

TERBINAFINA HCl ANTIFÚNGICO

A **terbinafina** é utilizado no tratamento de infecções causadas por fungos. Os comprimidos devem ser protegidos da luz. A solução e o spray tópicos devem ser mantidos em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), e não devem ser congelados. É contra-indicado a pacientes alérgicos à **terbinafina** ou a outros componentes da formulação.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

A denominação química da **terbinafina** ($C_{21}H_{26}ClN$) é E-N-6,6dimetil-2-hepteno-in-il-N-metil-1-naftaleno metanamine.

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: agente antifúngico.

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), Microsporum (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 da sua espécie.

A **terbinafina** altera especificamente uma etapa inicial da biossíntese dos esteróis fúngicos. Essa interferência 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. A **terbinafina** não interfere no metabolismo de hormônios ou de outros medicamentos.

Quando administrado por via oral, o fármaco concentra-se na pele, nos cabelos e nas unhas, em níveis associados à atividade fungicida.

O creme possui um rápido início de ação e pode ser eficaz em um curto período de tratamento.

Farmacocinética Comprimidos - Uma dose oral única de 250 mg de **terbinafina** proporciona concentrações plasmáticas máximas de 0,97 mcg/ml, duas horas após a administração. A meia-vida de absorção é de 48 minutos e a meia-vida de distribuição é de 4 horas e 36 minutos.

A biodisponibilidade da **terbinafina** é moderadamente modificada por alimentos, mas

não o bastante para requerer ajuste das doses.

A **terbinafina** liga-se fortemente com as 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 peles gordurosas. 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 do citocromo P (CYP), com maior participação das CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C19. Sua biotransformação resulta em metabólitos sem atividade fúngica, que são excretados predominantemente na urina. A meia-vida de eliminação é de 17 horas. Não há indício de acúmulo.

Não se observaram alterações das concentrações plasmáticas de terbinafina no estado de equilíbrio relacionadas à idade; porém, a velocidade de eliminação pode ser reduzida em pacientes com insuficiência renal ou hepática, proporcionando níveis sanguíneos de **terbinafina** mais elevados. Creme, Solução Tópica e Spray Tópico - menos de 5% da dose é absorvida sistemicamente após aplicação tópica em seres humanos; portanto, a exposição sistêmica é muito baixa.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Comprimidos - Pacientes com disfunção hepática crônica estável e pré-existente devem receber metade da dose normal; para esses pacientes deve-se também estabelecer um valor basal e realizar um acompanhamento adequado (veja "Reações Adversas").

Se um paciente apresentar sinais e sintomas sugestivos de disfunção hepática, como náusea persistente inexplicada, anorexia, cansaço ou icterícia, urina escura ou fezes esbranquiçadas, deve-se verificar a origem hepática e interromper a terapia com **terbinafina** (veja "Reações Adversas").

Os pacientes com diminuição da função renal (clearance (depuração) de creatinina < 50 ml/min ou creatinina sérica superior a 300 mcg mol/L) devem receber metade da dose normal.

Estudos in vitro mostraram que a **terbinafina** inibe o metabolismo CYP2D6. Portanto os pacientes sob tratamento concomitante com drogas metabolizadas predominantemente por essa enzima, como por ex.: antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores, inibidores seletivos de recaptadores de serotonina, inibidores da monoaminoxidase tipo B (IMAO-B), devem ser monitorados se a droga co-administrada apresentar índice terapêutico baixo.

Creme - terbinafina Creme destina-se exclusivamente ao uso externo. Deve-se evitar o contato com os olhos.

Solução Tópica e Spray Tópico - Devem ser usados com cautela em pacientes com lesões nas quais o álcool possa causar irritação. Destinam-se exclusivamente ao uso externo. Podem causar irritação nos olhos. Em caso de contato acidental com os olhos, lave-os com água corrente e, se quaisquer sintomas persistirem consulte o médico. Em caso de inalação acidental, se algum sintoma aparecer e/ou persistir consulte o médico .

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Os estudos de fertilidade e de toxicidade fetal realizados em animais não evidenciaram reações adversas. Porque a experiência clínica em mulheres grávidas é muito limitada, **terbinafina** não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que, as potenciais vantagens superem os possíveis riscos. A **terbinafina** é excretada no leite materno; por isso mães que utilizam tratamento oral não devem amamentar. **Terbinafina** solução e spray tópicos somente devem ser usados durante a gravidez se claramente indicados.

Não tem sido relatado até o momento, casos de malformações em humanos relacionados ao uso de **terbinafina** solução e spray tópicos.

Não há informações sobre a interferência da **Terbinafina** na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Comprimidos - Conforme os resultados de estudos realizados in vitro e em voluntários sadios, a **terbinafina** apresenta insignificante potencial de inibir ou induzir a depuração dos medicamentos metabolizados pelo sistema do citocromo P 450 (por exemplo: ciclosporina, terfenadina, triaxazolam, tolbutamina ou anticoncepcionais orais).

Estudos in vitro demonstraram que a **terbinafina** inibe o metabolismo intermediário do CYP2D6. Esses dados in vitro apresentam relevância clínica para compostos metabolizados predominantemente por essa enzima, como por ex.: antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores, inibidores seletivos de recaptadores de serotonina, inibidores da monoaminoxidase tipo B (IMAO-B), e se esses demonstrarem índice terapêutico baixo. (veja "Precauções e advertências").

Alguns casos de irregularidades menstruais têm sido relatadas em pacientes que utilizam **Terbinafina** concomitantemente com contraceptivos orais, embora a incidência desses distúrbios permaneçam dentro dos limites de incidência básica dos pacientes tratados com anticoncepcionais orais. Por outro lado, o clearance (depuração) plasmático da **terbinafina** pode ser acelerado por drogas que induzam o metabolismo (como a rifampicina) e pode ser inibida por medicamentos que inibam o citocromo P450 (como a cimetidina). Quando for necessária a administração simultânea desses fármacos, será preciso adaptar-se a dose de **Terbinafina**.

Creme, Solução Tópica e Spray Tópico - Não se conhece nenhuma interação medicamentosa até o momento.

REAÇÕES ADVERSAS

Freqüência estimada: muito comum > 10%; comum > 1% a < 10%; incomum > 0,1% a < 1%; rara > 0,01% a < 0,1% e muito rara < 0,01%. Comprimidos - **terbinafina** é geralmente bem tolerado. Os efeitos colaterais são em geral leves a moderados e temporários. Os sintomas mais comuns são gastrintestinais (sensação de plenitude gástrica, perda de apetite, dispepsia, náuseas, dor abdominal leve e diarreia), reações cutâneas sem gravidade (exantemas e urticária), sintomas musculoesqueléticos (artralgia e mialgia).

Incomum: alteração do paladar, inclusive perda do mesmo, o que geralmente se restabelece dentro de algumas semanas após a interrupção do medicamento.

Rara: disfunção hepatobiliar (primária de natureza colestática) tem sido relatada em associação ao tratamento com terbinafina, inclusive casos muito raros de insuficiência hepática. (veja "Precauções e Advertências").

Muito raras: Têm sido reportadas reações cutâneas graves (por exemplo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica) e reações anafilactóides. Se ocorrer erupção progressiva da pele, o tratamento com LAMISIL deve ser interrompido. Foram observados distúrbios hematológicos como neutropenia, agranulocitose ou trombocitopenia. Relatou-se também perda de cabelo, embora não se tenha estabelecido relação causal. Creme, Solução Tópica e Spray Tópico - Ocasionalmente ocorrem vermelhidão, prurido ou sensação de ardor no local da aplicação; porém, raramente o tratamento precisa interromper-se por esse motivo. Esses sintomas devem diferenciar-se das reações alérgicas que são raras, mas que requerem a interrupção do tratamento.

POSOLOGIA

A duração do tratamento varia de acordo com a indicação e a gravidade da infecção.

Comprimidos

Crianças: Não há dados disponíveis sobre uso em crianças com menos de 2 anos de idade (geralmente abaixo de 12 kg).

Administração em crianças, em dose única diária, conforme faixa de peso:

Abaixo de 20 kg: 62,5 mg (1/2 comprimido de 125 mg).

De 20 a 40 kg: 125 mg (1 comprimido de 125 mg).

Acima de 40 kg: 250 mg (2 comprimidos de 125 mg ou 1 comprimido de 250 mg).

Adultos: 250 mg, uma vez ao dia.

Infecções cutâneas

Duração recomendada de tratamento:

Tinha dos pés (interdigital, plantar/tipo mocassim): 2 a 6 semanas.

Tinha do corpo, tinha crural: 2 a 4 semanas.

Candidíase cutânea: 2 a 4 semanas.

A cura micológica pode preceder de algumas semanas ao desaparecimento completo dos sinais e sintomas da infecção.

Infecções do couro cabeludo e dos cabelos

Duração recomendada de tratamento:

Tinea capitis: 4 semanas.

A Tinea capitis ocorre principalmente em crianças.

Onicomicose

Na maioria dos pacientes, a duração do tratamento bem sucedido é de 6 a 12 semanas. Onicomicose nas unhas das mãos

Na maioria dos casos, 6 semanas de tratamento são suficientes para o tratamento de infecções nas unhas das mãos.

Onicomicose nas unhas dos pés

Na maioria dos casos, 12 semanas de tratamento são suficientes para o tratamento de infecções nas unhas das mãos.

Alguns pacientes com pouco crescimento das unhas podem requerer tratamentos prolongados. O efeito clínico ótimo é observado alguns meses após a cura micológica e a interrupção do tratamento. Esse efeito se relaciona ao período necessário ao crescimento de tecido ungueal sadio.

Creme

Terbinafina pode ser aplicado 1 ou 2 vezes ao dia. Limpe e seque cuidadosamente as áreas afetadas, antes de utilizar **Terbinafina**. Aplique uma camada fina de creme na pele afetada e na área circundante, friccionando suavemente. No caso de infecções intertriginosas (submamárias, interdigitais, interglúteas, ingüinais), a aplicação pode ser recoberta com gaze, especialmente à noite.

Duração provável do tratamento:

Tinha do corpo e unha crural: 1 semana.

Tinha dos pés: 1 semana.

Candidíase cutânea: 1 semana.

Pitiríase versicolor: 2 semanas.

O alívio dos sintomas clínicos geralmente ocorre em alguns dias.

O uso irregular ou a interrupção prematura do tratamento implica em risco de recorrência. Se ao final de 2 semanas não aparecerem sinais de melhora, deve-se confirmar o diagnóstico. Solução Tópica e Spray Tópico

Adultos

Terbinafina Solução Tópica ou **Terbinafina** Spray Tópico é aplicado uma ou duas vezes ao dia, dependendo da indicação. Limpe e seque cuidadosamente as áreas afetadas, antes de aplicar o medicamento. Quantidade suficiente da solução ou do spray deve ser aplicada para abranger completamente as áreas de tratamento e cobrir a pele afetada e as áreas circundantes.

Duração e frequência do tratamento:

Tinha do corpo e unha crural: 1 semana, uma vez ao dia

Tinha dos pés: 1 semana, uma vez ao dia

Pitiríase versicolor: 1 semana, uma vez ao dia.

O alívio dos sintomas clínicos geralmente ocorre em alguns dias. O uso irregular ou a interrupção prematura implicam risco de recorrência. Se ao final de 1 semana não ocorrerem sinais de melhora, deve-se confirmar o diagnóstico. Uso de **Terbinafina** em pessoas idosas

Não há evidências de que os pacientes idosos necessitem de doses diferentes ou que apresentem outros efeitos secundários em relação aos pacientes mais jovens. Quando os comprimidos forem prescritos a pacientes nessa faixa etária, deve-se considerar a

possibilidade de diminuição da função hepática ou renal (veja "Precauções e Advertências").

Uso de Terbinafina em crianças:

Terbinafina administrado por via oral é bem tolerado por crianças com mais de 2 anos de idade. A experiência com o uso de **Terbinafina** creme, solução tópica ou spray tópico em crianças é limitada e, portanto, o uso não é recomendado.

Referências Bibliográficas:

KOROLKOVAS, A. Dicionário Terapêutico Guanabara. Rio de Janeiro: Guanabara, 2001/2002.

THE MERCK INDEX, 2001.

Site: www.bulario-online.com.br