

FICHA TÉCNICA

LAMISIL comprimidos

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Lamisil 250 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El principio activo es terbinafina (DCI) hidrocloreuro.

Cada comprimido contiene 250 mg de terbinafina (como hidrocloreuro). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos ranurados, circulares, biconvexos, de color blanquecino a blanco amarillento y con la inscripción LAMISIL 250, en circular, en una cara. La ranura es sólo para poder fraccionar el comprimido y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lamisil está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas de la piel, cuero cabelludo y uñas:

Tinea corporis

Tinea cruris

Tinea pedis

Tinea capitis

Onicomycosis

En el tratamiento de la *Tinea corporis*, *Tinea cruris* y *Tinea pedis*, la vía oral se considerará adecuada dependiendo del lugar, gravedad o extensión de la infección.

A diferencia de Lamisil tópico, Lamisil oral no es eficaz en pitiriasis versicolor ni en las

infecciones cutáneas causadas por *Candida*.

4.2. Posología y forma de administración

Dosis recomendada

Adultos: 250 mg (1 comprimido) una vez al día.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento varía en función de la indicación y gravedad de la infección.

- Infecciones de la piel

Se recomienda la siguiente duración de tratamiento:

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

Es posible que la remisión completa de los síntomas de la infección no se produzca hasta varias semanas después de la curación micótica.

- Infecciones del pelo y del cuero cabelludo

Duración recomendada de tratamiento: - *Tinea capitis*: 4
semanas

-

Onicomycosis

Para la mayoría de los pacientes, la duración del tratamiento eficaz es de 6 a 12 semanas.

Onicomycosis de las uñas de las manos

En la mayoría de los casos, seis semanas de terapia son suficientes para las infecciones de las uñas de las manos.

Onicomycosis de las uñas de los pies

En la mayoría de los casos, 12 semanas de terapia son suficientes para las infecciones de las uñas de los pies.

Los pacientes con un escaso crecimiento de la uña pueden requerir tratamientos más largos.

El efecto clínico óptimo se observa varios meses después de la curación micótica y cese del tratamiento. Esto está ligado al período necesario para el crecimiento del tejido sano de la uña.

Información adicional en poblaciones especiales

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Uso en niños

La experiencia con Lamisil comprimidos en niños es limitada y por consiguiente su utilización no puede ser recomendada.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de Lamisil comprimidos en pacientes con disfunción hepática crónica o activa (ver sección 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado suficientemente el uso de Lamisil comprimidos en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver sección 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y sección 5.2. "Propiedades farmacocinéticas").

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes contenidos en Lamisil comprimidos.

Insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función hepática

No se recomienda el uso de Lamisil comprimidos en pacientes con disfunción hepática crónica o activa. Antes de prescribir Lamisil comprimidos deberá evaluarse la función hepática basal. Puede producirse hepatotoxicidad en pacientes con y sin disfunción hepática preexistente. Se han notificado casos muy raros de insuficiencia hepática grave (alguno con desenlace fatal o requiriendo trasplante hepático) en pacientes tratados con Lamisil comprimidos. En la mayoría de los casos de insuficiencia hepática, los pacientes presentaron condiciones sistémicas subyacentes graves y no se estableció una asociación causal con la ingesta de Lamisil comprimidos (ver sección 4.8. "Reacciones adversas"). Deberá advertirse a los pacientes que se les prescribe Lamisil comprimidos que informen inmediatamente si aparecen síntomas como náuseas inexplicables y persistentes, anorexia, fatiga, vómitos, dolor abdominal superior derecho, ictericia, coloración oscura de la orina o deposiciones claras. Los pacientes que presenten estos síntomas deberán interrumpir el tratamiento oral con terbinafina y evaluar inmediatamente su función hepática.

Efectos dermatológicos

Se han notificado casos muy raros de reacciones graves de la piel (p.ej. síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) en pacientes tratados con Lamisil comprimidos. Si se produce erupción cutánea progresiva, deberá interrumpirse el tratamiento con Lamisil comprimidos.

Efectos hematológicos

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

Función renal

El uso de Lamisil comprimidos no se ha estudiado suficientemente en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina por debajo de 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. “Propiedades farmacocinéticas”).

Interacciones con otros medicamentos

Los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la enzima 2D6. Por consiguiente, los pacientes que reciban concomitantemente fármacos metabolizados principalmente por la enzima 2D6 (p. ej. ciertos productos de las siguientes clases de fármacos, antidepresivos tricíclicos, beta-bloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antiarrítmicos (incluyendo las clases 1A, 1B y 1C) e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) tipo B), deberán ser estrechamente vigilados por su médico especialmente en el caso de que el fármaco coadministrado tenga un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.5. “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Otros

La terbinafina se debe utilizar con precaución en pacientes con psoriasis, ya que se ha informado de casos muy raros en que la psoriasis ha empeorado.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre la terbinafina

El aclaramiento plasmático de la terbinafina puede ser acelerado por aquellos fármacos que inducen el metabolismo y puede ser inhibido por fármacos que inhiban el citocromo P-450. Cuando sea necesaria la administración concomitante de estos fármacos, la dosis de Lamisil comprimidos deberá ajustarse consecuentemente.

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

La cimetidina disminuyó el aclaramiento de terbinafina en un 33%.

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

La rifampicina incrementó el aclaramiento de terbinafina en un 100%.

Efecto de la terbinafina sobre otros medicamentos

En base a los estudios realizados *in vitro* y en voluntarios sanos, la terbinafina parece tener un potencial insignificante para inhibir o inducir el aclaramiento de los fármacos que son metabolizados vía el sistema del citocromo P450 (p.ej. terfenadina, triazolam, tolbutamida o anticonceptivos orales), a excepción de aquellos metabolizados por la enzima 2D6 (ver más adelante).

La terbinafina no interfiere con el aclaramiento de antipirina o digoxina.

Se han notificado algunos casos de alteraciones menstruales en pacientes que toman Lamisil comprimidos concomitantemente con anticonceptivos orales, aunque la incidencia de estas alteraciones no se diferencia de la observada en pacientes que toman anticonceptivos orales solos.

La terbinafina puede incrementar el efecto o la concentración plasmática de los siguientes medicamentos:

Cafeína

La terbinafina disminuyó el aclaramiento de la cafeína administrada por vía intravenosa en un 19%.

Compuestos metabolizados predominantemente por la enzima 2D6

Estudios realizados *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la enzima 2D6. Este hallazgo puede ser de relevancia clínica para los compuestos metabolizados predominantemente por la enzima 2D6 (p. ej. ciertos productos de las siguientes clases de fármacos, antidepresivos tricíclicos, beta-bloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antiarrítmicos (incluyendo las clases 1A, 1B y 1C) e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) tipo B), especialmente si éstos tienen un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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

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

La terbinafina incrementó el aclaramiento de la ciclosporina en un 15%.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no han revelado un potencial teratogénico o embriofetotóxico para la terbinafina. Hasta la fecha no se han observado casos de malformaciones en humanos con terbinafina. A pesar de ello, dado que la experiencia clínica en mujeres embarazadas es muy limitada, Lamisil comprimidos deberá utilizarse únicamente cuando esté claramente indicado durante el embarazo.

Lactancia

La terbinafina se excreta en la leche materna y por consiguiente las madres lactantes no deberán ser tratadas con Lamisil.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Los efectos secundarios son generalmente leves o moderados y transitorios. Se han observado las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos o tras su comercialización.

Las reacciones adversas (Tabla 1) se describen de acuerdo con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados.

Tabla 1

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones anafilactoides (incluyendo angioedema), lupus eritematoso sistémico y cutáneo.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea.
Poco frecuentes	Alteraciones del gusto, incluyendo pérdida del mismo, el cual se recupera generalmente a las pocas semanas de la interrupción del tratamiento. Se han observado casos aislados de alteración mantenida del gusto. En casos graves y de forma muy rara se ha observado disminución de la ingesta de alimentos que puede conllevar a una pérdida de peso significativa.
Muy raras	Mareo, parestesia e hipoestesia.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Trastornos gastrointestinales (plenitud, pérdida de apetito, dispepsia, náuseas, dolor abdominal leve, diarrea).
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Disfunción hepatobiliar y hepatitis aguda idiosincrásica (principalmente de naturaleza colestática), incluyendo casos muy raros de insuficiencia hepática grave (algunos con un desenlace fatal o bien con la necesidad de un trasplante hepático). En la mayoría de los casos de insuficiencia hepática, los pacientes presentaron condiciones sistémicas subyacentes graves y no se estableció una asociación causal con la ingesta de Lamisil comprimidos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Reacciones alérgicas cutáneas leves (erupción, urticaria)
Muy raras	Reacciones cutáneas graves (p.ej. síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosas generalizada aguda).
	Erupciones psoriasiformes o exacerbación de la psoriasis.
	Pérdida de cabello, si bien no se ha podido establecer una relación causal con el producto.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Reacciones musculoesqueléticas (artralgia, mialgia).
Trastornos generales	
Muy raras	Astenia intensa.

Otras reacciones adversas obtenidas a partir de notificaciones espontáneas postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en base a notificaciones espontáneas postcomercialización y se han organizado por clases de órganos del sistema. Debido a que estas reacciones se han notificado voluntariamente a partir de un tamaño de población incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma fidedigna.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica, reacción semejante a la enfermedad del suero.

Trastornos vasculares: vasculitis.

Trastornos del sistema nervioso: anosmia incluyendo anosmia permanente, hiposmia.

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: rabdomiolisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: enfermedad pseudo-gripal y pirexia.

Exploraciones complementarias: aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre.

4.9. Sobredosis

Se han notificado algunos casos de sobredosificación (después de la ingesta de hasta 5 g) produciéndose cefalea, náuseas, dolor epigástrico y sensación de inestabilidad.

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 adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antifúngicos para uso sistémico

Código ATC: D01B

A02

La terbinafina es una alilamina que presenta un amplio espectro de actividad frente a agentes patógenos fúngicos de la piel, pelo y uñas, incluidos dermatofitos tales como *Trichophyton* (p. ej. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (p. ej. *M. canis*) y *Epidermophyton floccosum*. A concentraciones bajas, la terbinafina es fungicida frente a dermatofitos, mohos y algunos hongos dimórficos. La actividad frente a levaduras es fungicida (p. ej. *Pityrosporum orbiculare* o *Malassezia furfur*) o fungistática, según las especies.

La terbinafina interfiere de modo específico en el primer paso de la biosíntesis del esteroide fúngico. Esto conduce a una deficiencia en ergosterol y a una acumulación intracelular de escualeno, lo que produce la muerte celular del hongo. La terbinafina actúa por inhibición de la escualeno epoxidasa en la membrana celular del hongo. La enzima escualeno epoxidasa no está unida al sistema del citocromo P450.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de Lamisil comprimidos, la terbinafina se absorbe bien (>70%) y su biodisponibilidad absoluta, tras el metabolismo de primer paso, es del 50% aproximadamente. Una dosis oral única de 250 mg de terbinafina produjo concentraciones plasmáticas máximas medias de

814 a 1340 microgramos/L durante las 2 horas siguientes a la administración. El AUC fue de 3180 a

4740 microgramos·h/L. La farmacocinética es proporcional a la dosis entre 125 y 750 mg. La concentración máxima de terbinafina en estado estacionario, en comparación con una dosis única, fue de una media del 25% más elevada y el AUC plasmática se incrementó en un factor de 2,3.

Las concentraciones plasmáticas de terbinafina descienden de manera trifásica, con semividas aparentes de 0,6-1,3 h, 16-26 h y 17-22 días. Esta larga semivida terminal se debe a una lenta redistribución del fármaco desde la piel. 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.

La terbinafina tiene una unión a proteínas plasmáticas del 99%. Se distribuye ampliamente a los tejidos y se concentra en la piel (incluido el estrato córneo) y el tejido adiposo (folículos pilosos y pieles ricas en grasa). La terbinafina se distribuye en la placa de la uña durante las primeras semanas de haberse iniciado la terapia. El volumen de distribución aparente, obtenido a partir de los datos de dosis oral única, es muy grande (948 L) en estado estacionario.

La terbinafina se metaboliza rápida y extensamente en 15 metabolitos por un mínimo de 7 isoenzimas CYP, con una mayor contribución por parte de 2C9, 1A2, 3A4, 2C8 y 2C19. Sin embargo es inhibidor competitivo del CYP2D6. La biotransformación produce metabolitos sin actividad antifúngica que se excretan fundamentalmente con la orina (70% aproximadamente). El resto de la dosis se excreta en heces. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan a los

10 – 14 días de iniciar la terapia. El aclaramiento plasmático aparente tras la dosis oral es de 75,5 L/h en voluntarios sanos. No se han observado cambios relacionados con la edad que fuesen clínicamente relevantes en relación a las concentraciones plasmáticas de terbinafina en estado estacionario.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios a largo plazo (hasta 1 año) realizados en ratas y perros no se han observado efectos tóxicos en ninguna de las especies hasta dosis de aproximadamente 100 mg/kg por día. A dosis elevadas administradas por vía oral, el hígado y posiblemente los riñones fueron identificados como órganos diana potenciales.

En un estudio de carcinogenicidad oral de 2 años en ratones, no se atribuyeron efectos neoplásicos o anormales al tratamiento hasta dosis de 130 (machos) y 156 (hembras) mg/kg por día. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, en el nivel de dosis superior de 69 mg/kg/día se observó una incidencia aumentada de tumores hepáticos en los machos. Los cambios, que podrían estar asociados a una proliferación de peroxisomas, han demostrado ser específicos de esta especie ya que no se han observado ni en el estudio de carcinogenicidad en ratones ni en otros estudios efectuados en ratones, perros o monos.

Durante los estudios de dosis elevadas de terbinafina en monos, se observaron irregularidades refráctiles en la retina a las dosis más elevadas (el nivel de efecto no tóxico fue 50 mg/kg). Estas irregularidades se asociaron con la presencia de un metabolito de terbinafina en el tejido ocular y desaparecieron al interrumpir el tratamiento. No se asociaron con cambios histológicos.

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 ≥ 100 mg/kg/día (valores de AUC aproximadamente 13x (m) y 6x (h) los observados en niños), se observaron signos de alteración del sistema nervioso central (CNS) 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 reacciones adversas sobre la fertilidad ni sobre los parámetros de reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearato de magnesio
Hipromelosa
Sílice coloidal anhidra
Carboximetilalmidón de sodio (de patata sin gluten)
Celulosa microcristalina.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar protegido de la luz. No almacenar en lugar cálido.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente.

Envases con 14 y 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Ninguna en especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona

8. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2007

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO



Enero de 2012