cloridrato de terbinafina

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido

250 mg

cloridrato de terbinafina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES:

Comprimidos de 250 mg**:** embalagens com 14 ou 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cloridrato de terbinafina ..... 281,280 mg

(correspondente a 250 mg de terbinafina base)

excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido

(celulose microcristalina, copovidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada e talco).

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para o tratamento:

- Onicomicose (infecção fúngica da unha) causada por fungos dermatófitos;
- Infecções fúngicas da pele para o tratamento de *Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis*; infecções cutâneas causadas por leveduras do gênero *Candida* (por exemplo, *Candida albicans*), em que a terapia por via oral geralmente é considerada apropriada, conforme o local, a gravidade ou a amplitude da infecção.

Observação - Ao contrário de terbinafina tópica, este medicamento oral não é eficaz no tratamento de pitiríase versicolor (também conhecida como *Tinea versicolor*).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em pesquisas abertas e controladas, a terbinafina oral foi efetiva no tratamento de *Tinea corporis, Tinea cruris,* candidíase cutânea e *Tinea pedis* do tipo mocassim. A cura clínica completa ou a cura micológica foi reportada em 75% a 90% dos pacientes com *Tinea corporis* ou *Tinea pedis* e em 60% a 70% daqueles com candidíase cutânea. Comparativamente, a terbinafina oral foi pelo menos similarmente efetiva à griseofulvina (250 a 500 mg duas vezes

ao dia) em infecções por *Tinea corporis* e *Tinea cruris* e mais efetiva que essa no tratamento da *Tinea pedis* do tipo mocassim.
No tratamento de onicomicoses, a terbinafina oral também foi efetiva, inclusive existe a descrição de seu uso em caso não responsivo à griseofulvina e cetoconazol. A terbinafina é considerada o tratamento de escolha para onicomicoses devido aos altos índices de recuperação clínica e micológica.
Pacientes com diagnóstico de onicomicose por *Trichophyton rubrum* (n=20) e *Trichophyton mentagrophytes* (n=2) foram tratados com 250 mg/dia de terbinafina por 12 semanas. Após 6 meses, 82% dos pacientes apresentaram remissão clínica e micológica, 4,5% das unhas apresentaram anormalidades apesar de exames micológicos serem negativos e cerca de 14% foram classificados como insucesso de tratamento. Em outro estudo observaram-se excelentes condições de cura, até 2 anos após o tratamento. Na quadragésima oitava semana, a cura micológica foi atingida por cerca de 85% dos pacientes e a cura clínica, com o mínimo de lesões residuais, por cerca de 90% dos 100 pacientes tratados.
Pacientes HIV positivos com infecção por *Tinea cruris* secundária responderam a terbinafina oral em doses entre 125 a 250 mg duas vezes ao dia em 1 a 3 meses.
A terbinafina oral pode ser recomendada no tratamento de dermatofitoses por *Trichophyton sp* ou *Microsporum sp* também em crianças, sendo que no caso deste último é necessário um tempo de tratamento mais prolongado, de cerca de 6 semanas de duração.

Onicomicoses
A eficácia de cloridrato de terbinafina comprimidos no tratamento da onicomicose é ilustrada pela resposta de pacientes com infecções de unha da mão e/ou unha do pé que participaram em três estudos clínicos (SFD301, SF5 e SF1508) controlados com placebo nos Estados Unidos/Canadá.
Os resultados do primeiro estudo de unha do pé, avaliado em 48 semanas (12 semanas de tratamento com 36 semanas de seguimento após a conclusão da terapia), demonstrou cura micológica, definida como a ocorrência simultânea de KOH negativo mais cultura negativa em 70% dos pacientes. Cinquenta e nove por cento (59%) dos pacientes tiveram tratamento eficaz (cura micológica adicionado a 0% de comprometimento da unha ou >5 mm de crescimento de unhas novas afetadas; 38% dos pacientes demonstraram cura micológica mais cura clínica (0% unha comprometida).
Em um segundo estudo de unha do pé de onicomicose dermatópica, no qual não dermatófitos também foram cultivados, foi demonstrada eficácia similar contra os dermatófitos. O papel

patogênico dos dermatófitos não cultivados na presença de onicomicose dermatofítica não foi estabelecido. A importância clínica desta associação é desconhecida.
Os resultados do estudo da unha da mão, tal como avaliado em 24 semanas (6 semanas de tratamento com 18 semanas de seguimento após a conclusão da terapia), demonstrou cura micológica em 79% dos pacientes, o tratamento eficaz em 75% dos pacientes, e cura micológica acrescida cura clínica em 59% dos pacientes.
O tempo médio para o sucesso do tratamento de onicomicose foi de aproximadamente 10 meses para o primeiro estudo de unha do pé e 4 meses para o estudo da unha da mão. No primeiro estudo de unha do pé, para os pacientes avaliados, pelo menos, seis meses após alcançar a cura clínica e pelo menos um ano depois de completar a terapia com este medicamento, a taxa de recaída clínica foi de aproximadamente 15%.

Infecções fúngicas da pele (*Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis*) e infecções cutâneas causadas por leveduras do gênero *Candida* (por exemplo, *Candida albicans*) onde a terapia oral é geralmente considerada apropriada devido ao local, gravidade ou extensão da infecção[25]

Três estudos multicêntrico, controlado, duplo-cego, randomizado 5OR (estudo 4 semanas), 6-7OR (estudo 4 semanas) e 11-21OR (estudo 6 semanas), avaliaram a eficácia e segurança deste medicamentopara o tratamento da *Tinea corporis* e *cruris.*
Dois estudos duplo-cego, placebo controlado (5OR, 6-7OR) avaliaram a eficácia de cloridrato de terbinafina comprimidos 125 mg duas vezes ao dia em pacientes diagnosticados com *Tinea corporis*/*cruris*. Os estudos incluíram um total de 46 pacientes randomizados para cloridrato de terbinafina comprimidos e 49 com placebo. Não houve diferença significativa em termos de dados demográficos e história clínica dentro de grupos. A eficácia, demonstrada por testes micológicos negativos e uma redução na sintomatologia clínica, foi avaliada em 4 semanas e no exame de acompanhamento. Em ambos os estudos, a eficácia mínima foi demonstrada em doentes tratados com placebo, em comparação com a eficácia de cloridrato de terbinafina comprimidos administrada por via oral, no final do tratamento e no acompanhamento.
O terceiro estudo (11-21OR), 6 semanas, duplo-cego, randomizado, multicêntrico comparou a segurança e eficácia de cloridrato de terbinafina comprimidos 125 mg duas vezes ao dia e griseofulvina 250 mg duas vezes ao dia. Cento e vinte e seis (126) pacientes de cada grupo foram incluídos na análise de eficácia. Este estudo mostrou alta taxa de cura micológica, redução dos sinais e sintomas no braço do estudo tratado com cloridrato de terbinafina comprimidos 125 mg e melhora significativa (93-94%) da eficácia global no final do tratamento

e no acompanhamento de cloridrato de terbinafina 125 mg administrado duas vezes ao dia em comparação com 86-87% de eficácia global do comparador.

Em resumo, cloridrato de terbinafina 125 mg administrado duas vezes ao dia durante o período de 4-6 semanas, demonstrou eficácia estatisticamente superior em comparação com o placebo e griseofulvina fármaco comercializado para o tratamento da *Tinea corporis*/*cruris* nos principais estudos de eficácia acima.

Em um estudo de 4 semanas, duplo-cego, placebo controlado SF 00438, cloridrato de terbinafina 125 mg, duas vezes ao dia, foi comparado com placebo em pacientes com candidíase cutânea. Vinte e dois pacientes foram randomizados para cada braço do tratamento, dos quais 19 foram avaliados, respectivamente. Destes, 29% dos pacientes no grupo de tratamento e de 17% dos pacientes com placebo demonstrou cura micológica no final do tratamento e 67% dos pacientes tratados com cloridrato de terbinafina comprimidos 125 mg tiveram resultados micológicos negativos no final do acompanhamento. Tendo em conta as taxas de resposta acima, 2 semanas de terapia de cloridrato de terbinafina comprimidos 125 mg deve ser a duração mínima do período de tratamento, e aproximadamente metade dos pacientes que necessitam de 3-4 semanas de tratamento para obter a cura.

Dois estudos controlados, duplo-cego, compararam cloridrato de terbinafina comprimidos 125 mg administrado duas vezes ao dia com o placebo (39-40OR) e com a griseofulvina 250 mg duas vezes ao dia (20OR) no tratamento da *Tinea pedis.* Ambos os estudos recrutaram pacientes com a doença crônica e recorrente. No estudo de 39-40OR, 65% dos pacientes de cloridrato de terbinafina comprimidos 125 mg relataram cura micológica no acompanhamento considerando que nenhum dos pacientes tratados com placebo responderam. No estudo 20OR, cloridrato de terbinafina comprimidos mostrou ser altamente eficaz, com 88% de cura durante o acompanhamento após 6 semanas de terapia em comparação com 45% dos pacientes com griseofulvina. Estes pacientes, quando observados após 10 meses relataram taxa de cura de 94%, em comparação com a eficácia de 30% de griseofulvina na mesma população de pacientes.

Tabela 1 - Principais estudos de eficácia – infecções por *Tinea corporis/cruris, Tinea pedis, Candida*

Estudo	Tipo	Medicamento	No. de pacientes avaliados	Desistência	Resultado micológico negativo %		Resultados Clínicos	
					End Rx	F/up	End Rx	F/up
5OR	4ª semana DB-placebo	cl. terbinafina 125 mg duas vezes ao dia	13	4	64	89	54	62
		Placebo	15	2	0	0	0	0
6-7OR	4ª semana DB-placebo	cl. terbinafina 125 mg duas vezes ao dia	33	8	97	97	85	91
		Placebo	34	6	29	37	12	12
11-21OR	6ª semana 125 duas vezes ao dia DB-griseofulvina	cl. terbinafina 125 mg duas vezes ao dia	126	13	95	100	93	94
		griseofulvina 250 mg duas vezes ao dia	126	16	88	94	87	86
SF 00438	2ª semana DB-placebo	cl. terbinafina 125 mg duas vezes ao dia	19	3	29	67	11	47
		Placebo	19	3	17	47	11	11
39-40OR	6ª semana 125 duas vezes ao dia DB-placebo	cl. terbinafina 125 mg duas vezes ao dia	23	3	68	77	59	65
		Placebo	18	6	13	0	0	0
20OR	6ª semana 125 duas vezes ao dia DB-griseofulvina	cl. terbinafina 125 mg duas vezes ao dia	16	2	94	100	75	88
		griseofulvina 250 mg duas vezes ao dia	12	6	27	55	27	45

End Rx – final do tratamento
F/up – acompanhamento

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
1. Lebwohl et al, 2001 Cutis.
2. Prod Info Lamisil(TM), 2001.
3. Schatz et al, 1995, Clin Experimental Dermatol.
4. Baudraz-Rosselet et al, 1992, Br J Dermatol.
5. van der Schroeff et al, 1992, Br J Dermatol.
6. Goodfield, 1992, Br J Dermatol.
7. Villars & Jones, 1992, Br J Dermatol.
8. White et al, 1991, Br J Dermatol.
9. Hay et al, 1991, J Am Acad Dermatol.
10. Savin & Zaias, 1990, J Am Acad Dermatol.
11. Savin, 1990, J Am Acad Dermatol.
12. del Palacio Hernanz et al, 1990, Clin Exp Dermatol.
13. Savin, 1989, Clin Exp Dermatol.
14. Cole & Stricklin, 1989, Arch Dermatol.
15. Villars & Jones, 1989, Clin Exp Dermatol.
16. Eastcott, 1991, N Z Med J.
17. McClellan et al, 1999, Drugs.
18. Galimberti et al, 1996, Int J Dermatol.
19. De Cuyper & Hindryckx, 1999, Br J Dermatol.
20. Villares & Jones, 1992, Br J Dermatol.
21. Lebwohl et al, 2001, Cutis.
22. Savin et al, 1994, J Am Acad Dermatol.
23. Faergemann et al, 1997, Dermatology.
24. Gupta et al, 2003, Dermatol Clin.
25. Clinical Overview -Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information - sections Dosage and administration, Clinical pharmacology and Clinical studies. Novartis, 27-Oct-2015

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico

Grupo farmacoterapêutico: agente antifúngico oral (código ATC D01B A02).

Mecanismo de ação

A terbinafina é uma alilamina com amplo espectro de atividade contra fungos patogênicos da pele, cabelo e unhas, incluindo dermatófitos como *Trichophyton* (por exemplo, *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans* e *T. violaceum*), *Microsporum* (por exemplo, *M. canis), Epidermophyton floccosum* e leveduras do gênero *Candida* (por exemplo, *C. albicans*) e *Malassezia*. Em concentrações baixas, a terbinafina tem ação fungicida contra fungos dermatófitos, bolores e alguns fungos dimórficos. Sua atividade contra leveduras é fungicida ou fungistática, dependendo de sua espécie.

A terbinafina interfere especificamente em uma etapa inicial da biossíntese dos esteróis fúngicos que acarreta deficiência de ergosterol e acúmulo intracelular de esqualeno, resultando em morte

da célula fúngica. A terbinafina age por inibição da esqualeno-epoxidase na membrana celular fúngica. A enzima esqualeno-epoxidase não está vinculada ao sistema do citocromo P450.

Farmacodinâmica
Quando administrado por via oral, a terbinafina acumula-se na pele, nos cabelos e nas unhas, em níveis associados à atividade fungicida.

Farmacocinética

Absorção
Após administração oral, a terbinafina é bem absorvida (> 70%). Uma dose oral única de 250 mg de terbinafina proporciona uma média de concentrações plasmáticas máximas de 1,3 micrograma/mL, 1,5 horas após a administração. No estado de equilíbrio (70% do estado de equilíbrio é obtido em cerca de 28 dias), em comparação à dose única, a concentração máxima de terbinafina foi na média 25% maior e a AUC plasmática aumentou em um fator de 2,3.

Distribuição
A terbinafina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (99%). Difunde-se rapidamente através da derme e se acumula no estrato córneo lipofílico. A terbinafina também é encontrada na secreção sebácea, atingindo, assim, altas concentrações nos folículos pilosos, pelos e tecidos gordurosos. Há evidências de que a terbinafina se distribui na placa ungueal dentro das primeiras semanas após o início do tratamento.

Biotransformação/Metabolismo
A terbinafina é metabolizada rápida e extensivamente por pelo menos sete isoenzimas CYP, com maior participação das CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C19. A biotransformação da terbinafina resulta em metabólitos sem atividade fúngica.

Eliminação
Os metabólitos são excretados predominantemente na urina. A partir do aumento na AUC plasmática no estado de equilíbrio uma meia-vida efetiva de ~30 horas foi calculada. Administração de doses múltiplas seguida de coleta de sangue estendida revelou uma eliminação trifásica com meia-vida terminal de, aproximadamente 16,5 dias.

Biodisponibilidade
A biodisponibilidade absoluta da terbinafina deste medicamento como resultado do metabolismo de primeira passagem é de cerca de 50%.

Populações especiais

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes idade-dependentes nas concentrações plasmáticas da terbinafina no estado de equilíbrio.

Estudos farmacocinéticos de dose única em pacientes com disfunção renal [clearance (depuração) de creatinina < 50 mL/min] ou com doença hepática pré-existente mostraram que o clearance (depuração) de cloridrato de terbinafina comprimidos pode estar reduzido em cerca de 50%.

Dados de segurança pré-clínicos

Em estudos de longo prazo (de até 1 ano) em ratos e cães, não se observaram efeitos tóxicos em nenhuma das espécies com a administração de doses orais de até aproximadamente 100 mg/kg por dia. Durante a administração oral de altas doses, o fígado e provavelmente os rins foram identificados como órgãos-alvo em potencial.

Em estudo de carcinogenicidade oral por 2 anos com camundongos, não se observaram quaisquer resultados anormais ou neoplasias atribuíveis ao tratamento com doses de até 130 mg/kg por dia em machos e de até 156 mg/kg por dia em fêmeas. Em estudo de carcinogenicidade oral com ratos por 2 anos, observou-se maior incidência de tumores hepáticos em machos que receberam os mais altos níveis de dose equivalentes a 69 mg/kg por dia. As alterações que podem estar associadas com a proliferação de peroxissomos mostraram-se específicas das espécies, uma vez que estas não foram observadas em estudos de carcinogenicidade em camundongos ou em outros estudos com camundongos, cães ou macacos.

Durante estudos de altas doses em macacos, observaram-se irregularidades de refração na retina com as doses mais altas (o nível de efeito não tóxico de 50 mg/kg). Essas irregularidades foram associadas à presença de um metabólito da terbinafina no tecido ocular e desapareceram após a descontinuação do medicamento, não estando associadas a alterações histológicas.

Um estudo de 8 semanas com administração oral em ratos jovens forneceu um nível de efeito não tóxico (NTEL) de aproximadamente 100 mg/kg/dia, sendo um leve aumento do peso do fígado o único achado, enquanto em cães próximos da maturidade a doses ≥ 100 mg/kg/dia (valores de AUC de cerca de 13x (m) e 6x (f) daquelas em crianças) foram observados sinais de distúrbios do sistema nervoso central (SNC), incluindo episódios únicos de convulsões em animais individuais. Achados semelhantes foram observados quando da alta exposição sistêmica após administração intravenosa de terbinafina em macacos ou ratos adultos.

Uma série-padrão de testes de genotoxicidade in vitro e in vivo não revelaram evidência de potencial mutagênico ou clastogênico.

Não se observaram efeitos adversos na fertilidade nem em outros parâmetros da reprodução em estudos realizados em ratos ou coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida à terbinafina ou a qualquer um dos excipientes da formulação (vide "Composição"), e em pacientes com doença hepática crônica ou ativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Função hepática

O uso de cloridrato de terbinafina comprimidos é contraindicado em pacientes com doença hepática crônica ou ativa. Antes de prescrever este medicamento, testes de função hepática devem ser realizados, uma vez que pode ocorrer a hepatotoxicidade em pacientes com ou sem doença hepática pré-existente. Portanto, é recomendada a monitoração periódica (após 4–6 semanas de tratamento) de testes da função hepática. Este medicamento deve ser imediatamente interrompido no caso de elevação dos testes da função hepática. Casos muito raros de falha hepática grave (alguns fatais ou que requereram transplante hepático) foram relatados em pacientes tratados com cloridrato de terbinafina comprimidos. Na maioria dos casos de falha hepática, os pacientes tinham condições sistêmicas basais graves (vide "Contraindicações" e "Reações adversas"). Pacientes em tratamento com cloridrato de terbinafina comprimidos devem ser alertados a relatar imediatamente sintomas como náusea persistente inexplicada, diminuição do apetite, fadiga, vômitos, dor na região abdominal superior direita, icterícia, urina escura ou fezes esbranquiçadas. Pacientes com estes sintomas devem descontinuar o tratamento oral com terbinafina e realizar imediatamente uma avaliação da sua função hepática.

Efeitos dermatológicos

Reações de pele graves (por ex.: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos) foram muito raramente relatadas em pacientes que utilizavam cloridrato de terbinafina comprimidos. Caso ocorra rash progressivo, o tratamento com este medicamento deve ser descontinuado.

Como a precipitação e exacerbação da psoríase e lúpus eritematoso cutâneo e sistêmico têm sido relatadas em um cenário pós-comercialização, deve-se usar terbinafina com precaução em pacientes com psoríase pré-existente ou lúpus eritematoso.

Efeitos hematológicos

Casos muito raros de discrasias sanguíneas (neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia, pancitopenia) foram relatados em pacientes tratados com este medicamento. A etiologia de qualquer discrasia sanguínea que ocorra em pacientes tratados com cloridrato de terbinafina comprimidos deve ser avaliada e deve-se considerar a possibilidade de alteração do regime de medicação, incluindo interrupção do tratamento com este medicamento.

Função renal

O uso de cloridrato de terbinafina comprimidos em pacientes com insuficiência renal [clearance (depuração) de creatinina < 50 mL/min ou creatinina sérica superior a 300 micromol/L] não foi adequadamente estudado e, portanto, não é recomendado (vide "Características farmacológicas").

Interações

Estudos in vitro e in vivo mostraram que a terbinafina inibe o metabolismo do CYP2D6. Portanto, pacientes sob tratamento concomitante com fármacos metabolizados predominantemente pelo CYP2D6 como, por exemplo, alguns medicamentos das classes dos antidepressivos tricíclicos (TCAs), betabloqueadores, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs), antiarrítmicos (incluindo as classes 1A, 1B e 1C) e inibidores da monoaminoxidase tipo B (IMAO-B), devem ser monitorados, especialmente se o fármaco coadministrado apresentar baixo índice terapêutico (vide "Interações medicamentosas").

Mulheres em idade fértil

Alguns casos de irregularidades menstruais têm sido relatados em pacientes que tomaram comprimidos de cloridrato de terbinafina concomitantemente com contraceptivos orais, embora a incidência destas doenças permaneça dentro da incidência de base dos pacientes que tomam contraceptivos orais sozinho.

Não há dados para apoiar recomendações especiais para mulheres em idade fértil.

Gravidez e lactação

Os estudos de toxicidade fetal com terbinafina realizados em animais não evidenciaram reações adversas. Como a experiência clínica documentada em mulheres grávidas é muito limitada, cloridrato de terbinafina comprimidos não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios superem os possíveis riscos.

A terbinafina é excretada no leite materno; por isso mães que utilizam tratamento oral com este medicamento não devem amamentar.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.
Este produto pertence a categoria de risco na gravidez: B**. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Fertilidade
Não há informações relevantes da experiência humana. Estudos de fertilidade em ratos não indicaram descobertas adversas na fertilidade ou no desempenho reprodutivo.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas
Não foram conduzidos estudos para verificar o efeito do tratamento com cloridrato de terbinafina comprimidos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas. Pacientes que apresentarem vertigem como um efeito adverso devem evitar dirigir ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Interações a serem consideradas

Interações que afetam o uso de cloridrato de terbinafina comprimidos

O clearance (depuração) plasmático da terbinafina pode ser acelerado por medicamentos que induzam o metabolismo e pode ser inibido por medicamentos que inibem o citocromo P450. Quando for necessária a administração simultânea desses medicamentos, será necessário ajustar adequadamente a dose de cloridrato de terbinafina comprimidos.

Os seguintes medicamentos que podem aumentar o efeito ou a concentração plasmática da terbinafina

A cimetidina diminui o clearance (depuração) da terbinafina em 33%.
O fluconazol aumentou a $C_{máx}$ e a AUC da terbinafina em 52% e 69% respectivamente, devido à inibição de ambas as enzimas CYP2C9 e CYP3A4. Um aumento similar na exposição pode ocorrer quando outros medicamentos que inibem tanto CYP2C9 e CYP3A4, como cetoconazol e amiodarona são administrados concomitantemente com terbinafina.

Os seguintes medicamentos que podem diminuir o efeito ou a concentração plasmática da terbinafina

A rifampicina aumenta o clearance (depuração) da terbinafina em 100%.

A terbinafina pode aumentar o efeito ou a concentração plasmática dos seguintes medicamentos

Compostos metabolizados predominantemente pela CYP2D6

Estudos in vitro e in vivo demonstraram que a terbinafina inibe o metabolismo mediado pelo CYP2D6. Esses dados apresentam relevância clínica para compostos metabolizados predominantemente pelo CYP2D6, como alguns medicamentos das classes dos antidepressivos tricíclicos (TCAs), betabloqueadores, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs), antiarrítmicos (incluindo as classes 1A, 1B e 1C) e inibidores da monoaminoxidase tipo B (IMAO-B), e especialmente se esses apresentarem baixo índice terapêutico (vide "Advertências e precauções").

A terbinafina diminui o clearance (depuração) da desipramina em 82% (vide "Advertências e precauções").

Em estudos em indivíduos saudáveis, caracterizados como metabolizadores extensivos de dextrometorfano (medicamento antitussígeno e substrato da CYP2D6), a terbinafina aumentou a relação dextrometorfano/dextrorfano metabólico na urina de 16 a 97 vezes em média. Assim, a terbinafina pode converter metabolizadores extensos da CYP2D6 (genótipo) ao estado fenotípico de metabolizador fraco.

Cafeína

A terbinafina diminui o clearance (depuração) da cafeína administrada intravenosamente em 19%.

Informações de outros medicamentos usados concomitantemente com cloridrato de terbinafina comprimidos não resultando em interações ou interações insignificantes

Conforme os resultados de estudos realizados in vitro e em voluntários sadios, a terbinafina apresenta potencial insignificante de inibir ou aumentar o clearance (depuração) da maioria dos fármacos metabolizados pelo sistema do citocromo P450 (por exemplo: terfenadina, triazolam, tolbutamida ou anticoncepcionais orais) com exceção daqueles metabolizados pelo CYP2D6 (vide a seguir).

A terbinafina não interfere com a depuração de antipirina ou digoxina.

Não houve efeito da terbinafina na farmacocinética do fluconazol. Além disso, não houve interação clinicamente relevante entre terbinafina e o potencial com o medicamento cotrimoxazol (trimetoprima e sulfametoxazol), zidovudina, ou teofilina.

Alguns casos de irregularidades menstruais têm sido relatados em pacientes que utilizam cloridrato de terbinafina comprimidos concomitantemente com anticoncepcionais orais, embora

a incidência desses distúrbios permaneça dentro dos limites de incidência básica das pacientes tratadas somente com anticoncepcionais orais.

A terbinafina pode diminuir o efeito ou a concentração plasmática dos seguintes medicamentos

A terbinafina aumenta o clearance (depuração) da ciclosporina em 15%.

Medicamento-alimento

A biodisponibilidade da terbinafina é moderadamente modificada por alimentos (aumento na AUC menor que 20%), mas não o bastante para necessitar ajuste das doses.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento se apresenta na forma de comprimido circular, branco a praticamente branco, plano, com bordas chanfradas, sulcado em uma das faces e na outra, gravado logotipo MEDLEY.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser usado por via oral com água. Ele deve ser tomado preferencialmente no mesmo horário todos os dias, com o estômago vazio ou após uma refeição.

Posologia

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

Adultos: 250 mg, uma vez ao dia.

Duração recomendada do tratamento em:

Infecções cutâneas

Tinea pedis (interdigital, plantar/tipo mocassim): 2 a 6 semanas.

Tinea corporis (tinha do corpo), *T. cruris* (tinha crural): 2 a 4 semanas.

Candidíase cutânea: 2 a 4 semanas.

A cura micológica pode preceder de algumas semanas ao desaparecimento completo dos sinais e sintomas da infecção.

Onicomicose

Para a maioria dos pacientes, a duração do tratamento bem sucedido é de 6 a 12 semanas.

Onicomicose nas unhas das mãos

Na maioria dos casos, 6 semanas de tratamento são suficientes para o tratamento de infecções nas unhas das mãos.

Onicomicose nas unhas dos pés

Na maioria dos casos, 12 semanas de tratamento são suficientes para o tratamento de infecções nas unhas dos pés.

Alguns pacientes com crescimento ungueal lento podem requerer tratamentos mais prolongados. O efeito clínico ótimo é observado alguns meses após a cura micológica e a interrupção do tratamento. Esse efeito se relaciona ao período necessário ao crescimento de tecido ungueal sadio.

Populações especiais

Insuficiência renal

O uso de cloridrato de terbinafina comprimidos não foi adequadamente estudado em pacientes com insuficiência renal e, portanto não é recomendado nesta população de pacientes (vide "Advertências e precauções" e "Características farmacológicas").

Insuficiência hepática

Este medicamento é contraindicado em pacientes com doença hepática crônica ou ativa (vide "Contraindicações" e "Advertências e precauções").

Pacientes idosos

Não há evidências de que os pacientes idosos (65 anos ou mais) necessitem de doses diferentes ou que apresentem outros efeitos diferentes em relação aos pacientes mais jovens. Quando os comprimidos de cloridrato de terbinafina forem prescritos a pacientes nessa faixa etária, deve-se considerar a possibilidade de diminuição da função hepática ou renal pré-existentes (vide "Advertências e precauções").

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao medicamento nos estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização (Tabela 2) estão classificadas pelo sistema de classe de órgão MedDRA. Dentro de cada sistema de classe de órgão as reações adversas estão classificadas de acordo com a frequência, sendo a mais frequente descrita primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente a categoria da frequência correspondente de cada reação adversa, está baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 e < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100); rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) e muito rara (< 1/10.000).

Tabela 2 – Rações adversas ao medicamento nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização

Distúrbios hematológicos e do sistema linfático Incomum: anemia. Muito raras: neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia, pancitopenia. **Distúrbios do sistema imunológico** Muito raras: reações anafilactoides (incluindo angioedema), lúpus eritematoso sistêmico e cutâneo. **Distúrbios psiquiátricos** Comum: depressão. Incomum: ansiedade. **Distúrbios do sistema nervoso** Muito comum: cefaleia. Comum: disgesia* incluindo ageusia*, vertigem. Incomuns: parestesia e hipoestasia. **Distúrbios visuais** Comum: deficiência visual. **Distúrbios auditivos e do labirinto**

Incomum: zumbido. **Distúrbios gastrintestinais** Muito comuns: sintomas gastrintestinais (distensão abdominal, diminuição do apetite, dispepsia, náuseas, dor abdominal leve e diarreia). **Distúrbios hepatobiliares** Raras: falência hepática, hepatite, icterícia, colestase, aumento de enzima hepática. **Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos** Muito comuns: erupções cutâneas, urticária. Incomum: reação de fotossensibilidade. Muito raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa generalizada aguda, eritema multiforme, erupção cutânea tóxica, dermatite esfoliativa, dermatite bolhosa. Erupções psoriasiformes ou exacerbação da psoríase. Alopecia. **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo** Muito comuns: reações musculoesqueléticas (artralgia e mialgia). **Distúrbios gerais e alterações no local da administração** Incomum: Pirexia Comum: fadiga. **Laboratoriais** Incomum: diminuição do peso**.

* hipogeusia, incluindo augesia, que geralmente se recupera dentro de várias semanas após a descontinuação do medicamento. Casos isolados de hipogeusia prolongada foram relatados.
** diminuição de peso secundário à disgeusia.

Reações adversas de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas de experiência pós-comercialização com este medicamento através de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como estas reações são reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar a sua frequência, que é, por conseguinte, classificada como desconhecida. Reações adversas da medicação estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do Dicionário Médico para Atividades reguladoras (MedDRA). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3 - Reações adversas de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios do sistema imunológico Reação anafilática, reação tipo a doença do soro. **Distúrbios do sistema nervoso** Anosmia incluindo anosmia permanente, hiposmia.

Distúrbios visuais
Visão borrada, acuidade visual reduzida.

Distúrbios do ouvido e labirinto
Hipocausia, deficiência auditiva.

Distúrbios vasculares
Vasculite.

Distúrbios gastrintestinais
Pancreatite.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo
Erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
Rabdomiólise.

Distúrbios gerais e condições do local de administração
Doença semelhante à gripe, sintomas da gripe, febre.
Laboratoriais
Aumento da creatina fosfoquinase sérica.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foram relatados poucos casos de superdose (até 5 g), promovendo efeitos como cefaleia, náusea, dor epigástrica e vertigem.

O tratamento recomendado para quando ocorrer superdose consiste em eliminar o fármaco, primeiramente por administração de carvão ativado, e uso de terapia sintomática de suporte, quando necessária.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.8326.0089

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ: 10.588.595/0010-92

Fabricado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Estácio de Sá, 1144 – Campinas – SP

Indústria Brasileira

IB270519A

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 26/04/2017.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/10/2020	Gerado no momento do Peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: DIZERES LEGAIS VPS: 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14 250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 28
01/10/2019	2304540/19-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2019	2182586/19-6	11004 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	16/09/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14 250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 28
14/06/2017	1184562/17-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2017	0719826/17-4 LAMISIL®	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	26/04/2017	**VP** 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14 250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 28

01/02/2016	1219982/16-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14 250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 28
18/11/2015	1004176/15-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2014	1023414/14-4	1959 - GENÉRICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	20/07/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14 250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 28
28/05/2014	0421040/14-9	10459 - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2015	0243907/15-7	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2015	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 14 250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 28