



Terbinafina HCl

Agente antifúngico oral e tópico

CAS: 217087-09-7

Peso molecular: 327,94

Fórmula Molecular: C₂₁H₂₅N,HCl

Nome químico: (E)-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphtalene methanamine, hydrochloride.

Fator de correção: não é necessário.

Fator de umidade: não é necessário.

Fator de equivalência: somente para uso oral – 1,12

USO ORAL E TÓPICO

A Terbinafina faz parte do grupo de antimicóticos derivados das alilaminas, indicada por via oral ou tópica no tratamento de infecções micóticas da pele e unhas por dermatófitos, tinea, onicomicoses e por leveduras do gênero *Candida*. Terbinafina possui a capacidade de inibir o crescimento de uma grande gama de fungos patógenos (amplo espectro), devido ao bloqueio na síntese do ergosterol fúngico, através da inibição da enzima esqualeno epoxidase. Isto provoca um acúmulo do intermediário esqualeno e diminuição da produção de ergosterol, componente essencial da membrana celular fúngica.

Propriedades

- Agente antifúngico oral e tópico
- Tratamento onicomicose (infecção fúngica da unha)
- Infecções cutâneas causadas por leveduras do gênero *Candida* (*Candida albicans*)

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.

Comprovação 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.

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 capitis* ou *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 deste medicamento em 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 cloridrato de terbinafina, a taxa de recaída clínica foi de aproximadamente 15%.

Tinea capitis

Nos três estudos de eficácia comparativa SF 8001, SFE 304, SF 8002 cloridrato de terbinafina oral (62,5 - 250 mg por dia) foi dado a um total de 117 pacientes avaliados, dos quais mais de 97% eram crianças. Doses únicas diárias foram dadas após a refeição da noite durante 4 semanas (cloridrato de terbinafina) ou 8 semanas (griseofulvina). A eficácia, demonstrada por testes micológicos negativos e uma redução na sintomatologia, foi avaliada em 8 semanas e no exame de seguimento (semana 12 de estudos SF 8001e SFE 304, 24ª semana de estudo SF 8002). Resultados negativos do teste de micologia no seguimento foram obtidos em 85%, 88% e 72% dos pacientes que receberam cloridrato de terbinafina nos três estudos, os valores correspondentes para a griseofulvina foram 73%, 89% e 69%. A variável derivada "tratamento eficaz" (micologia negativa mais não, ou apenas suave, sinais e sintomas) foi alcançada em 82%, 78% e 69% dos pacientes tratados com cloridrato de terbinafina, em comparação com 66%, 74% e 59% em pacientes tratados com griseofulvina, a diferença foi estatisticamente significativa em favor de cloridrato de terbinafina no estudo SF 8001. Dois estudos de fase II de duração de tratamento totalizando 342 pacientes (a maior parte crianças) com Tinea capitis foram completados. Um estudo de 12 semanas, randomizado, grupo paralelo, duplo-cego, foi conduzido nos Estados Unidos e no Canadá, em crianças com infecção por Tinea capitis devido a espécies Trichophyton (SFO327C T201). O objetivo do estudo foi determinar a duração ótima (1, 2 ou 4 semanas) e segurança do tratamento com cloridrato de terbinafina (comprimidos), dado em doses ajustadas de peso uma vez por dia. Um segundo estudo multicêntrico de 16 semanas, randomizado, ativo-controlado, grupo paralelo foi conduzido na Europa em pacientes com Tinea capitis (> 4 anos) devido a espécie *Microsporum*. Os braços de tratamento cloridrato de terbinafina duração (6, 8, 10 e 12 semanas) foram duplo-cego, enquanto o braço comparador ativo de griseofulvina foi aberto (SFO327C T202). O objetivo do estudo foi identificar uma duração de tratamento segura e mais adequada com cloridrato de terbinafina (comprimidos) em pacientes com Tinea capitis causadas por espécies de *Microsporum*. A administração de uma dose de cloridrato de terbinafina foi baseada no peso corporal, em ambos os estudos, como se segue: < 20 kg: 62,5 mg, 20-40 kg: 125 mg, > 40 kg: 250 mg, administrada uma vez por dia. Em ambos os estudos, cloridrato de terbinafina foi muito bem tolerado. A análise dos dados de eficácia mostrou que ambas durações de tratamento de 2 e 4 semanas, proporcionaram uma boa eficácia em Tinea capitis causada por espécies de *Trichophyton*. No estudo de *Microsporum*, não houve diferença significativa nas taxas de cura completa entre os diferentes grupos de tratamento e de duração de 6 semanas de tratamento mostraram alta taxa de cura completa (62%) com uma boa tolerabilidade e conformidade. Estes resultados mostram que cloridrato de terbinafina reduziu o tempo de tratamento de 6-8 semanas para apenas 2-4 semanas em Tinea capitis causadas por espécies de *Trichophyton* comparada com a terapia padrão com griseofulvina. Em estudos clínicos fase II realizados em Tinea capitis, eventos adversos reportados das 588 crianças cadastradas foram, em geral, leves, relativamente pouco frequentes e muitas vezes tinha uma relação incerta com o tratamento. Houve 11 relatos de níveis SGPT elevados e uma perda de sabor.

Posologia / Concentração usual

É indicada por via oral em doses que podem variar de 125 a 250mg em dose única ou dividida em 2 tomadas, dependendo da manifestação.

Por via tópica, a 1% em cremes e loções.

Indicações e aplicações

Este medicamento está indicado para o tratamento:

- Onicomicose (infecção fúngica da unha) causada por fungos dermatófitos;
- Tinea capitis;

- 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, cloridrato de terbinafina oral não é eficaz no tratamento de Pitiríase versicolor. (também conhecida como *Tinea versicolor*).

Informações de Segurança

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.

Interações medicamentosas

Medicamento-medicamento

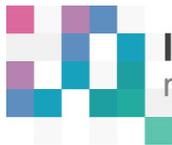
Interações a serem consideradas Interações que afetam o uso deste medicamento:

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_{max} 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 recaptção 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 extensivos 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 este medicamento não resultando em interações ou interações insignificantes.

Conforme os resultados de estudos realizados in vitro e em voluntários saudáveis, 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 abaixo). 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 comedicação cotrimoxazol (trimetoprima e sulfametoxazol), zidovudina, ou teofilina. Alguns casos de irregularidades menstruais têm sido relatados em pacientes que utilizam este medicamento 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.

Recomendações farmacotécnicas

Excipientes compatíveis: hipromelose, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio e lauril sulfato de sódio.

Fator de Equivalência somente para uso oral: 1,12

Informações de armazenamento

Verificar a informação no rótulo do produto.

Referências bibliográficas

Baudraz-Rosselet et al, 1992, Br J Dermatol.

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

Goodfield, 1992, Br J Dermatol.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19668672016&pIdAnexo=3640324 – último acesso: 09/06/2017.

Lebwohl et al, 2001 Cutis.

Prod Info Lamisil(TM), 2001.

Schatz et al, 1995, Clin Experimental Dermatol.

van der Schroeff et al, 1992, Br J Dermatol.

Villars & Jones, 1992, Br J Dermatol.