

Departamento de registro farmacéutico

LAMISIL[®]
(clorhidrato de terbinafina)

125 mg y 250 mg, comprimidos

Prospecto internacional

Autor del IPL:	Raghuram Akinapelli
Autor de la CDS:	Raghuram Akinapelli
Aprobación por GLC:	27 de octubre de 2015, modificado el 18 de noviembre de 2015
Fecha de distribución:	22 de diciembre de 2015
Número de referencia:	2015-PSB/GLC-0795-s
Versión del documento:	Final

Lamisil®

Antifúngico para uso oral

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos (ranurados) para administración oral.

Sustancia activa

Clorhidrato de terbinafina.

Comprimidos de 125 mg (ranurados) para uso pediátrico: cada comprimido contiene 125 mg de terbinafina (en forma de clorhidrato).

Comprimidos de 250 mg (ranurados): cada comprimido contiene 250 mg de terbinafina (en forma de clorhidrato).

Principio activo

Terbinafina.

Excipientes

Comprimidos de 125 mg: estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, lactosa, carboximetilalmidón sódico.

Comprimidos de 250 mg: estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, lactosa, carboximetilalmidón sódico.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Tratamiento de:

- Onicomicosis (infecciones fúngicas de las uñas) causadas por dermatofitos.
- Tiña del cuero cabelludo.
- Infecciones fúngicas de la piel (tiña corporal, tiña inguinal, tiña del pie) e infecciones cutáneas por levaduras del género *Candida* (por ejemplo, *Candida albicans*) cuando, en general, se considere que el tratamiento oral es apropiado debido a la localización, severidad o extensión de la infección.

Nota: a diferencia de Lamisil para uso tópico, Lamisil para uso oral no es eficaz contra la pitiriasis versicolor (también conocida como tiña versicolor).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la severidad de la infección.

Adultos

250 mg una vez al día.

Infecciones cutáneas

Duración aconsejada del tratamiento:

- Tiña del pie (interdigital, plantar o «en mocasín»): 2 a 6 semanas.
- Tiña corporal e inguinal: 2 a 4 semanas.
- Candidiasis cutánea: 2 a 4 semanas.

Es posible que los signos y síntomas de la infección no desaparezcan por completo hasta varias semanas después de la curación micológica.

Infecciones del pelo y del cuero cabelludo

Duración aconsejada del tratamiento:

- Tiña del cuero cabelludo: 4 semanas.

La tiña del cuero cabelludo afecta sobre todo a los niños.

Onicomycosis

En la mayoría de los pacientes el tratamiento surte efecto en 6 a 12 semanas.

Onicomycosis de la mano

En la mayoría de los casos de infección de las uñas de la mano bastan 6 semanas de tratamiento.

Onicomycosis del pie

En la mayoría de los casos de infección de las uñas del pie bastan 12 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes con crecimiento lento de las uñas pueden necesitar tratamientos más prolongados. El efecto clínico óptimo se observa unos meses después de la curación micológica y del cese del tratamiento. Esto depende del tiempo que tarde en volver a crecer la uña sana.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se ha estudiado suficientemente la administración de los comprimidos de Lamisil en pacientes con disfunción renal, por lo que no se recomienda su uso en esta población (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOCINÉTICA).

Disfunción hepática

La administración de los comprimidos de Lamisil está contraindicada en pacientes con hepatopatías crónicas o activas (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes pediátricos

No hay datos sobre el uso de Lamisil en niños menores de 2 años (generalmente de menos de 12 kg de peso corporal).

Niños < 20 kg:	62,5 mg (la mitad de un comprimido de 125 mg) una vez al día
Niños que pesen de 20 a 40 kg:	125 mg (un comprimido de 125 mg) una vez al día
Niños > 40 kg:	250 mg (dos comprimidos de 125 mg) una vez al día

Pacientes geriátricos

No hay pruebas de que los ancianos (de 65 años o más) necesiten dosis diferentes ni de que sufran efectos secundarios distintos de los que se observan en pacientes más jóvenes. Al prescribir comprimidos de Lamisil a ancianos se debe pensar en posibles alteraciones preexistentes de la función hepática o renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Modo de administración

Los comprimidos ranurados se toman por vía oral con agua. De preferencia, deben tomarse a la misma hora cada día, en ayunas o después de comer.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes de los comprimidos de Lamisil.
- Hepatopatía crónica o activa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Función hepática

La administración de comprimidos de Lamisil está contraindicada en los pacientes con hepatopatías crónicas o activas. Antes de prescribir los comprimidos de Lamisil deben efectuarse pruebas de la función hepática. Debido al riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con o sin hepatopatías preexistentes, se recomienda un control periódico de la función hepática (después de 4 a 6 semanas de tratamiento). Ante cualquier elevación de los parámetros hepáticos, se suspenderá inmediatamente la administración de Lamisil.

En pacientes que tomaban comprimidos de Lamisil se han notificado casos muy inusuales de insuficiencia hepática grave (algunos mortales o que necesitaron un trasplante de hígado). La mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática padecían afecciones sistémicas subyacentes graves (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS). Cuando se prescriban los comprimidos de Lamisil se pedirá al paciente que comunique de inmediato cualquier síntoma de náuseas, disminución del apetito, cansancio,

vómitos, dolor en el hipocondrio derecho, ictericia, orina oscura o heces claras, de origen desconocido o persistentes. Los pacientes con estas manifestaciones deben abandonar el tratamiento con terbinafina oral y someterse de inmediato a pruebas de la función hepática.

Efectos dermatológicos

Se han registrado casos muy esporádicos de reacciones cutáneas graves (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa acompañada de eosinofilia y síntomas generales) en pacientes que tomaban comprimidos de Lamisil. En caso de erupción cutánea progresiva debe suspenderse el tratamiento con Lamisil.

Se requiere cautela al administrar la terbinafina a pacientes con psoriasis o lupus eritematoso preexistentes puesto que durante la farmacovigilancia se han notificado casos de precipitación y de agudización de la psoriasis y del lupus eritematoso cutáneo y sistémico

Efectos hemáticos

Se han notificado casos muy esporádicos de discrasia hemática (neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia) en pacientes tratados con los comprimidos de Lamisil. Se debe investigar la causa de toda discrasia hemática en los pacientes que toman comprimidos de Lamisil, y se debe considerar la posibilidad de cambiar de régimen terapéutico o incluso de suspender el tratamiento.

Función renal

No se ha estudiado suficientemente el uso de los comprimidos de Lamisil en pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 50 ml/min o creatinina sérica superior a 300 µmol/l), por lo que no se recomienda su administración en estos casos (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

Interacciones

Los estudios efectuados *in vitro* e *in vivo* han revelado que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la CYP2D6. Por consiguiente, es necesario supervisar a los pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con fármacos metabolizados principalmente por esta forma, como algunos antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiarrítmicos (incluidos los de las clases 1A, 1B y 1C) e inhibidores de la monoaminoxidasa de tipo B, sobre todo cuando el fármaco coadministrado tenga un estrecho margen terapéutico (véase el apartado INTERACCIONES).

REACCIONES ADVERSAS

La tabla 1 enumera las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o después de la comercialización del producto, por clases de trastornos del diccionario MedDRA (por clase de órgano, aparato o sistema). En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se han clasificado en orden decreciente de frecuencia y en cada categoría de frecuencia se han clasificado en orden decreciente de gravedad. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente

convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100 - < 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000 - < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000 - < 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y después de la comercialización del producto

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Infrecuentes	Anemia
Muy raros	Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raros	Reacciones anafilactoides (incluido edema angioneurótico), lupus eritematoso cutáneo y sistémico
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión
Infrecuentes:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Disgeusia* (incluida ageusia*) y mareos
Infrecuentes	Parestesia e hipoestesia
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Trastornos visuales
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes:	Acúfenos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Síntomas gastrointestinales (distensión abdominal, disminución del apetito, dispepsia, náuseas, dolor abdominal leve, diarrea)
Trastornos hepatobiliares	
Raros	Insuficiencia hepática, hepatitis, ictericia, colestasis, elevación de las enzimas hepáticas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Exantema, urticaria
Infrecuentes:	Reacción de fotosensibilidad
Muy raros	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme, erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa, dermatitis ampollosa Erupciones psoriasiformes o agudización de la psoriasis Alopecia
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Reacciones osteomusculares (artralgia, mialgia)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Infrecuentes:	Fiebre
Frecuentes:	Cansancio
Exploraciones complementarias	
Infrecuentes:	Disminución de peso**

*Hipogeusia (incluida ageusia), que suele desaparecer en unas cuantas semanas tras la suspensión del medicamento. Se han notificado casos aislados de hipogeusia prolongada.

**Disminución de peso secundario a la disgeusia.

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de notificaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Lamisil. Dado que estas reacciones las comunica voluntariamente una población de tamaño incierto es imposible estimar de forma fiable su frecuencia, por lo que se consideran de «frecuencia desconocida». Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA y, dentro de cada clase, por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica, reacción similar a la enfermedad del suero

Trastornos del sistema nervioso

Anosmia (incluye anosmia permanente e hiposmia)

Trastornos oculares

Vista borrosa, disminución de la agudeza visual

Trastornos del oído y del laberinto

Hipoacusia, alteraciones auditivas

Trastornos vasculares

Vasculitis

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas generales

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Rabdomiólisis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Síndrome pseudogripal

Exploraciones complementarias

Elevación de la concentración sanguínea de creatina-fosfocinasa

INTERACCIONES

Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta

Interacciones que afectan al uso de Lamisil

Los fármacos inductores del metabolismo pueden acelerar la depuración plasmática de la terbinafina, mientras que los que inhiben el citocromo P450 pueden reducirla. Si es necesario administrar tales fármacos, es posible que deba adaptarse la dosis de los comprimidos de Lamisil.

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

La cimetidina redujo la depuración de la terbinafina un 33%.

El fluconazol aumentó la $C_{\max}$ y el AUC de la terbinafina un 52% y un 69%, respectivamente, debido a la inhibición de las formas CYP2C9 y CYP3A4. Podría producirse un aumento similar de la exposición al administrar junto con la terbinafina otros fármacos inhibidores de estas dos formas (como el ketoconazol y la amiodarona).

Los medicamentos siguientes pueden reducir el efecto o la concentración plasmática de la terbinafina.

La rifampicina aumentó la depuración de la terbinafina un 100%.

Interacciones que producen efectos en otros productos farmacéuticos

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

Compuestos metabolizados principalmente por la CYP2D6

Los estudios efectuados *in vitro* e *in vivo* han revelado que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por la CYP2D6. Este efecto puede tener importancia clínica en el caso de los compuestos metabolizados principalmente por esta forma, como algunos antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiarrítmicos (incluidos los de las clases 1A, 1B y 1C) e inhibidores de la monoaminoxidasa de tipo B, sobre todo si además tienen un margen terapéutico estrecho (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La terbinafina redujo la depuración de la desipramina un 82% (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En estudios realizados en sujetos sanos que eran metabolizadores rápidos del dextrometorfano (un antitusígeno y sustrato analítico de la CYP2D6), la terbinafina incrementó la proporción metabólica de dextrometorfano / dextrorfano en la orina unas 16 a 97 veces, en promedio. Por consiguiente, la terbinafina puede hacer que un metabolizador rápido de la CYP2D6 (genotipo) se convierta al fenotipo de metabolizador lento.

Cafeína

La terbinafina redujo un 19% la depuración de la cafeína administrada por vía intravenosa.

Información sobre otros medicamentos que no provocan interacciones con Lamisil o solo interacciones insignificantes

De acuerdo con los resultados de estudios llevados a cabo *in vitro* y en voluntarios sanos, la terbinafina tiene escasa capacidad para inhibir o potenciar la depuración de la mayoría de los fármacos metabolizados por el sistema del citocromo P450 (p. ej., terfenadina, triazolam, tolbutamida o anticonceptivos orales), a excepción de los que son metabolizados por la CYP2D6 (véase más adelante).

La terbinafina no interfiere con la depuración de la antipirina o la digoxina.

La terbinafina no altera la farmacocinética del fluconazol. No se ha observado una interacción de importancia clínica entre la terbinafina y medicamentos de posible coadministración como el cotrimoxazol (trimetoprima y sulfametoxazol), la zidovudina o la teofilina.

Se han descrito menstruaciones irregulares en pacientes tratadas de forma simultánea con comprimidos de Lamisil y anticonceptivos orales, aunque la incidencia de estos trastornos no es superior a la registrada en pacientes que reciben únicamente anticonceptivos orales.

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

La terbinafina aumentó la depuración de la ciclosporina un 15%.

Interacciones con alimentos y bebidas

Los alimentos modifican un poco la biodisponibilidad de la terbinafina (aumento del AUC de menos de un 20%), pero no lo suficiente como para justificar ajustes de la dosis.

**MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS,
EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD**

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Se han descrito menstruaciones irregulares en pacientes tratadas de forma simultánea con comprimidos de Lamisil y anticonceptivos orales, aunque la incidencia de estos trastornos no es superior a la registrada en pacientes que reciben únicamente anticonceptivos orales.

Se carece de datos que justifiquen recomendaciones especiales en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo

Los estudios sobre toxicidad fetal de la terbinafina realizados en animales no han revelado efectos adversos. Como la experiencia clínica documentada en mujeres embarazadas es muy escasa, no deben usarse los comprimidos de Lamisil durante el embarazo, a no ser que los beneficios esperados justifiquen los riesgos potenciales.

Lactancia

La terbinafina pasa a la leche materna; por consiguiente, no deben amamantar las madres que estén recibiendo un tratamiento oral con Lamisil.

Fecundidad

Se carece de información pertinente derivada de la experiencia en seres humanos. Los estudios de fecundidad en ratas no revelaron efectos adversos en la fecundidad ni en la función reproductora.

SOBREDOSIS

Se han notificado pocos casos de sobredosis (hasta 5 g), que se han acompañado de cefaleas, náuseas, dolor epigástrico y mareos.

El tratamiento recomendado en caso de sobredosis consiste en eliminar el fármaco, principalmente mediante la administración de carbón activado, y en proporcionar un tratamiento sintomático de apoyo si es necesario.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

La terbinafina es una alilamina que posee un amplio espectro de acción frente a los hongos patógenos de la piel, el pelo y las uñas, entre ellos los dermatofitos como *Trichophyton* (p. ej., *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans* o *T. violaceum*), *Microsporum* (p. ej., *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, y las levaduras de los géneros *Candida* (p. ej., *C. albicans*) y *Malassezia*. En concentraciones bajas, la terbinafina ejerce una acción fungicida contra dermatofitos, mohos y algunos hongos dimórficos. Su acción frente a las levaduras es fungicida o fungistática, según la especie de que se trate.

La terbinafina interfiere específicamente una de las primeras etapas de la biosíntesis de los esteroides fúngicos. Esto produce un déficit de ergosterol y una acumulación intracelular de escualeno que conduce a la muerte de la célula fúngica. La terbinafina actúa inhibiendo la escualeno-epoxidasa de la membrana celular fúngica, una enzima que no está relacionada con el sistema del citocromo P450.

Farmacodinamia

Tras la administración oral, la terbinafina se acumula en la piel, el pelo y las uñas, donde alcanza concentraciones fungicidas.

Farmacocinética

Absorción

La terbinafina se absorbe adecuadamente (> 70%) tras la administración oral. La administración de una dosis oral única de 250 mg de terbinafina produjo una concentración plasmática máxima media de 1,3 µg/ml al cabo de 1,5 horas. En el estado estacionario (que se alcanza casi en un 70% al cabo de 28 días), la concentración máxima de terbinafina fue, en promedio, un 25% mayor que tras una dosis única, y el AUC se multiplicó por 2,3.

Distribución

La terbinafina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (99%), se difunde rápidamente a través de la dermis y se acumula en el estrato córneo lipófilo. También se secreta en el sebo, alcanzando así concentraciones elevadas en los folículos pilosos, el pelo y la piel sebácea. Asimismo, hay pruebas de que se distribuye en la placa ungueal en las primeras semanas de tratamiento.

Biotransformación y metabolismo

La terbinafina es metabolizada de forma rápida y amplia por siete formas del CYP como mínimo, entre las que destacan la CYP2C9, la CYP1A2, la CYP3A4, la CYP2C8 y la CYP2C19. La biotransformación da lugar a metabolitos sin actividad antifúngica.

Eliminación

La vía de excreción predominante de los metabolitos es la vía urinaria. A partir del aumento del AUC plasmática en el estado estacionario, se calculó una semivida efectiva de

aproximadamente 30 horas. La administración de dosis múltiples seguida por la extracción de muestras de sangre durante un periodo prolongado reveló que la eliminación sigue un proceso trifásico con una semivida terminal de aproximadamente 16,5 días.

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta de la terbinafina como consecuencia del metabolismo de primer paso es de aproximadamente un 50% tras la administración de comprimidos de Lamisil.

Poblaciones especiales

Las concentraciones plasmáticas de terbinafina en el estado estacionario no han presentado cambios de importancia clínica en función de la edad.

Los estudios farmacocinéticos con dosis únicas realizados en pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina < 50 ml/min) o hepatopatías preexistentes revelaron que la depuración de la terbinafina administrada en forma de comprimidos de Lamisil puede disminuir cerca de un 50%.

Estudios clínicos

Onicomycosis

La respuesta de los pacientes con infecciones de las uñas de los pies o de las manos que participaron en tres estudios clínicos comparativos con placebo que se efectuaron en EE.UU. y Canadá (SFD301, SF5 y SF1508) demuestra la eficacia de los comprimidos de Lamisil en el tratamiento de la onicomycosis.

Los resultados del primer estudio sobre onicomycosis del pie, evaluados después de 48 semanas (12 semanas de tratamiento y 36 semanas de seguimiento después de su suspensión) mostraron que el 70% de los pacientes consiguieron la curación micológica, definida como la obtención combinada de una prueba de KOH negativa y un cultivo negativo. El tratamiento fue eficaz en el 59% de los pacientes (curación micológica y 0% de afectación de la uña, o bien, crecimiento > 5 mm de uña nueva y sana), mientras que el 38% consiguieron la curación micológica y clínica (0% de afectación de la uña).

En el segundo estudio sobre onicomycosis del pie causada por dermatofitos, en el que también se cultivaron hongos distintos de dermatofitos, se demostró una eficacia similar contra los dermatofitos. No se ha demostrado el papel patógeno de los demás hongos cultivados en presencia de onicomycosis por dermatofitos y se desconoce la importancia clínica de dicha asociación.

Los resultados del estudio sobre onicomycosis de la mano, evaluados después de 24 semanas (6 semanas de tratamiento y 18 semanas de seguimiento después de su suspensión) mostraron que el 79% de los pacientes consiguieron la curación micológica, que el tratamiento fue eficaz en el 75% y que el 59% consiguieron la curación micológica y clínica.

La media del tiempo transcurrido hasta el éxito del tratamiento contra la onicomycosis fue de aproximadamente 10 meses en el primer estudio sobre onicomycosis del pie y de 4 meses en el estudio sobre onicomycosis de la mano. En el primer estudio sobre onicomycosis del pie, la tasa de recidiva clínica fue de aproximadamente un 15% entre los pacientes evaluados durante

un periodo de al menos 6 meses tras la curación clínica y al menos un año tras la conclusión del tratamiento con Lamisil.

Tiña del cuero cabelludo

En los tres estudios comparativos que examinaron la eficacia (SF 8001, SFE 304 y SF 8002), se administró Lamisil por vía oral (62,5-250 mg al día) a un total de 117 pacientes evaluables, más del 97% de los cuales eran niños. Se administraron dosis diarias únicas después de la cena durante 4 semanas (Lamisil) u 8 semanas (griseofulvina). Para confirmar la eficacia, se debían observar resultados negativos en las pruebas micológicas así como una disminución de los síntomas en las evaluaciones realizadas después de 8 semanas y durante el examen de seguimiento (semana 12 en los estudios SF 8001 y SFE 304, semana 24 en el estudio SF 8002). Las pruebas micológicas de seguimiento dieron resultados negativos en el 85%, 88% y 72% de los pacientes tratados con Lamisil en los tres estudios, respectivamente, mientras que las cifras correspondientes con la griseofulvina fueron del 73%, 89% y 69%. El 82%, 78% y 69% de los pacientes tratados con Lamisil, frente al 66%, 74% y 59% de los que recibieron la griseofulvina, cumplieron el criterio de valoración derivado «eficacia del tratamiento» (pruebas micológicas negativas y síntomas o signos ausentes o leves); la diferencia fue estadísticamente significativa en favor de Lamisil en el estudio SF 8001.

Se llevaron a cabo dos estudios de fase II para determinar la duración óptima del tratamiento, en los que participaron en total 342 pacientes (sobre todo niños) con tiña del cuero cabelludo.

Se efectuó un estudio de 12 semanas, aleatorizado, con doble enmascaramiento y con grupos paralelos en Estados Unidos y Canadá en el que participaron niños con tiña del cuero cabelludo causada por especies del género *Trichophyton* (SFO327C T201). Este estudio tenía como objetivo evaluar la seguridad y determinar la duración óptima (1, 2 o 4 semanas) del tratamiento con dosis de Lamisil (comprimidos) ajustadas en función del peso.

En Europa se efectuó un segundo estudio multicéntrico de 16 semanas de duración, aleatorizado, comparativo con un fármaco de referencia y con grupos paralelos, en el que participaron pacientes (mayores de 4 años de edad) con tiña del cuero cabelludo causada por especies del género *Microsporum*. En los grupos tratados con Lamisil durante distintos periodos (6, 8, 10 o 12 semanas), la administración del medicamento se efectuó con doble enmascaramiento, mientras que en el grupo de referencia, la griseofulvina se administró sin enmascaramiento (SFO327C T202). El estudio tenía como objetivo determinar la duración más adecuada y segura del tratamiento con Lamisil (comprimidos) en pacientes con tiña del cuero cabelludo causada por especies del género *Microsporum*. La dosis de Lamisil administrada en ambos estudios se calculó en función del peso corporal: < 20 kg: 62,5 mg; 20-40 kg: 125 mg; > 40 kg: 250 mg una vez al día. Lamisil fue bien tolerado en ambos estudios. El análisis de los datos de eficacia reveló que los tratamientos de 2 y 4 semanas de duración fueron eficaces contra la tiña del cuero cabelludo causada por especies del género *Trichophyton*. En el estudio sobre el género *Microsporum*, no se observó una diferencia significativa entre las tasas de curación completa alcanzadas con los tratamientos de distintas duraciones; el tratamiento de 6 semanas produjo un alto porcentaje de curación completa (62%) junto con una buena tolerabilidad y un buen cumplimiento terapéutico. Estos resultados muestran que, para la tiña del cuero cabelludo causada por especies del género *Trichophyton*,

Lamisil permitió reducir la duración del tratamiento a sólo 2-4 semanas frente a 6-8 semanas con el tratamiento convencional a base de griseofulvina

En los estudios clínicos de fase II sobre la tiña del cuero cabelludo, los eventos adversos notificados en los 588 niños participantes fueron en general leves, relativamente infrecuentes y a menudo tuvieron una relación dudosa con el tratamiento. Se notificaron 11 casos de elevación de las concentraciones séricas de alanina-aminotransferasa y uno de disgeusia. Los demás eventos adversos consistieron en síntomas gastrointestinales o cutáneos leves y hallazgos de laboratorio indicativos de infecciones intercurrentes.

Infecciones fúngicas de la piel (tiña corporal, tiña inguinal y tiña del pie) e infecciones cutáneas por levaduras del género *Candida* (p. ej., *Candida albicans*) cuando, en general, se considere que el tratamiento oral es apropiado debido a la localización, severidad o extensión de la infección

Tres estudios multicéntricos comparativos, aleatorizados, con doble enmascaramiento (5OR [de 4 semanas], 6-7OR [de 4 semanas] y 11-21OR [de 6 semanas]) evaluaron la eficacia y la seguridad de los comprimidos de Lamisil para el tratamiento de la tiña corporal e inguinal.

Dos estudios con doble enmascaramiento, comparativos con placebo (5OR y 6-7OR) evaluaron la eficacia de Lamisil (125 mg dos veces al día) en pacientes con tiña corporal o inguinal. En estos estudios, un total de 46 pacientes recibieron Lamisil y 49, el placebo. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los datos demográficos y anamnésticos. La eficacia se evaluó después de 4 semanas y durante el examen de seguimiento, y para demostrarla, se exigían pruebas micológicas negativas y una disminución de los síntomas clínicos. En ambos estudios, el placebo mostró una eficacia mínima, mientras que Lamisil administrado por vía oral fue eficaz al final del tratamiento y en el examen de seguimiento.

El tercer estudio (11-21OR), multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento de 6 semanas comparó la eficacia y la seguridad de Lamisil (125 mg dos veces al día) con respecto a la griseofulvina (250 mg dos veces al día). El análisis de la eficacia incluyó a 126 pacientes de cada grupo. Este estudio demostró, al final del tratamiento y en el examen de seguimiento, una tasa elevada de curación micológica, una reducción de los signos y síntomas en el grupo tratado con Lamisil y una eficacia global significativamente mejor con Lamisil (125 mg dos veces al día) (93%-94%) que con el fármaco de referencia (86%-87%).

En resumen, en los principales estudios de eficacia descritos arriba, la administración de 125 mg de Lamisil dos veces al día durante un periodo de 4 a 6 semanas mostró una eficacia estadísticamente superior al placebo y a la griseofulvina en el tratamiento de la tiña corporal e inguinal.

Un estudio de 4 semanas (SF 00438) con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, comparó Lamisil (125 mg dos veces al día) con el placebo en pacientes con candidiasis cutánea. Cada grupo de tratamiento incluyó a 22 pacientes aleatorizados, de los cuales 19 fueron evaluados. De ellos, el 29% del grupo de Lamisil y el 17% del grupo del placebo consiguieron la curación micológica al final del tratamiento, y el 67% de los pacientes tratados con Lamisil obtuvieron resultados negativos en las pruebas micológicas al final del periodo de seguimiento. Estas tasas de respuesta indican que la duración mínima del tratamiento con Lamisil será de 2 semanas y que alrededor de la mitad de los pacientes necesitarán entre 3 y 4 semanas para curarse.

Dos estudios con doble enmascaramiento, comparativos con placebo, compararon Lamisil (125 mg dos veces al día) con un placebo (39-40OR) y con la griseofulvina (250 mg dos veces al día) (20OR) en el tratamiento de la tiña del pie. En ambos estudios participaron sujetos con tiña crónica recidivante. En el estudio 39-40OR, el 65% de los pacientes tratados con Lamisil consiguieron la curación micológica en el examen de seguimiento, mientras que ninguno de los pacientes respondió al placebo. El estudio 20OR demostró la gran eficacia de Lamisil, ya que se alcanzó una tasa de curación del 88% en el examen de seguimiento que se efectuó tras 6 semanas de tratamiento, frente al 45% de los pacientes tratados con la griseofulvina. Estos mismos pacientes, observados al cabo de 10 meses, presentaron una tasa de curación del 94%, frente a una eficacia del 30% con la griseofulvina en la misma población.

Tabla 3 Principales estudios sobre la eficacia: tiña corporal e inguinal, tiña del pie, candidiasis

Estudio	Tipo de estudio	Fármaco	Número de pacientes evaluables	Retiradas	% de resultados micológicos negativos		Resultados clínicos	
					Fin del tto.	Seg.	Fin del tto.	Seg.
5OR	4 sem. DE-placebo	Lamisil 125 d.v.d	13	4	64	89	54	62
		Placebo	15	2	0	0	0	0
6-7OR	4 sem. DE-placebo	Lamisil 125 d.v.d	33	8	97	97	85	91
		Placebo	34	6	29	36	12	12
11-21OR	6 sem. 125 d.v.d DB-griseofulvina	Lamisil 125 d.v.d	126	13	95	100	93	94
		Griseofulvina 250 d.v.d	126	16	88	94	87	86
SF 00438	2 sem. DE-placebo	Lamisil 125 d.v.d	19	3	29	67	11	47
		Placebo	19	3	17	47	11	11
39-40OR	6 sem. 125 d.v.d DE-placebo	Lamisil 125 d.v.d	23	3	68	77	59	65
		Placebo	18	6	13	0	0	0
20OR	6 sem. 125 d.v.d DB-griseofulvina	Lamisil 125 d.v.d	16	2	94	100	75	88
		Griseofulvina 250 d.v.d	12	6	27	55	27	45

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

En estudios a largo plazo (de hasta 1 año de duración) realizados en ratas y perros no se observaron efectos tóxicos pronunciados en ninguna de estas especies tras la administración de dosis orales de hasta 100 mg/kg/día. Con dosis orales elevadas, los órganos que pueden verse afectados son el hígado y posiblemente también los riñones.

En un estudio de carcinogenia oral de dos años de duración realizado en ratones no se encontraron alteraciones neoplásicas ni de otro tipo que pudieran atribuirse al tratamiento con dosis de hasta 130 mg/kg/día (en los machos) y 156 mg/kg/día (en las hembras). En otro estudio de carcinogenia oral de dos años de duración efectuado en ratas, se observó una mayor incidencia de tumores hepáticos en los machos que recibieron la dosis más elevada de 69 mg/kg/día. Estos cambios, que pueden asociarse a la proliferación de los peroxisomas, resultaron ser característicos de esta especie, puesto que no se observaron en el estudio de carcinogenia en ratones ni en otros estudios realizados en ratones, perros o monos.

Durante los estudios con dosis elevadas en monos, se hallaron irregularidades refractivas en la retina de los animales que recibieron las dosis más altas (la dosis máxima sin efectos tóxicos fue de 50 mg/kg). Estas irregularidades se asociaron con la presencia de un metabolito de la terbinafina en el tejido ocular y desaparecieron tras la suspensión del medicamento. No se acompañaron de alteraciones histológicas.

En un estudio de 8 semanas de duración de administración oral a ratas jóvenes, la dosis máxima sin efectos tóxicos fue de aproximadamente 100 mg/kg/día y el único hallazgo fue un ligero aumento del peso del hígado. Por otra parte, en perros en desarrollo tratados con dosis ≥ 100 mg/kg/día (valores de AUC aproximadamente 13 veces mayores en los machos y 6 veces mayores en las hembras que los registrados en niños), algunos animales presentaron signos de trastornos del sistema nervioso central, entre los que figuraban episodios aislados de convulsiones. Se han hecho hallazgos similares en ratas y monos adultos sometidos a exposiciones sistémicas considerables tras la administración intravenosa de terbinafina.

En la serie habitual de pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* no se hallaron indicios de potencial mutágeno ni clastógeno.

En los estudios con ratas y conejos no se apreciaron efectos adversos en la fecundidad ni en otros parámetros de la función reproductora.

INCOMPATIBILIDADES

No se conoce ninguna.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Los comprimidos de Lamisil no deben utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

Los comprimidos de Lamisil deben mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: diciembre de 2015.

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza