



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TERBINAFINA CLORHIDRATO

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Antifúngicos para uso sistémico.

**Código ATC:** D01BA02.

### 3.1. Farmacodinamia

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* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (*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 (*Pityrosporum orbiculare* o *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 P-450.

### 3.2. Farmacocinética

Tras la administración oral de los 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 vidas medias aparentes de 0,6 - 1,3 h, 16 - 26 h y 17 - 22 días. Esta larga vida media terminal se debe a una lenta redistribución del fármaco desde la piel. A partir del incremento en el AUC plasmática se puede calcular una vida media 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).





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

En los estudios a largo plazo realizados en ratas y perros no se han observado efectos tóxicos con dosis de aproximadamente 100 mg/kg/día, no se atribuyeron efectos neoplásicos o anormales al tratamiento. A dosis elevadas administradas por vía oral, el hígado y posiblemente los riñones fueron identificados como órganos diana potenciales.

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.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de las micosis superficiales (con excepción de la Pitiriasis versicolor).

Tratamiento de la onicomicosis.

Tratamiento de la Tiña capitis.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Adultos

125 mg/ dos veces al día o 250 mg/una vez al día, por un período de 2 semanas hasta 12 semanas.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## Niños

### Mayores de 6 años

Entre 10 a 20 kg de peso

62,5 mg/día.

Entre 20 a 40 kg de peso

125 mg/día.

## 5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## 5.3. Dosis en poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

No se ha estudiado suficientemente el uso de terbinafina comprimidos en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo.

### Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de terbinafina comprimidos en pacientes con disfunción hepática crónica o activa.

### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

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 terbinafina comprimidos a este grupo de edad, debe considerarse la posibilidad de disfunción hepática o renal preexistente.

## 5.4. Modo de empleo o forma de administración

El comprimido o tableta debe tomar con medio vaso con agua, con o sin alimentos.

La duración del tratamiento varía en función de la indicación y gravedad de la infección. Es posible que la remisión completa de los síntomas de la infección no se produzca hasta varias semanas después de la curación micótica.

En la mayoría de los casos, se requieren hasta 12 semanas de terapia 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.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Poco frecuentes: Anemia.

Muy raras: Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy raras: Reacciones anafilactoides (incluyendo angioedema), precipitación y exacerbación del lupus eritematoso sistémico y cutáneo.

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica, reacción semejante a la enfermedad del suero.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Poco frecuentes: Pérdida de peso.

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Depresión.

Poco frecuentes: Ansiedad.

Frecuencia no conocida: Síntomas de depresión secundarios a disgeusia.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Cefalea

Frecuentes: Disgeusia, incluyendo ageusia, mareo.

Muy raras: Mareo, 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**

Frecuentes: Acúfenos.

Frecuencia no conocida: Hipoacusia, pérdida de audición.

### **Trastornos vasculares**

Frecuencia no conocida: Vasculitis, hipotensión postural.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Distensión abdominal, dispepsia, náuseas, dolor abdominal, diarrea

Frecuencia no conocida: Pancreatitis.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos hepatobiliares**

Raras: Insuficiencia hepática, hepatitis, ictericia, colestasis causal con la ingesta de terbinafina.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuentes: Erupción, urticaria.

Poco frecuentes: Reacciones de fotosensibilidad (p.ej. fotodermatosis, reacción de Fotosensibilidad alérgica y erupción polimorfa a la luz).

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa generalizada aguda, erupciones psoriasiformes o exacerbación de la psoriasis, pústula exantematosa aguda, dermatitis exfoliativa, dermatitis vesicular, alopecia

Frecuencia no conocida: Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy frecuentes: Artralgia, mialgia.

Frecuencia no conocida: Rabdomiólisis.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Fatiga.

Poco frecuentes: Pirexia.

Muy raras: Astenia intensa.

Frecuencia no conocida: Enfermedad pseudogripal y pirexia.

### **Exploraciones complementarias**

Frecuencia no conocida: Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, aumento de las enzimas hepáticas.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

#### 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 inhiben el citocromo P-450.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Cuando sea necesaria la administración concomitante de estos fármacos, la dosis de terbinafina comprimidos deberá ajustarse consecuentemente.

La Cimetidina puede disminuir el aclaramiento de terbinafina en un 33%.

La Rifampicina puede incrementar 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 P-450 como terfenadina, triazolam, tolbutamida o anticonceptivos orales.

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

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

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

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

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 como antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes, 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.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

No se recomienda el uso de terbinafina en pacientes con disfunción hepática crónica o activa. 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 terbinafina.

Se han notificado casos muy raros de reacciones graves de la piel como síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con terbinafina. Si se produce erupción cutánea progresiva, deberá interrumpirse el tratamiento.

Se han descrito casos muy raros de discrasias sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia) en pacientes tratados con terbinafina.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Deberá evaluarse la etiología de las discrasias sanguíneas que se puedan producir en los pacientes tratados con terbinafina y considerar la necesidad de un posible cambio en la medicación, incluyendo la interrupción del tratamiento.

El uso de terbinafina 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.

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

Antes de prescribir terbinafina deberá evaluarse la función hepática basal.

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.

## 8.2. Embarazo

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

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

## 8.3. Lactancia

La terbinafina se excreta en la leche materna y por consiguiente las madres lactantes no deberán ser tratadas con terbinafina. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 8.4. Fertilidad

La toxicidad fetal y los estudios de fertilidad en animales sugieren que no hay efectos adversos. 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.

## 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de terbinafina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. Los pacientes que experimenten mareos como reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

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

Insuficiencia renal grave.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia hepática grave.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

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

### 10.2. Tratamiento

El tratamiento recomendado para la sobredosificación consiste en eliminar el fármaco principalmente por lavado gástrico y administración de carbón activado y, proporcionar un tratamiento de apoyo adecuado.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática grave.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2022

