

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Terbinafina (sob a forma cloridrato) 250 mg

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

- Onicomicoses (infecções fúngicas das unhas) causadas por fungos dermatófitos.
- Infecções fúngicas da pele, para o tratamento de tinea corporis, tinea cruris e tinea pedis, nos casos em que a terapêutica oral é geralmente considerada adequada atendendo ao local, gravidade ou extensão da infecção.

4.2 POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

A duração do tratamento varia de acordo com a indicação e a gravidade da infecção.

Adultos

250 mg por dia.

Infecções da pele

Duração recomendada do tratamento :

- Tinea pedis (interdigital, plantar): 2 semanas

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

A completa resolução dos sinais e sintomas da infecção pode não ocorrer senão passadas várias semanas após a cura micológica.

Onicomicoses

Para a maioria dos doentes a duração de um tratamento com sucesso é de 6-12 semanas.

Onicomicoses das unhas das mãos:

Seis semanas de tratamento são suficientes para as infecções das unhas das mãos, na maioria dos casos.

Onicomicoses das unhas dos pés:

Doze semanas de tratamento são suficientes para as infecções das unhas dos pés, na maioria dos casos.

Alguns doentes com um lento crescimento da unha podem requerer tratamento mais prolongado.

O resultado clínico óptimo observa-se alguns meses após a cura micológica e a interrupção do tratamento. Este facto deve-se ao tempo necessário para o crescimento de unhas saudáveis.

Utilização da TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS no idoso

Não há evidências que sugiram que os doentes idosos necessitem de uma posologia diferente ou tenham efeitos secundários distintos dos doentes mais novos. A prescrição de comprimidos a doentes deste grupo etário deverá considerar a possibilidade de pré-existência de diminuição da função hepática ou renal (ver 4.4 Advertências ou precauções especiais de utilização).

Utilização da TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS em crianças

Não existe experiência com terbinafina em crianças, pelo que o seu uso não pode ser recomendado.

4.3 CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à terbinafina ou a qualquer dos excipientes (ver 6.1 Lista dos excipientes).

4.4 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS não é recomendada para doentes com doença hepática crónica ou activa. Antes de se prescrever TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS, deve ser avaliada a doença hepática pré-existente. Pode ocorrer hepatotoxicidade em doentes com e sem doença hepática pré-existente. Os doentes aos quais foi prescrito TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS devem ser advertidos para reportar imediatamente quaisquer sintomas persistentes e não explicados de náuseas, anorexia, fadiga, vómitos, dor abdominal superior direita, ou icterícia, urina escura ou fezes descoloradas. Os doentes com estes sintomas devem interromper o tratamento com terbinafina oral e a função hepática do doente deve ser avaliada imediatamente (ver 4.8 Efeitos indesejáveis).

Os doentes com redução da função renal (depuração da creatinina inferior a 50 mL/min ou nível de creatinina sérica superior a 300 µmol/L) deverão receber metade da dose normal.

Estudos *in vitro* demonstraram que a terbinafina inibe o metabolismo do CYP2D6. Assim, os doentes que fazem tratamento concomitante com fármacos predominantemente metabolizados por esta enzima, tais como os antidepressivos tricíclicos (ADTs), bloqueadores-β, inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da monoamino oxidase (IMAOs) do tipo B, devem ser monitorizados, se o fármaco co-administrado tiver uma janela terapêutica estreita (ver 4.5 Interações medicamentosas e outras).

4.5 INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS

De acordo com os resultados dos estudos efectuados *in vitro* e em voluntários saudáveis, a terbinafina apresenta um potencial quase nulo para inibir ou induzir a depuração da maioria dos fármacos que são metabolizados pelo sistema do citocromo P 450 (p.e. ciclosporina, terfenadina, triazolam, tolbutamida ou contraceptivos orais).

No entanto, estudos *in vitro* demonstraram que a terbinafina inibe o metabolismo mediado pelo CYP2D6. Os resultados destes estudos *in vitro* podem ter relevância clínica para compostos predominantemente metabolizados por esta enzima, tais como antidepressivos tricíclicos (ADTs), bloqueadores-β, inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da monoamino oxidase (IMAOs) do tipo B, se estes tiveram igualmente uma janela terapêutica estreita (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Foram descritos alguns casos de irregularidades menstruais em doentes tratadas simultaneamente com terbinafina e contraceptivos orais, embora a incidência destas perturbações seja semelhante a incidência global observada em mulheres que tomam apenas contraceptivos orais. Por outro lado, a depuração plasmática da terbinafina pode ser acelerada por fármacos indutores do metabolismo (como a rifampicina) e pode ser inibida por fármacos inibidores do citocromo P 450 (como a cimetidina). Caso seja necessária a administração concomitante de fármacos deste tipo, poderá ser necessário um ajuste na posologia de TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS.

4.6 GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

Os estudos de toxicidade fetal e de fertilidade efectuados no animal não sugerem qualquer efeito adverso. Uma vez que a experiência clínica do produto na mulher grávida é muito limitada, TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS não deve ser usada durante a gravidez a não ser que os possíveis benefícios ultrapassem os riscos potenciais. A terbinafina é excretada no leite; por este motivo as mães submetidas ao tratamento com TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS não devem amamentar.

4.7 EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS

Não existem dados sobre possíveis efeitos da terbinafina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 EFEITOS INDESEJÁVEIS

Frequência estimada: muito frequentes ≥ 10 %, frequentes ≥ 1 % a < 10 %, pouco frequentes $\geq 0,1$ % a < 1 %, raros $\geq 0,01$ % a $< 0,1$ %, muito raros $< 0,01$ %.

Em geral, a TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS é bem tolerada. Os efeitos secundários são geralmente de grau ligeiro ou moderado e transitórios. Os mais frequentes são sintomas gastrointestinais (enfartamento, perda de apetite, dispepsia, náuseas, dor abdominal ligeira, diarreia), reacções cutâneas não graves (rash, urticária), reacções músculo- esqueléticas (artralgia, mialgia).

Pouco frequentes: distúrbios do paladar, incluindo perda do paladar, os quais geralmente regridem várias semanas após a interrupção do tratamento. Foram relatados casos isolados de distúrbios prolongados do paladar. Em muito poucos casos graves, foi observada uma diminuição na ingestão de alimentos levando a uma perda de peso significativa.

Raros: disfunção hepatobiliar (principalmente de natureza colestática) associada ao tratamento com terbinafina, incluindo casos muito raros de insuficiência hepática grave (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Muito raros: foram descritas de reacções cutâneas graves (ex: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica) e reacções anafilactóides (incluindo angioedema). No caso da ocorrência de rash cutâneo progressivo deve interromper-se o tratamento com TERBINAFINA FARMOZ 250 mg COMPRIMIDOS.

Muito raros: foram relatadas perturbações hematológicas tais como neutropénia, agranulocitose ou trombocitopénia.

Muito raros: foi descrita queda de cabelo, apesar de não ter sido estabelecida uma relação causal.

4.9 SOBREDOSAGEM

Encontram-se descritos alguns casos de sobredosagem (até 5 g), que originaram cefaleias, náuseas, dor epigástrica e tonturas.

O tratamento recomendado consiste na eliminação do fármaco principalmente por administração de carvão activado e se necessário, na administração de tratamento sintomático de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo farmacoterapêutico: I – 2 Medicamentos Anti-infecciosos; Antifúngicos

Código ATC: D01B A02 (Dermatológicos; Antifúngicos para uso em dermatologia; Antifúngicos para uso sistémico)

A terbinafina é uma alilamina que possui um largo espectro de actividade contra patogéneos fúngicos da pele e unhas incluindo dermatófitos como *Trichophyton* (ex.: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (p.e. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* e *Pityrosporum*. Em baixas concentrações a terbinafina é fungicida contra dermatófitos, fungos filamentosos e certos fungos dimórficos. A sua actividade sobre as leveduras é fungicida ou fungistática, dependendo das espécies.

A terbinafina interfere de uma forma específica com uma das primeiras etapas da biossíntese dos esteróides fúngicos. Esta acção conduz a uma deficiência em ergosterol e a uma acumulação intracelular de esqualeno com um efeito letal para o fungo. A acção da terbinafina deve-se a inibição da enzima esqualeno epoxidase localizada ao nível da membrana celular das células fúngicas. A enzima esqualeno epoxidase não está ligada ao sistema do citocromo P 450. A terbinafina não interfere com o metabolismo hormonal ou de outros fármacos.

Quando administrado por via oral o fármaco concentra-se na pele, cabelo e unhas em níveis aos quais corresponde uma acção fungicida.

5.2 PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Uma dose única de 250 mg de terbinafina origina um pico plasmático com uma concentração de 0,97 µg/mL 2 horas após a administração. A semi-vida de absorção é de 0,8 horas e a semi-vida de distribuição é de 4,6 horas. A biodisponibilidade da terbinafina é moderadamente afectada pelos alimentos embora não o suficiente para requerer um ajustamento posológico.

A terbinafina liga-se fortemente as proteínas plasmáticas (99%). Difunde-se rapidamente através da derme e concentra-se no estrato córneo de natureza lipofílica. A terbinafina é também excretada no sebo, o que permite alcançar concentrações elevadas nos folículos pilosos, cabelo e pele rica em sebo. Há também provas de que a terbinafina é distribuída ao leito ungueal no decurso das primeiras semanas de tratamento.

A terbinafina é metabolizada rápida e extensivamente por, no mínimo, sete isoenzimas CYP, com maiores contribuições dos CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C19.

A biotransformação origina metabolitos sem actividade antifúngica excretados principalmente na urina. A semi-vida de eliminação é de 17 horas. Não há qualquer evidência de acumulação. Não foram observadas alterações nas concentrações plasmáticas de terbinafina no estado estacionário, relacionadas com a idade, mas a velocidade de eliminação pode encontrar-se reduzida em doentes com insuficiência renal ou hepática, resultando em níveis sanguíneos de terbinafina mais elevados.

Estudos farmacocinéticos de dose única em doentes com doença hepática pré-existente mostraram que a depuração da terbinafina pode estar reduzida em cerca de 50 %.

5.3 DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Em estudos de longa duração (até um ano) em ratos e cães não foi observado qualquer efeito tóxico acentuado, em qualquer destas espécies, com doses orais até 100 mg/Kg por dia. Em doses orais elevadas o fígado e possivelmente também os rins foram identificados como potenciais órgãos alvo.

Num estudo de carcinogenicidade por via oral de dois anos em murganhos, não se observaram alterações neoplásicas ou outras alterações anormais atribuíveis ao tratamento com doses até 130 (machos) e 156 (fêmeas) mg/Kg por dia. Num estudo de carcinogenicidade por via oral de dois anos em ratos, foi observado nos machos com a dose mais elevada, 69 mg/Kg por dia, um aumento da incidência de tumores hepáticos. Estas alterações que podem estar associadas com a proliferação de peroxisoma demonstraram ser específicas da espécie pois não foram observadas no estudo de carcinogenicidade em murganhos ou noutros estudos em murganhos, cães ou macacos.

Durante os estudos com doses elevadas, em macacos, foram observadas irregularidades retráteis na retina com as doses mais elevadas (dose de efeito não tóxico 50 mg/Kg). Estas irregularidades foram associadas à presença de um metabolito da terbinafina no

tecido ocular e desapareceram após a interrupção da administração. Não foram associadas com alterações histológicas.

Uma bateria de testes de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* não revelaram qualquer evidência de um potencial mutagénico ou clastogénico.

Não se observou qualquer efeito adverso sobre a fertilidade ou outros parâmetros reprodutivos nos estudos efectuados em ratos ou coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 LISTA DOS EXCIPIENTES

Celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.

6.2 INCOMPATIBILIDADES

Não se conhecem.

6.3 PRAZO DE VALIDADE

3 anos.

6.4 PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não são necessárias precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem.

6.5 NATUREZA E CONTEÚDO DO RECIPIENTE

Os comprimidos de terbinafina são acondicionados em blister transparente de PVC/Alumínio.

Cada embalagem contém 14 e 28 comprimidos.

6.6 INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO, MANIPULAÇÃO E ELIMINAÇÃO

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2
Abrunheira
2710-089 Sintra

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagens com 14 comprimidos doseados a 250 mg - REGISTO N.º 5096995
Embalagens com 28 comprimidos doseados a 250 mg- REGISTO N.º 5097092

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 Maio 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: Julho de 2009