**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Terbinol

*Terbinafine*.

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 250 mg de terbinafine, équivalent à 281,28 mg de chlorhydrate de terbinafine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION**

Comprimé sécable.

**4. DONNÉES CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques**

* Infections fongiques de la peau et des cheveux, provoquées par des dermatophytes, tels que Trichophyton (p. ex. T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum), Microsporum canis et Epidermophyton floccosum : tinea corporis, cruris, pedis.
* Infections fongiques des ongles : onychomycoses induites par des dermatophytes.

**4.2 Posologie et mode d’administration**

Posologie

* **Adultes et enfants de âgés de plus de doux ans**

1 comprimé à 250 mg, une fois par jour.

* **Population pédiatrique**

*Enfants de moins de 2 ans:*

Pour les enfants de moins de 2 ans (de poids en général inférieur à 12 kg): il n’existe aucune donnée.

*Enfants de plus de 2 ans:*

* Pour les enfants pesant moins de 20 kg: l’utilisation de Terbinol 250 mg Comprimés n'est pas recommandée car aucune formulation adaptée n’est disponible, puisque ces comprimés ne peuvent être divisés en 4 pour obtenir un dosage de 62,5 mg.
* Pour les enfants pesant de 20 à 40 kg: 125 mg (= un demi comprimé à 250 mg), une fois par jour.
* Pour les enfants pesant plus de 40 kg: 1 comprimé à 250 mg, une fois par jour.

**La durée de traitement**

La durée du traitement varie en fonction de l’indication et de la sévérité de l’infection:

* Infections cutanées (Tinea pedis, manuum, corporis, cruris): 1 à 2 semaines. La disparition complète des signes et symptômes de l’infection se manifeste plusieurs semaines après la guérison mycologique.
* Infection des cheveux et du cuir chevelu (Tinea capitis): 4 semaines. Tinea capitis s’observe plus particulièrement chez les enfants.
* Onychomycoses:
* Ongles des orteils: jusqu’à 12 semaines.
* Ongles des doigts: 6 à 16 semaines

L’effet clinique complet n’est observé que quelques mois après l’arrêt du traitement. Cette période correspond au temps nécessaire à la croissance d’un ongle sain.

**Informations additionnelles relatives aux populations particulières**

*Insuffisance hépatique*

L’utilisation de terbinafine est contre-indiquée pour les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active.

*Insuffisance rénale*

L’utilisation de terbinafine n'a pas fait l’objet d’études adéquates chez les patients atteints d’insuffisance rénale (clairance de la créatinine <50 ml/min ou créatinine sérique supérieure à 300 micromoles/l) et n’est donc pas recommandée dans cette population.

*Personnes âgées*

Rien n’indique que les sujets âgés nécessitent de doses différentes ou qu’ils présentent d’autres effets indésirables que les patients plus jeunes. Lorsque Terbinol 250 mg Comprimé est prescrit à des patients âgés, il faut tenir compte d’une éventuelle diminution de la fonction rénale ou hépatique.

*Population pédiatrique*

La terbinafine administrée par voie orale est bien tolérée par les enfants de plus de deux ans.

**Mode d’administration**

Les comprimés sécables sont à prendre par voie orale avec un peu d’eau. Ils sont pris de préférence chaque jour à la même heure et peuvent être pris à jeun ou après le repas.

**4.3 Contre-indications**

* Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
* Affections hépatiques chroniques ou actives et insuffisance hépatique sévère
* Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min)

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi**

**Infections cutanées et muqueuses à Candida, pityriasis versicolor**

La terbinafine administrée oralement n’est pas ou est insuffisamment active en cas d’infections cutanées dues à Candida spp. ou Pityrosporon ovale (pityriasis versicolor), ni en cas d’infections muqueuses dues à Candida spp. (y compris la candidose vaginale).

**Fonction hépatique**

L’utilisation de Terbinol 250 mg comprimés est contre-indiquée chez les patients souffrant d’une affection hépatique chronique ou active et est contre-indiqué en cas d’insuffisance hépatique sévère. Avant de prescrire Terbinol 250 mg comprimés, il convient de procéder à une évaluation de la fonction hépatique car une toxicité hépatique peut survenir chez les patients qui présentent ou non un trouble hépatique préexistant. Dès lors, un contrôle périodique (après 4 à 6 semaines de traitement) de la fonction hépatique est recommandé. Le traitement par terbinafine doit être arrêté immédiatement en cas d'augmentation des valeurs des tests de la fonction hépatique. De très rares cas d’insuffisance hépatique sévère (dont certains à issue fatale ou nécessitant une transplantation hépatique) ont été rapportés chez des patients traités avec des comprimés de terbinafine. Dans la plupart des cas d’insuffisance hépatique, les patients présentaient des affections systémiques sous-jacentes sévères, et une relation de cause à effet avec la prise des comprimés de terbinafine était incertaine.

Les patients auxquels on a prescrit Terbinol 250 mg comprimés doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe et symptôme de nausées inexpliquées et persistantes, de diminution de l’appétit, de fatigue, de vomissements, de douleur abdominale dans le quadrant supérieur droit, d’ictère, de coloration foncée de l’urine ou de selles pâles. Les patients qui présentent ces symptômes doivent arrêtent leur traitement par terbinafine orale et leur fonction hépatique doit être immédiatement contrôlée.

**Effets dermatologiques**

De très rares cas de réactions cutanées sévères (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, éruption cutanée médicamenteuse s’accompagnant d’une éosinophilie et de symptômes systémiques, pustulose exanthématique aiguë généralisée) ont été rapportés chez des patients traités par des comprimés de terbinafine. En cas de survenue d’une éruption cutanée progressive, le traitement doit être arrêté.

La prudence s'impose lorsque la terbinafine est utilisée chez des patients présentant un psoriasis ou un lupus érythémateux préexistant, car de très rares cas de lupus érythémateux cutané et systémique et d’éruptions psoriasiformes ou d’exacerbations d’un psoriasis ont été signalés.

**Effets hématologiques**

De très rares cas de dyscrasie sanguine (neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie et pancytopénie) ont été rapportés chez des patients traités par des comprimés de terbinafine. L’étiologie de chaque anomalie sanguine survenue chez les patients traités par des comprimés de terbinafine doit être évaluée, et une éventuelle modification du schéma médicamenteux, en ce compris l'arrêt du traitement par Terbinol 250 mg comprimés. Il est recommandé de contrôler régulièrement la formule sanguine.

**Fonction rénale**

L’utilisation de comprimé de terbinafine n'a pas été suffisamment étudiée chez des patients atteints d’insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou créatinine sérique supérieure à 300 micromoles/l). L’utilisation de Terbinol 250 mg Comprimés n’est donc pas recommandée chez ces patients.

**Inhibiteur du CYP2D6**

La terbinafine est un inhibiteur du CYP2D6. Une interaction est possible avec des médicaments métabolisés essentiellement par le CYP2D6, tels que les antidépresseurs tricycliques, β-bloquants, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), anti-arythmiques (y compris les classes 1A, 1B et 1C) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) de type B. Ces patients doivent faire l’objet d’un suivi, en particulier lorsque ces médicaments ont un index thérapeutique étroit.

**Les patients immunodéprimés**

Contrôler la formule sanguine chez les patients immunodéprimés traités depuis plus de

6 semaines.

**4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions**

**Effets d’autres médicaments sur la terbinafine**

La clairance plasmatique de la terbinafine peut d’une part être accélérée par des médicaments qui induisent le métabolisme du cytochrome P450, et peut d’autre part être ralentie par des médicaments qui inhibent le cytochrome P450. Lorsqu’un traitement concomitant par ces médicaments s’avère indispensable, un ajustement de la dose de terbinafine peut s’imposer.

* Les médicaments suivants peuvent **augmenter l’effet de la terbinafine** ou ses concentrations plasmatiques:
* Cimétidine
* Fluconazole
* Kétoconazole
* Amiodarone
* Les médicaments suivants peuvent **réduire l’effet de la terbinafine** ou ses concentrations plasmatiques :
  + Rifampicine

**Effets de la terbinafine sur d’autres médicaments :**

Les résultats obtenus dans le cadre d'études in vitro menées sur des volontaires sains ont montré que la terbinafine a un effet de potentialisation ou d’inhibition négligeable sur la clairance de la plupart des médicaments métabolisés par le système du cytochrome P450 (par exemple terfénadine, triazolam, tolbutamide ou contraceptifs oraux), à l’exception de ceux métabolisés par le CYP2D6.

La terbinafine n’interfère pas avec les paramètres pharmacocinétiques du fluconazole. Par ailleurs, sur la base des études d’interactions médicamenteuses réalisées auprès de 18 sujets par étude, aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée entre la terbinafine et les médicaments potentiellement administrés en concomitance, à savoir le cotrimoxazole (triméthoprime et sulfaméthoxazole), la zidovudine et la théophylline.

Quelques cas de cycles menstruels irréguliers ont été signalés chez des patientes traitées en concomitance par des comprimés de terbinafine et par des contraceptifs oraux. L’incidence de ces anomalies était cependant dans les limites de l’incidence globale observée chez les femmes prenant uniquement des contraceptifs oraux.

* La **terbinafine peut augmenter l’effet** ou les concentrations plasmatiques des médicaments suivants :
  + Caféine
* Substances essentiellement métabolisés par le CYP2D6 : antidépresseurs tricycliques (ADT), β-bloquants, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), antiarythmiques (notamment ceux des classes 1A, 1B et 1C) et inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) de type B.
* Aténolol.
* Désipramine
* Dextrométhorphane .
* La **terbinafine peut réduire l’effet** ou les concentrations plasmatiques des médicaments suivants :
* Ciclosporine

**Interactions avec les aliments/boissons**

La biodisponibilité de la terbinafine est peu influencée (augmentation de l’AUC inférieure à 20%), mais pas suffisamment pour adapter la dose.

**4.6 Grossesse, allaitement et fertilité**

**Grossesse**

Il n’existe pas de données ou il existe des données limitées sur l’utilisation de terbinafine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l’animal n’ont pas mis en évidence d’effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Par précaution, il est préférable d’éviter l’utilisation de Terbinol 250 mg Comprimés pendant la grossesse.

**Allaitement**

De la terbinafine et des métabolites ont été retrouvés chez les nouveau-nés / nourrissons allaités par des femmes traitées. On ne connaît pas l’effet de la terbinafine sur les nouveau-nés / nourrissons. Terbinol 250 mg comprimés ne doit pas être utilisé pendant l’allaitement.

**Fertilité**

Il n’existe pas de données pertinentes concernant la fertilité chez l’homme. Les études de fertilité effectuées chez l’animal ne suggèrent aucun effet toxique.

**4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets d’un traitement par la terbinafine sur l’aptitude à conduire des véhicules et la capacité d’utiliser des machines n’ont pas été étudiés. Les patients qui présentent des étourdissements (un des effets indésirables) doivent éviter de conduire un véhicule ou d’utiliser des machines.

**4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables rapportés avec la terbinafine sont définies comme suit :

* très fréquent (≥1/10),
* fréquent (de ≥1/100 à <1/10),
* peu fréquent (de ≥1/1000 à <1/100),
* rare (de ≥1/10000 à <1/1000),
* très rare (<1/10000),
* fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponible.

|  |  |
| --- | --- |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | |
| Anémie  Neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, pancytopénie | Peu fréquent  Très rare |
| **Affections du système immunitaire** | |
| Réaction anaphylactoïde, angio-œdème, lupus érythémateux cutané et systémique  Réaction anaphylactique, réaction de type maladie sérique | Très rare  Fréquence indéterminée |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | |
| Diminution de l’appétit | Très fréquent |
| **Affections psychiatriques** | |
| Dépression  Anxiété | Fréquent  Peu fréquent |
| **Affections du système nerveux** | |
| Céphalées  Dysgueusie, y compris agueusie, étourdissement  Paresthésie et hypoesthésie  Anosmie, y compris anosmie permanente, hyposmie | Très fréquent  Fréquent  Peu fréquent  Fréquence indéterminée |
| **Affections oculaires** | |
| Troubles de la vue  Vue perturbée, diminution de l’acuité visuelle | Fréquent  Fréquence indéterminée |
| **Affections de l’oreille et du labyrinthe** | |
| Acouphène  Hypoacousie | Peu fréquent  Fréquence indéterminée |
| **Affections vasculaires** | |
| Vascularite | Fréquence indéterminée |
| **Affections gastro-intestinales** | |
| Ballonnement de l’abdomen, diminution de l’appétit, dyspepsie, nausées, douleur abdominale légère, diarrhée  Pancréatite: | Très fréquent :  Fréquence indéterminée |
| **Affections hépatobiliaires** | |
| Insuffisance hépatique, hépatite, ictère, cholestase, élévation des enzymes hépatiques | Rare |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | |
| Eruption cutanée, urticaire  Réactions de photosensibilité (photodermatose, lucite polymorphe)  Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), éruptions cutanées toxiques, dermatite exfoliative, dermatite bulleuse, éruptions psoriasiformes ou exacerbation d’un psoriasis, alopécie  Éruption cutanée médicamenteuse s’accompagnant d’une éosinophilie et de symptômes systémiques. | Très fréquent  Peu fréquent  Très rare  Fréquence indéterminée |
| **Affections musculo-squelettiques et systémiques** | |
| Arthralgie, myalgie  Rhabdomyolyse | Très fréquent  Fréquence indéterminée |
| **Troubles généraux et anomalies au site d’administration** | |
| Fatigue  Pyrexie  Syndrome pseudo-grippal | Fréquent  Peu fréquent  Fréquence indéterminée |
| **Investigations** | |
| Perte de poids  Elévation des taux sanguins de créatine phosphokinase | Peu fréquent  Fréquence indéterminée |

**4.9 Surdosage**

Plusieurs cas de surdosage (allant jusqu’à 5 g) ont été rapportés. Ces surdosages ont induit de céphalées, de nausées, des douleurs épigastriques et des étourdissements.

Le traitement recommandé en cas de surdosage comprend la prévention de l’absorption du médicament par l’administration de charbon activé (absorbant) et, si nécessaire, un traitement de soutien symptomatique.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique :** antimycosique oral.

**Code ATC :** D01BA02

La terbinafine appartient à la classe des antimycosiques de type allylamines. Elle possède un large spectre d’activité antimycosique. A faibles concentrations, la terbinafine présente une activité fongicide sur les dermatophytes (Trichophyton spp, Microsporum spp, Epidermophyton floccosum), les champignons (Aspergillus spp, Scopulariopsis brevicaulis), divers champignons dimorphes (Sporothrix schenkii) et certaines levures (Candida parapsilosis).

Cet effet fongicide est dû à une accumulation intracellulaire de squalène et à une déficience en ergostérol, qui induisent la mort cellulaire du champignon. La terbinafine intervient à un stade précoce de la biosynthèse du stérol fongique, un élément essentiel de la membrane cellulaire du champignon, et elle inhibe de manière spécifique la squalène époxydase dans la membrane cellulaire du champignon. Cette enzyme n’est pas liée au système du cytochrome P450. Par conséquent, la terbinafine n’influence aucunement le métabolisme des hormones ou d’autres médicaments.

Après une prise orale, la terbinafine s’accumule à concentrations fongicides dans la peau, les cheveux, les poils corporels et les ongles. Il y est encore présent 15 à 20 jours après l’arrêt du traitement.

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

**Absorption**

Le Cmax de 0,97 μg/ml est atteint dans les 2 heures suivant l’administration orale d’une dose unique de 250 mg de terbinafine.

La demi-vie d’absorption est de 0,8 heure et la demi-vie de distribution est de 4,6 heures. Bien que la prise de nourriture influence légèrement la biodisponibilité de la terbinafine, il n’est pas nécessaire d’adapter la dose.

Dans un état « à l’équilibre » (70% de l’état d’équilibre est atteint après environ 28 jours), le pic plasmatique de terbinafine, en comparaison avec une dose unique, a été 25% plus élevée en moyenne et l’ASF plasmatique a augmenté d’un facteur 2,3.

**Distribution**

La terbinafine se lie fortement aux protéines plasmatiques (99 %). Elle diffuse rapidement à travers le derme et s’accumule dans la couche cornée lipophile. La terbinafine est également excrétée dans le sébum, des concentrations élevées sont observées dans les follicules pileux, les cheveux et les zones cutanées riches en sébum. Il a également été démontré que la terbinafine est présente dans les ongles pendant les premières semaines du traitement.

**Biotransformation/Métabolisme**

La terbinafine est rapidement et largement métabolisée par 7 isoenzymes du type CYP, principalement CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 et CYP2C19.

**Elimination**

La biotransformation produit des métabolites sans activité antifongique, qui sont principalement excrétés par voie urinaire. La demi-vie d’élimination est de 17 heures.

Aucune accumulation du produit n’a été constatée dans le plasma.

**Populations particulières**

Les concentrations plasmatiques de terbinafine ne sont **pas influencées par l’âge**, mais la vitesse d’élimination peut être réduite chez les patients ayant des troubles de la fonction hépatique ou rénale, ce qui induit une augmentation des concentrations plasmatiques de terbinafine. Chez les patients présentant un **trouble hépatique préexistant** d’intensité légère à sévère, les études pharmacocinétiques en administration unique ont démontré que la clairance de terbinafine comprimés peut être réduite d’environ 50 %.

**5.3 Données de sécurité préclinique**

Au cours d’études à long terme (allant jusqu’à 1 an) conduites sur des rats et des chiens, on n’a pas observé d’effets toxiques marqués, dans aucune des deux espèces, avec une dose orale allant jusqu’à 100 mg/kg/jour. Avec une dose orale élevée, le foie et peut-être les reins ont été identifiés comme les organes cibles potentiels.

Dans une étude évaluant la carcinogénicité de plus de 2 ans après administration orale à des souris, aucune transformation maligne ou phénomènes anormaux n'ont été mis en évidence à des dosages allant jusqu'à la dose maximale de 130 mg/kg (mâles) et 156 mg/kg (femelles) par jour.

Dans une étude de carcinogénicité de plus de 2 ans sur l'administration orale à des rats jusqu'à la dose maximale de 69 mg/kg/jour, une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques a été observée chez les mâles. Les modifications, qui ont été mises en rapport avec une prolifération des peroxysomes, n’étaient pas liées à l’espèce, car elles n’ont pas été observées lors de l’étude de cancérogenèse conduite sur des souris, ni dans d’autres études impliquant des souris, des chiens ou des singes.

Au cours d’une étude chez des singes, ayant reçu des doses élevées de terbinafine, des irrégularités de la réfraction rétinienne ont été observées (dose non toxique 50 mg/kg). Ces irrégularités ont été mises en relation avec la présence de métabolites de la terbinafine dans les tissus de l'œil et ont disparu avec l'arrêt de l'administration de la substance. Elles n'étaient pas associées à des modifications histologiques.

Une étude orale d’une durée de 8 semaines conduite chez des rats juvéniles a déterminé une dose sans effet toxique (non toxic effect level ou NTEL) de près de 100 mg/kg/jour, la seule constatation étant une légère augmentation du poids du foie, tandis que chez des chiens adultes recevant ≥ 100 mg/kg/jour (valeurs d’ASC égales à environ 13x (m) et 6x (f) celles observées chez les enfants), on a observé des signes de perturbations au niveau du système nerveux central, incluant quelques épisodes de convulsions chez des animaux individuels. On a observé les mêmes résultats en cas d’exposition systémique élevée suivant une administration intraveineuse de terbinafine à des rats ou des singes adultes.

Une série standard de tests de génotoxicité in vitro et in vivo n’a pas révélé de signes de mutagénicité ni de potentiel clastogène.

On n’a pas observé d’effets indésirables en rapport avec la fertilité ou d'autres paramètres de la fonction reproductive lors d'études chez le rat ou le lapin.

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

**6.1 Liste des excipients**

* Hypromellose (Methocel E15-LV),
* Croscarmellose de sodium,
* Cellulose microcristalline PH 101,
* Cellulose microcristalline PH 102,
* Dioxyde de silice colloïdale (Aerosil 200),
* Stéarate de Magnesium,
* Eau purifiée.

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Stabilité**

24 mois.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30° C. A conserver à l’abri de la lumière, dans l’emballage extérieur d’origine.

**6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l’emballage extérieur**

Les comprimés sont conditionnés dans un blister avec 14 comprimés.

Les blisters sont emballés dans une boîte en carton à raison d’un blister par boîte.

**6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation**

Pas d’exigences particulières.

**7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES**

Liste II.

Uniquement sur ordonnance**.**

1. **FABRICANT**

Nobel İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş., Sancaklar 81100 Düzce, Turquie.

1. **TITULAIRE DE L’ENREGISTREMENT**

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

**10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE**

Avril 2019