

REAÇÕES ADVERSAS:

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como: náuseas, problemas de estômago, perda do apetite, cansaço não usual ou fraqueza; se você notar que a sua pele ou olhos parecem amarelos, que sua urina está mais escura que o normal ou que suas fezes estão claras; se você tiver dor de garganta com febre e calafrios; se você apresentar perda de sangue não usual ou ferimentos; se você apresentar dificuldade para respirar, tontura, inchaço principalmente da face e da garganta; se você apresentar qualquer problema de pele. **TERTOP** é geralmente bem tolerado. No entanto, como com qualquer medicamento, podem ocorrer algumas reações adversas durante o tratamento. Algumas reações adversas raras ou muito raras podem ser sérias. Raramente **TERTOP** causa problemas no fígado, e muito raramente esses são sérios. Reações muito raras incluem diminuição de certos tipos de células do sangue, lupus (uma doença autoimune) ou problemas graves de pele, incluindo reações alérgicas.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS:

Não há restrições específicas quanto à ingestão concomitante com alimentos e bebidas.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES:

O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Deve ser usado com cautela em pacientes com problemas do fígado e nos rins.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

Se você sentir tontura enquanto estiver tomando **TERTOP**, não dirija ou utilize máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS:

Farmacodinâmica

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

A terbinafina é uma alilamina com amplo espectro de atividade contra fungos patogênicos da pele, cabelo e unhas, inclusive dermatófitos como *Trichophyton* (por exemplo, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans* e *T. violaceum*), *Microsporium* (por exemplo, *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* e leveduras do gênero *Candida* (por exemplo, *C. albicans*) e *Pityrosporum*. Em concentrações baixas, a terbinafina tem ação fungicida contra fungos dermatófitos, filamentosos e alguns fungos dimórficos. Sua atividade contra leveduras é fungicida ou fungistática, dependendo de sua espécie. A terbinafina interfere especificamente 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 da célula fúngica. A enzima esqualeno-epoxidase não está vinculada ao sistema do citocromo P450. Quando administrado por via oral, o fármaco concentra-se na pele, nos cabelos e nas unhas, em níveis associados à atividade fungicida.

Farmacocinética

Após administração oral, a terbinafina é bem absorvida (>70%) e a

biodisponibilidade absoluta da terbinafina de **TERTOP** após metabolismo de primeira passagem é de aproximadamente 50%. Uma dose oral única de 250 mg de terbinafina proporciona uma média de concentrações plasmáticas máximas de 1,3 mcg/ml, 1,5 horas após a administração. No estado de equilíbrio, em comparação à dose única, a concentração máxima de terbinafina foi na média 25% maior e a AUC aumentou em um fator de 2,3. Pode-se calcular uma meia-vida efetiva de aproximadamente 30 horas à partir do aumento da AUC plasmática. A biodisponibilidade da terbinafina é moderadamente modificada por alimentos (aumento na AUC menor que 20%), mas não o bastante para necessitar ajuste das doses. A terbinafina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (99%). Difunde-se rapidamente através da derme e se concentra no estrato córneo lipofílico. A terbinafina também é encontrada na secreção sebácea, atingindo, assim, altas concentrações nos folículos pilosos, pêlos e tecidos gordurosos. Há evidências de que a terbinafina se distribui na placa ungueal dentro das primeiras semanas após o início do tratamento.

A terbinafina é metabolizada rápida e extensivamente por sete isoenzimas CYP, com maior participação das CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C19. A biotransformação da terbinafina resulta em metabólitos sem atividade fúngica, que são excretados predominantemente na urina. 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 disfunção hepática pré-existente mostraram que o *clearance* (depuração) de **TERTOP** 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 o 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.

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 *moccasin*. A cura clínica completa ou a cura micológica foi reportada em 77% 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 *moccasin*. No tratamento de onicomicoses, a terbinafina oral também foi tão efetiva, inclusive existe a descrição de seu uso em caso não-responsivo à griseofulvina e cetoconazol. A tebinafina 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 com HIV positivo 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 tebinafina oral pode ser recomendada no tratamento de dermatofitoses por *Trichophyton sp* ou *Microsporium 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.

INDICAÇÕES:

- 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: **TERTOP** não é eficaz no tratamento de pitiríase versicolor.

CONTRAINDICAÇÕES:

TERTOP é contraindicado em casos de hipersensibilidade à terbinafina ou a qualquer um dos componentes da formulação. TERTOP é contraindicado em casos de doenças hepáticas. (veja “Precauções e advertências”).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

Gerais: o uso de **TERTOP** não é recomendado para pacientes com doença hepática crônica ou ativa. Sendo assim, deve-se investigar a presença de doença hepática pré-existente antes de se iniciar o tratamento com **TERTOP**. A ocorrência de hepatotoxicidade pode ocorrer em pacientes com ou sem doença hepática pré-existente. Casos muito raros de falha hepática grave (alguns fatais ou que requereram transplante hepático) foram relatados em pacientes tratados com terbinafina oral. Na maioria dos casos de falha hepática, os pacientes tinham condições sistêmicas basais graves e a relação causal com a ingestão de terbinafina foi incerta (veja “Reações adversas/colaterais”). Pacientes em tratamento com **TERTOP** devem ser alertados a relatar imediatamente sinais e sintomas como náusea persistente inexplicada, anorexia, fadiga, vômitos, dor na região abdominal superior direita, icterícia, urina escura ou fezes esbranquiçadas.

Pacientes com estes sintomas devem descontinuar o tratamento com **TERTOP** e realizar imediatamente uma avaliação da sua função hepática.

Efeitos dermatológicos: reações de pele graves (por ex. Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica) foram muito raramente relatadas em pacientes que utilizavam **TERTOP**. Caso ocorra *rash* progressivo, o tratamento com **TERTOP** deve ser descontinuado.

Efeitos hematólogicos: casos muito raros de discrasias sanguíneas (neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia, pancitopenia) foram relatados em pacientes tratados com **TERTOP**. A etiologia de qualquer discrasia sanguínea que ocorra em pacientes tratados com **TERTOP** deve ser avaliada e deve-se considerar a possibilidade de alteração do regime de medicação, incluindo interrupção do tratamento com **TERTOP**.

Função renal: o uso de **TERTOP** 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 (veja “Farmacocinética”).

Interação com outros medicamentos: estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a terbinafina inibe o metabolismo do CYP2D6. Portanto, pacientes sob tratamento concomitante com drogas metabolizadas predominantemente por essa enzima como, por exemplo, alguns medicamentos das classes dos antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antiarrítmicos da classe 1A, 1B e 1C e inibidores da monoaminoxidase tipo B (IMAO-B), devem ser monitorados se a droga coadministrada apresentar baixo índice terapêutico (veja “Interações medicamentosas”).

Outro: **TERTOP** contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência grave de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem ser tratados com **TERTOP**.

Gravidez: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Os estudos de fertilidade e de toxicidade fetal realizados em animais não evidenciaram reações adversas. Como a experiência clínica em mulheres grávidas é muito limitada, **TERTOP** não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que, as potenciais vantagens superem os possíveis riscos.

Amamentação: mães que utilizam **TERTOP** não devem amamentar, pois a terbinafina é excretada no leite materno. **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas:** não foram conduzidos estudos para verificar o efeito do tratamento com **TERTOP** sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas. Pacientes que apresentarem vertigem como um efeito adverso devem evitar dirigir ou utilizar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Efeitos de outros medicamentos na terbinafina

A depuração plasmática da terbinafina pode ser acelerada por drogas que induzam o metabolismo e pode ser inibida por medicamentos que inibem o citocromo P450. Quando for necessária a administração simultânea desses fármacos, será necessário adaptar a dose de **TERTOP**.

Medicamentos que podem aumentar o efeito ou a concentração plasmática da terbinafina

A cimetidina diminui a depuração da terbinafina em 33%.