

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lamisil 250 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El principio activo es terbinafina (DCI) hidrocloreto.

Cada comprimido contiene 250 mg de terbinafina (como hidrocloreto).

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* (también conocida como *Tinea versicolor*) ni en las infecciones cutáneas causadas por *Candida* spp.

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 al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepática crónica o activa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función hepática

Está contraindicado el uso de Lamisil comprimidos en pacientes con disfunción hepática crónica o activa. Antes de prescribir Lamisil comprimidos deben realizarse pruebas de valoración de la función hepática. Puede producirse hepatotoxicidad en pacientes con y sin disfunción hepática preexistente, por lo que se recomienda realizar controles periódicos (tras 4-6 semanas de tratamiento) de la función hepática. En el caso de incrementos en los resultados del test de la función hepática, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con Lamisil comprimidos. 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 (ver secciones 4.3. "Contraindicaciones" y 4.8. "Reacciones adversas"). Debe advertirse a los pacientes que se les prescribe Lamisil 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 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, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) en pacientes tratados con Lamisil comprimidos. Si se produce erupción cutánea progresiva, debe interrumpirse el tratamiento con Lamisil comprimidos.

La terbinafina se debe utilizar con precaución en pacientes con psoriasis o con lupus eritematoso preexistentes, ya que en la experiencia post-comercialización 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 Lamisil comprimidos. Debe evaluarse la etiología de cualquier discrasia sanguínea que se produzca en los pacientes tratados con Lamisil comprimidos y considerar la necesidad de un posible cambio en el régimen de 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 CYP2D6. Por consiguiente, los pacientes que reciban concomitantemente fármacos metabolizados principalmente por la enzima CYP2D6 (p. ej. ciertos productos de las siguientes clases de fármacos, antidepresivos tricíclicos (ADTs), beta-bloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), antiarrítmicos (incluyendo las clases 1A, 1B y 1C) e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) tipo B), deben 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

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.

Advertencias sobre excipientes

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

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, puede ser necesario ajustar la dosis de Lamisil comprimidos consecuentemente.

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

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

Debido a la inhibición de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4, el fluconazol incrementó la C_{max} y el AUC de la terbinafina en un 52% y 69% respectivamente. Se puede producir un incremento similar en la exposición cuando otros fármacos que inhiben las enzimas CYP2C9 y CYP3A4, como son el ketoconazol y la amiodarona, se administran concomitantemente con terbinafina.

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 resultados de 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 aquéllos metabolizados por la enzima CYP2D6 (ver más adelante).

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

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

Se han notificado algunos casos de irregularidades en la menstruación 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 CYP2D6

Estudios realizados *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la enzima CYP2D6. Este hallazgo puede ser de relevancia clínica para los compuestos metabolizados predominantemente por la enzima CYP2D6 (p. ej. ciertos productos de las siguientes clases de fármacos, antidepresivos tricíclicos (ADTs), beta-bloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), antiarrítmicos (incluyendo las clases 1A, 1B y 1C) e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) 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% (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

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 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se han notificado algunos casos de irregularidades en la menstruación 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

No hay datos que sugieran ninguna recomendación especial para las mujeres en edad fértil.

Embarazo

Los estudios en animales no han revelado un potencial teratógico o embriofetotóxico para la terbinafina. Los estudios de toxicidad fetal y fertilidad en animales no sugieren ningún efecto adverso. 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 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

La terbinafina se excreta en la leche materna; por consiguiente las madres que estén en tratamiento oral con Lamisil comprimidos no deben dar el pecho

Fertilidad

Los estudios de toxicidad fetal y fertilidad en animales no sugieren ningún efecto adverso. Los estudios de fertilidad en ratas no indicaron ningún resultado adverso sobre la fertilidad ni el desarrollo reproductivo. No existe ninguna información relevante de la experiencia en humanos.

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 deben evitar conducir vehículos y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos o durante la experiencia post-comercialización.

Las reacciones adversas provenientes de los ensayos clínicos o de la experiencia post-comercialización (Tabla 1) se listan con un 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. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): 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).

Tabla 1

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia

Muy raras: Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacción anafilactoide, angioedema, lupus eritematoso sistémico y cutáneo.

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilácticas, reacción semejante a la enfermedad del suero.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión

Poco frecuentes: Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Hipogeusia*, ageusia*, mareo

Poco frecuentes: Parestesia e hipoestesia.

Frecuencia no conocida: Anosmia incluyendo anosmia permanente, hiposmia.

Trastornos oculares

Frecuentes: Alteración visual.

Frecuencia no conocida: Visión borrosa, disminución de la agudeza visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Tinitus.

Frecuencia no conocida: Hipoacusia, pérdida de audición.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Vasculitis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Distensión abdominal, pérdida de apetito, dispepsia, náuseas, dolor abdominal, diarrea.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Raras: Insuficiencia hepática, hepatitis, ictericia, colestasis, aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4 Advertencias y

precauciones especiales de empleo).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción, urticaria

Poco frecuentes: Reacción de fotosensibilidad

Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa generalizada aguda, erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa, dermatitis bullosa.

Erupciones psoriasiformes o exacerbación de la psoriasis.

Alopecia

Frecuencia no conocida: Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia, mialgia

Frecuencia no conocida: Rabdomiolisis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga

Poco frecuentes: Pirexia

Frecuencia no conocida: Enfermedad pseudo-gripal.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Pérdida de peso**

Frecuencia no conocida: Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre.

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

**Pérdida de peso secundaria a hipogeusia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Se han notificado algunos casos de sobredosificación (después de la ingesta de hasta 5 g) produciéndose 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: Antifúngicos para uso sistémico

Código ATC: D01BA02

Mecanismo de acción

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. *Malassezia furfur*) o fungistática, según las especies.

La terbinafina interfiere de modo específico en el primer paso de la biosíntesis del esterol 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.

Efectos farmacodinámicos

Cuando se administra por vía oral, la terbinafina se acumula en la piel, el cabello y las uñas a niveles asociados con la actividad fungicida.

Eficacia clínica y seguridad

Onicomycosis

La eficacia de Lamisil comprimidos en el tratamiento de la onicomycosis se muestra mediante la respuesta de los pacientes con infecciones en las uñas de los pies y/o en las uñas de las manos que participaron en tres ensayos clínicos controlados con placebo llevados a cabo en EEUU/Canadá (SFD301, SF5 y SF1508).

Los resultados del primer ensayo en infección en las uñas de los pies, evaluado en la semana 48 (12 semanas de tratamiento con 36 semanas de seguimiento tras la finalización del tratamiento), demostraron curación micológica, definida como la aparición simultánea del test KOH negativo y un cultivo negativo, en el 70% de los pacientes. El 59% de los pacientes mostró eficacia en el tratamiento (curación micológica y 0% de afectación de la uña o bien crecimiento >5mm de una nueva uña sin afectación); el 38% de los pacientes demostró curación micológica junto con curación clínica (0% de afectación de la uña).

En un segundo ensayo de onicomycosis dermatofítica en infección en las uñas de los pies, en el cual también se cultivaron no dermatofitos, se demostró una eficacia similar frente a dermatofitos. No se ha establecido el papel patogénico de los no dermatofitos cultivados en presencia de onicomycosis dermatofítica. Se desconoce la significación clínica de esta asociación.

Los resultados del ensayo en infección en las uñas de las manos, evaluado en la semana 24 (6 semanas de tratamiento con 18 semanas de seguimiento tras la finalización del tratamiento), demostraron curación micológica en el 79% de los pacientes, eficacia en el tratamiento en el 75% de los pacientes y curación micológica junto con curación clínica en el 59% de los pacientes.

El tiempo medio hasta el éxito del tratamiento para la onicomycosis fue de aproximadamente 10 meses para el primer ensayo en las uñas de los pies y de 4 meses para el ensayo en las uñas de las manos. En el primer ensayo en infección en las uñas de los pies, la tasa de recidiva clínica fue de aproximadamente el 15%, para pacientes evaluados como mínimo seis meses después de obtener la curación clínica y como mínimo un año tras finalizar el tratamiento con Lamisil.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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 1,3 microgramos/ml durante las 1,5 horas siguientes a la administración. La concentración máxima de terbinafina en estado estacionario (el 70% del estado estacionario se alcanza en 28 días aproximadamente), 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.

Distribución

La terbinafina tiene una unión a proteínas plasmáticas del 99%. Se distribuye ampliamente a los tejidos y se acumula en el estrato córneo lipofílico. La terbinafina también se secreta en el sebo, logrando así altas concentraciones en los folículos pilosos, el cabello y la piel rica en sebo. La terbinafina se distribuye en la placa de la uña durante las primeras semanas de haberse iniciado la terapia.

Metabolismo o Biotransformación

La terbinafina se metaboliza rápida y extensamente por un mínimo de 7 isoenzimas CYP, con una mayor contribución por parte de 2C9, 1A2, 3A4, 2C8 y 2C19. La biotransformación produce metabolitos sin actividad antifúngica.

Eliminación

Los metabolitos se excretan fundamentalmente con la orina. A partir del aumento del AUC plasmático en estado estacionario se calculó una vida media efectiva de unas 30 horas aproximadamente. La administración de dosis múltiples seguido de un muestreo sanguíneo extendido, reveló una eliminación trifásica con una vida media de eliminación terminal de 16,5 días aproximadamente.

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.
Agua desmineralizada

6.2 Incompatibilidades

Ninguna.

6.3 Periodo 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 envase

Envases con 14 y 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.435

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 1992

Fecha de la última renovación: Junio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023