia		Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafilactoide, angioedema, lupus eritematoso sistémico y cutáneo	Reacción anafiláctica, reacción semejante a la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito					
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Ansiedad			Síntomas de depresión secundarios a disgeusia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Hipogeusia**, disgeusia, incluyendo ageusia**, mareo	Parestesia, hipoestesia			Anosmia incluyendo anosmia permanente, hiposmia

Trastornos oculares		Alteración visual				Visión borrosa, disminución de la agudeza visual
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos			Hipoacusia, pérdida de audición
Trastornos vasculares						Vasculitis
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal, dispepsia, náuseas, dolor abdominal, diarrea					Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática, hepatitis, ictericia, colestasis, aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, urticaria		Reacciones de fotosensibilización (p. ej., fotodermatitis, reacción de fotosensibilización alérgica y erupción polimorfa a la luz)		Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa, dermatitis vesicular, Erupciones psoriasiformes o exacerbación de la psoriasis, alopecia	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia					Rabdomiólisis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Pirexia			Enfermedad pseudogripal
Exploraciones complementarias			Pérdida de peso***			Aumento de la creatinfosquinasa en sangre

*Las siguientes reacciones adversas han derivado de la experiencia postcomercialización con terbinafina a través de informes de casos espontáneos y casos publicados en la bibliografía. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño indeterminado, no es posible estimar su frecuencia con fiabilidad, que por lo tanto se categoriza como no conocida.

**Disgeusia, hipogeusia, incluyendo ageusia, que generalmente se recupera a las pocas semanas de la interrupción del tratamiento. Se han notificado casos aislados de hipogeusia prolongada.

***Pérdida de peso secundaria a disgeusia.

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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se han notificado algunos casos de sobredosificación (de hasta 5 g) dando lugar a cefalea, náuseas, dolor en la parte superior del abdomen y mareo. 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 sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Dermatológicos: Antifúngicos para uso sistémico, código ATC: D01BA02.

Mecanismo de acción

Terbinafina interfiere específicamente con la biosíntesis de esteroides fúngicos en una etapa inicial. Esto conduce a una deficiencia de ergosterol y a la acumulación intracelular de escualeno, produciendo la muerte de las células fúngicas. Terbinafina actúa inhibiendo la escualeno epoxidasa en la membrana de las células fúngicas.

Efectos farmacodinámicos

Terbinafina es una alilamina con un amplio espectro de actividad antifúngica. A concentraciones bajas, terbinafina es fungicida frente a dermatofitos, mohos y ciertos hongos dimórficos. La actividad frente a levaduras es fungicida o fungistática, dependiendo de las especies.

Eficacia clínica y seguridad

Cuando se administra por vía oral, el fármaco se concentra en la piel, el pelo y las uñas a niveles asociados con actividad fungicida. Continúa presente 15-20 días después de terminar el tratamiento.

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

Organismo	Intervalo de CMI ($\mu\text{g/ml}$)
<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

Terbinafina muestra poca eficacia frente a muchas levaduras de especies de *Candida*.

Al contrario que el tratamiento tópico con terbinafina, los comprimidos de terbinafina no tienen efecto en el tratamiento de la pitiriasis versicolor (tinea).

La enzima escualeno epoxidasa no está unida al sistema del citocromo P450. Terbinafina no interfiere con el metabolismo de hormonas o de otros medicamentos.

Estudios clínicos

Onicomycosis

La eficacia de los comprimidos de terbinafina en el tratamiento de la onicomycosis se demuestra por la respuesta de pacientes con infecciones en las uñas de los pies y de las manos que participaron en tres ensayos clínicos controlados por placebo de EEUU/Canadá (SFD301, SF5 y SF1508).

Los resultados del primer estudio en uñas del pie, evaluados en la semana 48 (12 semanas de tratamiento con 36 semanas de seguimiento tras la finalización del tratamiento), demostraron la curación micológica, definida como aparición simultánea de KOH negativo y cultivo negativo, en el 70% de los pacientes. El cincuenta y nueve por ciento (59%) de los pacientes experimentaron un tratamiento efectivo (curación micológica más 0% de afectación de las uñas o crecimiento de uñas nuevas no afectadas >5 mm); el 38% de los pacientes mostraron curación micológica más curación clínica (0% de afectación de las uñas).

En un segundo estudio de onicomycosis dermatofítica en uñas del pie, en el que también se cultivaron no dermatofitos, se demostró una eficacia similar frente a los dermatofitos. No se ha establecido el papel patógeno de los no dermatofitos cultivados en presencia de onicomycosis dermatofítica. Se desconoce el significado clínico de esta asociación.

Los resultados del estudio en uñas de la mano, evaluado en la semana 24 (6 semanas de tratamiento con 18 semanas de seguimiento tras la finalización del tratamiento), demostraron la curación micológica en el 79% de los pacientes, un tratamiento efectivo en el 75% de los pacientes y la curación micológica más curación clínica en el 59% de los pacientes.

El tiempo medio para el éxito del tratamiento de la onicomycosis fue de aproximadamente 10 meses para el primer estudio en uñas del pie y de 4 meses para el estudio en uñas de la mano. En el primer estudio en uñas del pie, para los pacientes evaluados al menos seis meses después de lograr la curación clínica y al

menos un año después de completar el tratamiento con terbinafina, la tasa de recaída clínica fue del 15%, aproximadamente.

Infecciones fúngicas de la piel (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*) en las que el tratamiento oral generalmente se considera adecuada debido al lugar, gravedad o extensión de la infección

Tinea corporis, *Tinea cruris*

Tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble-ciegos y controlados, 5OR (estudio de 4 semanas), 6-7OR (estudio de 4 semanas) y 11-21OR (estudio de 6 semanas), evaluaron la eficacia y seguridad de terbinafina en comprimidos en el tratamiento de la tinea corporis y cruris.

Dos estudios doble ciego, controlados por placebo (5OR, 6-7OR) evaluaron la eficacia de 125 mg de terbinafina dos veces al día en pacientes diagnosticados con Tinea corporis/cruris. Los estudios incluyeron un total de 46 pacientes aleatorizados a terbinafina y 49 a placebo. No había diferencias significativas en lo que respecta a los datos demográficos y anamnésticos dentro de los grupos. La eficacia, demostrada por análisis micológicos negativos y una reducción de la sintomatología clínica, se evaluó a las 4 semanas y en la revisión de seguimiento. Como análisis micológicos se utilizaron microscopía directa (presencia de micelio fúngico en la preparación original) y cultivo de micelio a partir de la preparación original (presencia de crecimiento fúngico).

En ambos estudios, se demostró una mínima eficacia en pacientes tratados con placebo en comparación con la eficacia de terbinafina administrada por vía oral al final del tratamiento y durante el seguimiento. En el estudio 5OR, se obtuvo una curación micológica y una reducción de la sintomatología clínica al final del tratamiento en el 64% y 54%, respectivamente, de los pacientes tratados con 125 mg de terbinafina dos veces al día y en el 89% y 62%, respectivamente, en el seguimiento, en comparación con el 0% en los pacientes tratados con placebo.

En el estudio 6-7OR se obtuvo una curación micológica y una reducción de la sintomatología clínica al final del tratamiento en el 97% y 85%, respectivamente, de los pacientes tratados con 125 mg de terbinafina dos veces al día, en comparación con el 29% y el 12%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. En el seguimiento, se obtuvo una curación micológica y una reducción de la sintomatología clínica en el 97% y 91%, respectivamente, de los pacientes tratados con 125 mg de terbinafina dos veces al día, en comparación con el 36% y el 12% de los pacientes tratados con placebo.

El tercer estudio (11-21OR), un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de 6 semanas, comparó la eficacia y la seguridad de 125 mg de terbinafina dos veces al día con las de 250 mg de griseofulvina dos veces al día. En el análisis de eficacia se incluyeron 126 pacientes en cada grupo. Este estudio mostró una alta tasa de curación micológica, una reducción de los signos y síntomas en el grupo tratado con terbinafina y una eficacia general significativamente mejor (93-94%) al final del tratamiento y en el seguimiento de 125 mg de terbinafina dos veces al día en comparación con la eficacia general del 86-87% del comparador.

Tinea pedis

Dos estudios doble ciego, controlados, compararon 125 mg de terbinafina dos veces al día con placebo (39-40OR) y con 250 mg de griseofulvina dos veces al día (20OR) en el tratamiento de Tinea pedis. Ambos estudios reclutaron pacientes con enfermedad crónica recurrente. En el estudio 39-40OR, el 77% de los pacientes con terbinafina informó de curación micológica en el seguimiento, mientras que ninguno de los pacientes tratados con placebo respondieron. En el estudio 20OR, se demostró que terbinafina es altamente eficaz con un 88% de cura en el seguimiento después de un tratamiento de 6 semanas comparado con el 45% de los pacientes con griseofulvina. Estos pacientes notificaron una tasa de curación del 94% cuando se

les evaluó después de 10 meses, en comparación con una eficacia de la griseofulvina del 30% en la misma población de pacientes.

En resumen, 125 mg de terbinafina dos veces al día administrada durante un periodo de 4 a 6 semanas demostró una eficacia estadísticamente superior en comparación con placebo y el medicamento comercializado griseofulvina en el tratamiento de la *Tinea corporis/cruris* y *Tinea pedis* en los estudios de eficacia principales anteriores.

Estudios de eficacia principales – *Tinea corporis/cruris*, *Tinea pedis*

Estudio	Tipo	Medicamento	Nº pacientes evaluables	Abandonos	% Resultados micológicos negativos		Estudios clínicos	
					Final prescripción	Seguimiento	Final prescripción	Seguimiento
5OR	4 semanas doble ciego-placebo	125 mg de terbinafina dos veces al día	13	4	64	89	54	62
		Placebo	15	2	0	0	0	0
6-7OR	4 semanas doble ciego-placebo	125 mg de terbinafina dos veces al día	33	8	97	97	85	91
		Placebo	34	6	29	36	12	12
11-21OR	6 semanas 125 mg dos veces al día doble ciego-Griseofulvina	125 mg de terbinafina dos veces al día	126	13	95	100	93	94
		250 mg de griseofulvina dos veces al día	126	16	88	94	87	86
39-40OR	6 semanas 125 mg dos veces al día doble ciego-placebo	125 mg de terbinafina dos veces al día	23	3	68	77	59	65
		Placebo	18	6	13	0	0	0
20OR	6 semanas 125 mg dos veces al día doble ciego-Griseofulvina	125 mg de terbinafina dos veces al día	16	2	94	100	75	88
		250 mg de griseofulvina dos veces al día	12	6	27	55	27	45

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, terbinafina se absorbe bien (>70%). Una dosis única de 250 mg de terbinafina produjo concentraciones plasmáticas máximas medias de 1,3 microgramos/ml en 1,5 horas después de la

administración. La semivida de reabsorción es de 0,8 horas y la de distribución es de 4,6 h. En el estado estacionario (el 70% del estado estacionario se alcanza en aproximadamente 28 días), la concentración máxima de terbinafina fue de media un 25% más alta y el AUC plasmática aumentó 2,3 veces, en comparación con una dosis única. A partir del incremento en el AUC plasmática se puede calcular una semivida efectiva de 30 horas aproximadamente. La biodisponibilidad de terbinafina se ve ligeramente afectada por la comida (incremento en el AUC de menos del 20%), pero no lo suficiente como para requerir ajustes en la dosis.

Distribución

Terbinafina presenta una elevada unión a las proteínas plasmáticas (99%). Se difunde rápidamente a través de la dermis y se concentra en el estrato córneo lipofílico. Terbinafina también se excreta en la grasa, alcanzándose así concentraciones elevadas en los folículos pilosos, pelo y zonas de la piel ricas en glándulas sebáceas. También existen indicios de que terbinafina se distribuye en la placa ungueal en las primeras semanas de haberse iniciado el tratamiento.

Biotransformación

Terbinafina se metaboliza rápida y ampliamente a 15 metabolitos por al menos 7 isoenzimas CYP, principalmente CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 y CYP2C19. Sin embargo, es un inhibidor competitivo del CYP2D6.

Eliminación

La biotransformación produce metabolitos sin actividad antimicótica que se excretan fundamentalmente con la orina (70%, aproximadamente). El resto de la dosis se excreta con las heces. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan a los 10-14 días del inicio del tratamiento. El aclaramiento plasmático aparente tras la administración oral es de 75,5 l/h en voluntarios sanos. La administración de dosis múltiples seguida de un muestreo de sangre prolongado reveló una eliminación trifásica con una semivida terminal de aproximadamente 16,5 días. Esta larga semivida terminal se debe a la lenta redistribución del fármaco desde la piel. La semivida de eliminación es de 17 horas. No se observó acumulación del producto en el plasma.

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta de terbinafina a partir de los comprimidos como resultado del metabolismo de primer paso, es aproximadamente del 50%. El volumen aparente de distribución, obtenido a partir de los datos de una dosis única oral, es muy grande (948 l) en el estado estacionario.

Poblaciones especiales

No se han observado cambios relacionados con la edad clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de terbinafina en el estado estacionario, pero la eliminación puede ser más lenta en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios a largo plazo (de hasta 1 año) en ratas y perros no se observaron efectos tóxicos notables en ninguna de las especies con dosis de hasta 100 mg/kg al día. A dosis elevadas administradas por vía oral, el hígado y posiblemente también los riñones se identificaron como potenciales órganos diana.

En un estudio de carcinogenicidad oral de 2 años en ratones, no se atribuyeron efectos neoplásicos o anormales al tratamiento con dosis de hasta 130 (machos) y 156 (hembras) mg/kg por día. En un estudio de carcinogenicidad oral de 2 años en ratas, se observó un aumento en la incidencia de tumores hepáticos en machos con el nivel de dosis más alto de 69 mg/kg al día, en el cual la exposición sistémica era similar a la exposición clínica. No se ha establecido el mecanismo de desarrollo tumoral. Se desconoce la relevancia clínica. 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, perros o monos.

Durante los estudios con dosis elevadas en monos, se observaron irregularidades refráctiles en la retina con las dosis más elevadas (el nivel sin efecto 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.

Un estudio oral de 8 semanas en ratas jóvenes proporcionó un nivel de efecto no tóxico (NTEL) cercano a 100 mg/kg/día, observándose únicamente un ligero incremento en el peso del hígado, mientras que en perros maduros a dosis ≥ 100 mg/kg/día (valores de AUC aproximadamente 13x (m) y 6x (h) de los observados en niños), se observaron signos de alteración del sistema nervioso central (SNC) incluyendo episodios únicos de convulsiones en animales individuales. Se observaron hallazgos similares a exposiciones sistémicas elevadas tras la administración intravenosa de terbinafina a ratas o monos adultos.

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 efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre otros parámetros de reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (Grado 112)
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A) (procedente de almidón de patata)
Sílice coloidal anhidra
Hipromelosa
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Terbinafina Aurovitas comprimidos está disponible en envases blíster de PVC/PVDC/Aluminio de 14, 28, 56 y 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.957

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

Fecha de la primera autorización: abril de 2017

Fecha de la renovación de la autorización: mayo de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).