

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### **1. Denominação do Medicamento**

Terbinafina Jaba 250 mg Comprimidos

### **2. Composição Qualitativa e Quantitativa**

Cada comprimido contém 250 mg de Terbinafina, sob a forma de cloridrato.

*Excipientes ver 6.1.*

### **3. Forma Farmacêutica**

Comprimidos

### **4. Informações Clínicas**

#### **4.1 Indicações Terapêuticas**

1 - 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.

2 - Onicomicoses (infecções fúngicas das unhas) causadas por fungos dermatófitos.

**Nota:** A Terbinafina administrada oralmente não é eficaz na *Pityriasis versicolor*.

#### **4.2. Posologia e Modo de Administração**

##### **Adultos:**

250 mg por dia.

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

##### **Infecções da pele:**

É recomendada a seguinte duração média do tratamento:

1 - *tinea corporis*: 4 semanas.

2 - *tinea cruris*: 2-4 semanas.

3 - *tinea pedis* (interdigital, plantar): 2 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.

- 1 - Onicomicoses das unhas das mãos 6 semanas de tratamento são suficientes para as infecções das unhas das mãos, na maioria dos casos.
- 2 - Onicomicoses das unhas dos pés 12 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 interrupção do tratamento.

Este facto deve-se ao tempo necessário para o crescimento das unhas saudáveis.

#### **Crianças:**

Não existe experiência em crianças, pelo que o seu emprego não pode ser recomendado.

#### **Idosos:**

Não há evidências que sugiram que os doentes idosos necessitem de uma posologia diferente ou apresentem 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 e Precauções Especiais de Utilização**).

*Via de administração:* Via oral.

### **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**

Se um doente apresentar sinais ou sintomas sugestivos de disfunção hepática tais como náuseas, anorexia ou cansaço persistente inexplicável, ou icterícia, urina escura ou fezes descoloradas, deve ser verificada a origem hepática e deve ser descontinuada a terapêutica com Terbinafina Jaba 250 mg Comprimidos (ver **4.8 - Efeitos Indesejáveis**). Estudos farmacocinéticos de dose única em doentes com doença hepática pré-existente mostraram que a depuração do cloridrato de Terbinafina pode estar reduzida em cerca de 50 %. A utilização terapêutica de Terbinafina Jaba 250 mg Comprimidos em doentes com doença hepática activa ou crónica não foi estudada em ensaios clínicos prospectivos, não podendo por esse motivo ser recomendada. Os doentes com redução da função renal (clearance da creatinina inferior a 50 ml/min ou nível de creatinina sérica superior a 300 mmol/l) deverão reduzir a dose para metade da 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 antidepressivos tricíclicos (ADTs), -bloqueadores, inibidores selectivos da recaptção 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. Interações 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 (por exemplo, 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, inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) do tipo B, se estes tiverem 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 à 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 Jaba 250 mg Comprimidos.

#### **4.6 Gravidez e Aleitamento**

##### **Gravidez**

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 Jaba 250 mg Comprimidos não deve ser usado durante a gravidez a não ser que os possíveis benefícios ultrapassem os riscos potenciais.

##### **Aleitamento**

A Terbinafina é excretada no leite; por este motivo as mães submetidas ao tratamento com Terbinafina Jaba 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 Jaba sobre a capacidade de condução ou utilização de máquinas.

#### **4.8. Efeitos indesejáveis**

Frequência estimada: muito comuns = 10 %, comuns = 1 % a <10 %, pouco comuns = 0,1 % a <1 %, raros = 0,01 % a <0,1 %, muito raros <0,01 %.

Em geral, Terbinafina Jaba 250 mg Comprimidos é bem tolerado. Os efeitos secundários são geralmente de grau ligeiro ou moderado e transitórios. Os mais

comuns 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 comuns***

Distúrbios do sabor, incluindo perda do sabor; os quais geralmente recuperam várias semanas após a interrupção do tratamento.

#### ***Raros***

Foi descrita disfunção hepatobiliar (principalmente de natureza colestática), incluindo casos muito raros de insuficiência hepática (ver **4.4 - Advertências e Precauções Especiais de Utilização**).

#### ***Muito raros***

Foram descritas reacções cutâneas graves (por exemplo, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica) e reacções anafilactoídes. No caso da ocorrência de *rash* cutâneo progressivo o tratamento com Terbinafina Jaba 250 mg Comprimidos deverá ser imediatamente interrompido.

Foram relatadas perturbações hematológicas tais como neutropénia, agranulocitose ou trombocitopénia.

Foi descrita queda do cabelo, apesar de não ter sido estabelecida uma relação causal.

### **4.9 Sobredosagem**

Encontram-se descritos alguns casos de sobredosagem (até 5 g), dando origem a cefaleias, náuseas, dor epigástrica e tonturas. O tratamento recomendado na sobredosagem consiste na eliminação do fármaco, principalmente por administração de carvão activado e na administração de tratamento sintomático de suporte, se necessário.

## **5. Propriedades Farmacológicas**

### **5.1 Propriedades Farmacodinâmicas**

*Grupo farmacoterapêutico:* 1.2. Antifúngicos

*Código ATC:* D01BA02

A Terbinafina é um antifúngico oral que pertence ao grupo das alilaminas e que possui um largo espectro de actividade contra patogéneos fúngicos da pele e unhas, incluindo dermatófitos como *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum* (por exemplo, *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 efeito letal para o fungo. A acção da Terbinafina deve-se à 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 mg/ml, duas 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 às 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 lhe permite alcançar concentrações elevadas nos folículos pilosos, cabelo e pele rica em sebo. Há também provas de que a Terbinafina é distribuída ao leite ungueal no decurso das primeiras semanas de tratamento.

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

A biotransformação origina metabolitos sem actividade antifúngica, os quais são 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 %.

### **Biodisponibilidade/Bioequivalência:**

Foi realizado o estudo de bioequivalência com o medicamento de referência Lamisil comprimidos a 250 mg (cloridrato de Terbinafina equivalente a 250 mg de Terbinafina). O estudo cruzado, randomizado incluiu 26 voluntários com idade entre 18-35 anos que receberam uma dose única sistémica de 250 mg de Terbinafina após um período de lavagem de 14 dias. Durante o estudo não foram registadas nenhuma reacções adversas.

A avaliação da bioequivalência foi feita considerando os parâmetros farmacocinéticos  $AUC_t$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , e MRT e assumindo uma distribuição log-normal para os parâmetros em consideração excepto para  $t_{max}$ . Não foi aplicada nenhuma transformação para o parâmetro  $t_{max}$ .

Os intervalos de segurança de 90% para os parâmetros farmacocinéticos  $AUC_{0-T}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  e MRT preenchem completamente os limites pré-definidos de bioequivalência. Com base nestes resultados pode concluir-se que o medicamento Terbinafina Jaba 250 mg Comprimidos é bioequivalente com o medicamento de referência Lamisil 250 mg comprimidos.

## 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/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/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/dia, um aumento de 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 retrácteis 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 teste 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 de Excipientes**

Celulose microcristalina; Croscarmelose sódica; Estearato de magnésio; Hidroxipropilmetilcelulose; Macrogol 6 000; Sílica coloidal anidra.

### **6.2. Incompatibilidades**

Não foram descritas.

### **6.3. Prazo de Validade**

3 anos

### **6.4. Precauções Especiais de Conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C e ao abrigo da luz.

### **6.5. Natureza e Conteúdo do Recipiente**

Embalagens contendo 14 e 28 comprimidos acondicionados em blisters de folha de PVC/PVDC branco opaco – folha de Alumínio.

### **6.6. Instruções de Utilização e Manipulação**

Não existem requisitos especiais.

**7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Jaba Recordati S.A.  
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3  
2740-298 Porto Salvo  
Portugal

**8. Número (s) de Autorização de Introdução no Mercado**

502 79 82 - Embalagem de 14 comprimidos  
502 80 89 - Embalagem de 28 comprimidos

**9. Data da Primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado**

Março 2004

**10. Data da elaboração/revisão do texto**

Setembro 2008