

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Terbinafin AB 250 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 250 mg de terbinafine (sous forme de 281,250 mg de chlorhydrate de terbinafine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

250 mg:

Comprimés blancs à blanc cassé, ronds (11,0 mm diamètre), non enrobé, biconvexes à bords chanfreinés avec une barre de cassure, portant les inscriptions gravées « D » sur une face et « 74 » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des infections fongiques de la peau causées par des dermatophytes sensibles à la terbinafine dans les cas de *tinea corporis*, *tinea cruris* et *tinea pedis*, lorsqu'un traitement par voie orale est considéré comme approprié en raison de la localisation, de la sévérité ou de l'étendue de l'infection.

Traitement de l'onychomycose causée par les dermatophytes sensibles à la terbinafine.

Il convient de suivre les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée et la prescription d'antifongiques.

Contrairement aux formes topiques de terbinafine, la terbinafine orale n'est pas efficace pour traiter le Pityriasis versicolor (également connu sous le nom de *Tinea versicolor*).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

250 mg une fois par jour ; toutefois, la durée du traitement pourra varier en fonction de l'indication et de la sévérité de l'infection.

Infections cutanées :

Durée du traitement

Les durées de traitement probables sont les suivants :

- | | |
|---|----------------|
| - <i>Tinea pedis</i> (de type interdigital, plantaire/mocassin) : | 2 à 6 semaines |
| - <i>Tinea corporis</i> | 2 à 4 semaines |

- *Tinea cruris*

2 à 4 semaines

Les signes et symptômes de l'infection ne disparaissent complètement que plusieurs semaines après la guérison mycologique.

Onychomycose

La durée du traitement est généralement de 6 semaines à 3 mois. Un traitement de 6 semaines est généralement suffisant pour l'onychomycose des ongles des doigts. En ce qui concerne l'onychomycose des ongles des orteils, un traitement de 12 semaines est généralement suffisant, bien que quelques patients présentant une mauvaise croissance des ongles puissent nécessiter un traitement plus long (6 mois ou plus). La disparition complète des signes et des symptômes d'infection peut n'intervenir que plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Cela correspond au temps nécessaire à la repousse d'un ongle sain.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

L'expérience de la terbinafine par voie orale chez les enfants et les adolescents est limitée et son utilisation ne peut donc être recommandée.

Autres informations concernant des populations spécifiques

Insuffisance hépatique

Les comprimés de terbinafine sont contre-indiqués chez les patients souffrant de maladie du foie chronique ou active et chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi).

Insuffisance rénale

L'utilisation des comprimés de terbinafine n'a pas été suffisamment étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale et n'est donc pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Personnes âgées

Aucun élément n'indique que les patients âgés nécessitent une dose différente ou présentent des effets indésirables différents des patients plus jeunes. Lors de la prescription de comprimés de terbinafine à des patients de ce groupe d'âge, la possibilité d'une insuffisance des fonctions hépatique ou rénale doit être prise en compte (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau, avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Maladie du foie chronique ou active

Insuffisance hépatique sévère

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections cutanées et des membranes muqueuses dues à *Candida*, pityriasis versicolor

La terbinafine administrée par voie orale n'est pas active ou est insuffisamment active contre les infections cutanées causées par *Candida* spp. ou *Pityrosporum ovale* (pityriasis versicolor), eten cas d'infections des muqueuses dues à *Candida* spp. (y compris la candidose vaginale).

Fonction hépatique

Les comprimés de terbinafine sont contre-indiqués chez les patients atteints de pathologie du foie chronique ou active et chez les patients souffrance d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 Contre-indications). Avant de prescrire les comprimés de terbinafine, un test de la fonction hépatique sera

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

réalisé car une hépatotoxicité peut survenir chez les patients avec ou sans pathologie hépatique préexistante. Il est donc recommandé de faire un test de la fonction hépatique (après 4 à 6 semaines de traitement). La terbinafine doit être immédiatement arrêtée en cas d'élévation du test de fonction hépatique. De très rares cas d'insuffisance hépatique grave ont été rapportés (certains avec un résultat fatal ou nécessitant une greffe du foie) chez des patients traités par comprimés de terbinafine. Dans la majorité des cas d'insuffisance hépatique, les patients présentaient des troubles systémiques sous-jacents et un lien de causalité avec l'ingestion de comprimés de terbinafine n'était pas certaine (voir rubrique 4.3 et 4.8).

Les patients auxquels les comprimés de terbinafine ont été prescrits doivent être informés de rapporter immédiatement les signes et symptômes de nausées persistantes inexplicables, de perte d'appétit, de fatigue, de vomissements, de douleurs abdominales du côté supérieur droit de l'abdomen, de jaunisse, d'urines foncées ou de matières fécales pâles. Les patients qui présentent ces symptômes doivent arrêter de prendre la terbinafine orale et leur fonction hépatique sera immédiatement évaluée.

Les patients sous terbinafine qui développent une fièvre élevée ou un mal de gorge doivent être examinés au sujet des réactions hématologiques possibles.

Fonction rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou créatinine sérique supérieure à 300 micro mol/l), l'utilisation des comprimés de terbinafine n'a pas été correctement étudiée et n'est donc pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Effets dermatologiques

Très rarement, de graves réactions cutanées (par ex. le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS]) ont été rapportées chez des patients prenant des comprimés de terbinafine. Si une éruption cutanée évolutive survient, le traitement par comprimés de terbinafine doit être arrêté.

Psoriasis/Lupus érythémateux

La terbinafine doit être utilisée avec précaution chez les patients avec psoriasis ou lupus érythémateux préexistant étant donné que de très rares cas de lupus érythémateux ont été rapportés.

Effets hématologiques

De très rares cas de troubles sanguins (neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, pancytopenie) ont été rapportés chez des patients traités par comprimés de terbinafine. L'étiologie de toute affection sanguine qui survient chez des patients traités par comprimés de terbinafine doit être évaluée et il faudrait envisager un éventuel changement du traitement médicamenteux, y compris l'arrêt du traitement par les comprimés de terbinafine. Il est recommandé de vérifier régulièrement la numération globulaire.

La numération globulaire est à vérifier chez les patients immunodéprimés traités pendant plus de 6 semaines.

Interactions

Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que la terbinafine inhibe le métabolisme réalisé via CYP2D6. Les patients recevant un traitement concomitant avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6, par exemple certains membres des classes de médicament suivantes, les antidépresseurs tricycliques (TCA), les bêta-bloquants, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiarythmiques (y compris les classes 1A, 1B et 1C) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO-I) de type B, doivent faire l'objet d'un suivi, en particulier si le médicament coadministré possède une marge thérapeutique étroite (voir rubrique 4.5).

Autres

Des modifications du cristallin et de la rétine ont été signalées à la suite de l'utilisation de la terbinafine dans le cadre d'essais contrôlés. L'impact clinique de ces changements est inconnu.

Excipients :

II-010: update sodium content + update in line with innovator

Sodium

Terbinafin comprimés contiennent du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'effet d'autres médicaments sur la terbinafine

La clairance plasmatique de la terbinafine peut être accélérée par des médicaments qui induisent le métabolisme et peut être inhibé par des médicaments qui inhibent le cytochrome P450. Lorsqu'il est nécessaire d'administrer conjointement de tels agents, la dose des comprimés de terbinafine peut devoir être ajustée en conséquence.

Les médicaments suivants peuvent augmenter l'effet ou la concentration plasmatique de la terbinafine

La cimétidine a diminué la clairance de terbinafine de 33%.

Le fluconazole a augmenté la C_{max} et l'ASC de la terbinafine de 52% et de 69% respectivement, en raison de l'inhibition des deux enzymes CYP2C9 et CYP3A4. Une augmentation analogue de l'exposition peut survenir quand d'autres médicaments qui inhibent à la fois CYP2C9 et CYP3A4, comme **le kétoconazole** et **l'amiodarone**, sont administrés simultanément avec la terbinafine.

Les médicaments suivants peuvent diminuer l'effet ou la concentration plasmatique de la terbinafine

La rifampicine a augmenté la clairance de la terbinafine de 100%.

Effet de la terbinafine sur d'autres médicaments

Terbinafine peut augmenter l'effet ou la concentration plasmatique des médicaments suivants

- La terbinafine a augmenté la clairance de la **caféine** administrée par voie intraveineuse de 19%.
- **Composés principalement métabolisés par CYP2D6**
Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que la terbinafine inhibe le métabolisme réalisé via CYP2D6. Cette découverte est peut-être d'une pertinence clinique pour les composés principalement métabolisés par CYP2D6, par ex. certains membres des classes de médicaments suivantes, les antidépresseurs tricycliques (TCAs), les bêtabloquants, les inhibiteurs sélectifs de la recapture sérotonique (ISRS), les antiarythmiques (y compris les classes 1A, 1B et 1C) et les inhibiteurs de l'oxydase de monoamine (IOM) de type B, particulièrement s'ils ont également un fenêtré thérapeutique étroite (voir rubrique 4.4).

La terbinafine a diminué la clairance de la **désipramine** de 82% (voir rubrique 4.4).

Lors d'études menées auprès des volontaires sains qui étaient des métaboliseurs rapides du dextrométhorphan (médicament contre la toux et substrat-sonde du CYP2D6), la terbinafine a augmenté le rapport dextrométhorphan/dextrorphan dans l'urine d'un facteur 16 à 97 en moyenne. La terbinafine peut donc transformer les métaboliseurs rapides du CYP2D6 (génotype) en métaboliseurs à phénotype lent.

Des informations sur d'autres médicaments utilisés de façon concomitante avec la terbinafine entraînant des interactions nulles ou négligeables

Les résultats obtenus dans le cadre d'études *in vitro* menées sur des volontaires en bonne santé 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 (p. ex. terféndine, triazolam, tolbutamide ou contraceptifs oraux), à l'exception de ceux métabolisés par le CYP2D6 (voir ci-dessus).

La terbinafine n'intervient pas avec la clairance de l'antipyrine ou de la digoxine.

La terbinafine n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du fluconazole. Par ailleurs, sur la base des études d'interactions médicamenteuses, 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 troubles menstruels (comme un cycle irrégulier, un saignement irréversible, un saignement

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

intermenstruel, une aménorrhée) ont été signalés chez des patients 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 réduire l'effet ou les concentrations plasmatiques des médicaments suivants:

- Terbinafine augmente la clairance de **ciclosporine** de 15%.

Des cas rares de changements de l'INR et / ou du temps de prothrombine ont été rapportés chez les patients recevant la terbinafine en concomitance avec la **warfarine**.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études sur la toxicité fœtale chez les animaux n'indiquent aucun effet indésirable. Étant donné que l'expérience clinique chez les femmes enceintes est très limitée, les comprimés de terbinafine ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf si l'état de la femme exige un traitement par terbinafine orale et que les bénéfices potentiels pour la mère sont supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Allaitement

La terbinafine est excrétée dans le lait maternel. Les femmes qui reçoivent le traitement oral par terbinafine ne doivent donc pas allaiter.

Fertilité

Il n'existe pas de données pertinentes concernant la fertilité chez l'homme. Les études de fertilité effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet toxique (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude des effets du traitement par terbinafine sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines n'a été réalisée. Les patients qui ressentent des étourdissements en tant qu'effets indésirables doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Des réactions indésirables observées au cours des essais cliniques ou de l'expérience post-commercialisation ont été catalogués par classe système d'organe selon MedDRA. Dans chaque système d'organe, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les plus fréquentes d'abord. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Classe système d'organe | Très fréquent ($\geq 1/10$) | Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Très rare ($< 1/10\ 000$) | Fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles) * |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|--|--|---|--|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | Anémie | | Neutropénie, Agranulocytose, Thrombocytopénie, Pancytopénie (voir rubrique 4.4) | |

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

| | | | | | | |
|---|---|---|---|--|--|--|
| Affections du système immunitaire | | | | | Réactions anaphylactoïdes Angio-oedème Lupus érythémateux cutané et systémique | Réactions anaphylactiques Réaction de type maladie sérique |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Diminution de l'appétit | | | | | |
| Affections psychiatriques | | Dépression | Anxiété | | | Symptômes dépressifs induits par la dysgueusie |
| Affections du système nerveux | Céphalées | Hypogueusie **, Dysgueusie incl. agueusie ** Étourdissement | Paresthésie Hypoesthésie | | | Anosmie incl. anosmie permanente Hyposmie |
| Affections oculaires | | Troubles visuels | | | | Vision trouble Diminution de l'acuité visuelle |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | Acouphène | | | Hypoacousie Perte auditive |
| Affections vasculaires | | | | | | Vascularite |
| Affections gastro-intestinales | Ballonnements Dyspepsie Nausées Douleurs abdominales Diarrhée | | | | | Pancréatite |
| Affections hépatobiliaires | | | | Insuffisance hépatique Hépatite Ictère Cholestase Élévation des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4) | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Eruption cutanée Urticaire | | Réaction de photosensibilité (photodermatose, réaction de photosensibilité allergique, lucite | | Erythème polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse épidermique toxique, | Éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS] |

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

| | | | | | | |
|---|-----------------------|---------|-----------------------|--|--|---|
| | | | polymorphe) | | Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), Eruption cutanée toxique, Dermatite exfoliative, Dermatite bullueuse, éruptions psoriasiformes ou exacerbation du psoriasis, Alopecie | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Arthralgie Myalgie | | | | | Rhabdomyolyse |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Fatigue | Pyrexie | | | Affection semblable à la grippe |
| Investigations | | | Perte de poids *** | | | Augmentation de la créatinine de la phosphokinase |

* Les effets indésirables suivants ont été tirés de post-commercialiser l'expérience avec terbinafine via des rapports de cas(caisse) spontanés et des cas(affaires) de littérature. Parce que ces réactions sont rapportées volontairement (bénévolement) d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible de façon fiable évaluer leur fréquence qui est donc catégorisée comme "fréquence indéterminée".

** Dysgeusie, hypoguesie, y compris ageusia, qui se remet d'habitude dans plusieurs semaines après l'arrêt du médicament (de la drogue). Les cas(affaires) isolés de hypoguesia prolongé ont été rapportés.

*** Perte de poids résultant de la dysgeusie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante.

Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 BRUXELLES Madou

Site internet : www.notifierunefetindesirable.be

E-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Quelques cas de surdosage (jusqu'à 5 g) ont été rapportés. Ils ont causé des céphalées, des nausées, des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen et des étourdissements. Le traitement recommandé en cas de surdosage consiste à éliminer le médicament, principalement par l'administration de charbon activé, et à prescrire un traitement symptomatique d'appoint, si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Produits dermatologiques: Antifongique à usage systémique

Code ATC: D01B A02

Mécanisme d'action:

La terbinafine interfère spécifiquement avec la biosynthèse du stérol fongique à un stade précoce. Cela entraîne une carence en ergostérol et une accumulation intracellulaire de squalène, ce qui provoque la destruction des cellules fongiques. La terbinafine agit par inhibition de la squalène époxydase dans la membrane cellulaire fongique.

Effets pharmacodynamique

La terbinafine est une allylamine qui a un large spectre d'activité antifongique. À de faibles concentrations, la terbinafine est fongicide contre les dermatophytes, les moisissures et certains champignons dimorphes. L'activité contre les levures est fongicide ou fongistatique, selon l'espèce.

Efficacité clinique et sécurité

Lorsqu'il est administré par voie orale, le médicament se concentre dans la peau, les ongles, les cheveux à des concentrations associées à l'activité fongique. Il y séjourne pendant 15 à 20 jours après l'arrêt du traitement.

La terbinafine est utilisée pour le traitement des infections fongiques de la peau et des ongles causées par *Trichophyton* (p. ex. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* et *Epidermophyton floccosum*. Le tableau suivant indique l'intervalle des concentrations minimales inhibitrices (CMI) contre les dermatophytes.

| Organisme | Intervalle de CMI (µg/ml) |
|------------------------------------|------------------------------|
| <i>Trichophyton rubrum</i> | 0,001 – 0,15 |
| <i>Trichophyton mentagrophytes</i> | 0,0001 – 0,05 |
| <i>Trichophyton verrucosum</i> | 0,001 – 0,006 |
| <i>Trichophyton violaceum</i> | 0,001 – 0,1 |
| <i>Microsporum canis</i> | 0,0001 – 0,1 |
| <i>Edidermorphyton fluccosum</i> | 0,001 – 0,05 |

L'efficacité de la terbinafine est faible contre de nombreuses levures de l'espèce *Candida*.

Contrairement à la terbinafine administrée localement, les comprimés de terbinafine ne sont pas efficaces pour le traitement de l'infection à *Pityriasis (Tinea) versicolor*.

L'enzyme squalène époxydase n'est pas liée au système du cytochrome P450. La terbinafine n'interfère pas avec le métabolisme des hormones ou celui d'autres médicaments.

Études cliniques

Onychomycose

L'efficacité des comprimés de terbinafine pour le traitement de l'onychomycose est illustrée par la réponse de patients ayant des infections des ongles des orteils et/ou des doigts et ayant participé à trois études cliniques américaines/canadiennes contrôlées par placebo (SFD301, SF5 et SF1508).

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Chez 70 % des patients, les résultats de la première étude sur le traitement des ongles des orteils, évalués à 48 semaines (12 semaines de traitement et 36 semaines de suivi après la fin de la thérapie), ont mis en évidence une guérison mycologique définie par l'obtention simultanée d'une culture négative et d'un résultat négatif au test du KOH. Le traitement était efficace chez cinquante-neuf pourcents (59 %) des patients (guérison mycologique, avec 0 % d'ongle atteint ou une croissance > 5 mm d'un nouvel ongle sain); 38 % des patients présentaient une guérison mycologique associée à une guérison clinique (0 % d'ongle atteint).

Une seconde étude sur le traitement de l'onychomycose dermatophytique des ongles des orteils, au cours de laquelle des champignons non dermatophytes ont également été cultivés, a démontré une efficacité similaire contre les dermatophytes. Le rôle pathogène des champignons non dermatophytes cultivés en présence d'une onychomycose dermatophytique n'a pas été établi. La signification clinique de cette association est inconnue.

Les résultats de l'étude sur le traitement des ongles des doigts, évalués à 24 semaines (6 semaines de traitement et 18 semaines de suivi après la fin de la thérapie), ont démontré une guérison mycologique chez 79 % des patients, un traitement efficace chez 75 % des patients et une guérison mycologique associée à une guérison clinique chez 59 % des patients.

Le délai moyen d'obtention d'un traitement efficace de l'onychomycose était d'environ 10 mois au cours de la première étude sur le traitement des ongles des orteils et de 4 mois au cours de l'étude sur le traitement des ongles des doigts. Au cours de la première étude sur le traitement des ongles des orteils, chez les patients évalués au moins six mois après l'obtention de la guérison clinique et au moins un an après la fin du traitement par terbinafine, le taux de rechute clinique était d'environ 15 %.

Infections fongiques de la peau (Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis), lorsque le traitement oral est généralement considéré adéquat en raison du site, de la sévérité ou de l'étendue de l'infection

Tinea corporis, Tinea cruris

Trois études multicentriques, randomisées, contrôlées et réalisées en double aveugle, 5OR (étude de 4 semaines), 6-7OR (étude de 4 semaines) et 11- 21OR (étude de 6 semaines), ont évalué l'efficacité et la sécurité de comprimés de terbinafine pour le traitement d'infections à Tinea corporis et Tinea cruris.

Deux études contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle (5OR, 6-7OR) ont évalué l'efficacité de la terbinafine administrée à raison de 125 mg deux fois par jour chez des patients présentant un diagnostic d'infection à Tinea corporis/cruris. Les études ont inclus un total de 46 patients randomisés pour recevoir la terbinafine et 49 patients sous placebo. Aucune différence significative n'a été observée au sein des groupes en termes de données démographiques et anamnestiques. L'efficacité, démontrée par des tests mycologiques négatifs et une réduction de la symptomatologie clinique, a été évaluée à 4 semaines et à l'examen de suivi. En plus des tests mycologiques, un examen microscopique direct (présence de mycélium fongique dans la préparation native) et une culture de mycélium provenant de la préparation native (présence d'une croissance fongique) ont été utilisés. Au cours des deux études, une efficacité minimale a été démontrée chez les patients traités par le placebo, par rapport à l'efficacité de la terbinafine administrée par voie orale, évaluée à la fin du traitement et à la visite de suivi. Au cours de l'étude 5OR, chez les patients traités par terbinafine 125 mg deux fois par jour, une guérison mycologique et une réduction de la symptomatologie clinique ont été obtenues chez respectivement 64 % et 54 % des patients à la fin du traitement et chez respectivement 89 % et 62 % des patients à la visite de suivi, alors qu'elles étaient obtenues chez 0 % des patients sous placebo.

Au cours de l'étude 6-7OR, une guérison mycologique et une réduction de la symptomatologie clinique ont été obtenues à la fin du traitement chez respectivement 97 % et 85 % des patients traités par terbinafine 125 mg deux fois par jour, alors qu'elles étaient obtenues chez respectivement 29 % et 12 % des patients sous placebo. À la visite de suivi, une guérison mycologique et une réduction de la symptomatologie clinique

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ont été obtenues chez respectivement 97 % et 91 % des patients traités par terbinafine 125 mg deux fois par jour, alors qu'elles étaient obtenues chez respectivement 36 % et 12 % des patients sous placebo.

La troisième étude (11-21OR) de 6 semaines, multicentrique, randomisée et réalisée en double aveugle, a comparé l'efficacité et la sécurité de la terbinafine administrée à raison de 125 mg deux fois par jour à celles de la griséofulvine administrée à raison de 250 mg deux fois par jour. Cent vingt-six (126) patients de chaque groupe ont été inclus dans l'étude d'efficacité. Cette étude a révélé un taux élevé de guérison mycologique et une réduction significativement plus importante des signes et symptômes dans le bras terbinafine, ainsi qu'une efficacité globale significativement meilleure (93-94%) à la fin du traitement et lors du suivi de la terbinafine 125 mg à prendre 2x/jour, comparé à 86-87% par rapport au médicament comparateur.

Tinea pedis

Deux études contrôlées et réalisées en double aveugle ont comparé la terbinafine 125 mg deux fois par jour au placebo (étude 39-40OR) et à la griséofulvine 250 mg deux fois par jour (étude 20OR) dans le traitement de l'infection à Tinea pedis. Les deux études ont recruté des patients atteints d'une maladie chronique et récurrente. Au cours de l'étude 39-40OR, 65 % des patients sous terbinafine ont présenté une guérison mycologique à la visite de suivi, alors qu'aucun patient traité par placebo n'a répondu au traitement. Au cours de l'étude 20OR, la terbinafine a présenté une efficacité élevée se caractérisant par un taux de guérison mycologique de 88 % à la visite de suivi après six semaines de traitement, contre un taux de 45 % chez les patients sous griséofulvine. Après 10 mois, ces patients présentaient un taux de guérison mycologique de 94 %, contre un taux d'efficacité de 30 % pour la griséofulvine au sein de la même population de patients.

En résumé, dans les principales études d'efficacité susmentionnées, la terbinafine 125 mg 2x/jour prise pendant une période de 4 à 6 semaines a démontré une efficacité statistiquement supérieure à celle du placebo et de la griséofulvine, médicament commercialisé, dans le traitement de la Tinea corporis/cruris Tinea pedis.

Principales études d'efficacité – Tinea corporis/cruris, Tinea pedis

| Étude | Type | Médicament | Nombre de patients évaluables | Abandons | Résultats mycologiques % négatifs | | Résultats cliniques | |
|---------|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|----------|-----------------------------------|------|---------------------|------|
| | | | | | End Rx | F/up | End Rx | F/up |
| 5OR | 4wk DB-placebo | Terbinafine 125 b.i.d | 13 | 4 | 64 | 89 | 54 | 62 |
| | | Placebo | 15 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6-7OR | 4wk DB-placebo | Terbinafine 125 b.i.d | 33 | 8 | 97 | 97 | 85 | 91 |
| | | Placebo | 34 | 6 | 29 | 36 | 12 | 12 |
| 11-21OR | 6wk 125 b.i.d. DB-Griseofulvin | Terbinafine 125 b.i.d | 126 | 13 | 95 | 100 | 93 | 94 |
| | | Griseofulvin 250 b.i.d | 126 | 16 | 88 | 94 | 87 | 86 |
| 39-40OR | 6wk 125 b.i.d. DB-placebo | Terbinafine 125 b.i.d | 23 | 3 | 68 | 77 | 59 | 65 |
| | | Placebo | 18 | 6 | 13 | 0 | 0 | 0 |
| 20OR | 6wk 125 b.i.d. | Terbinafine | 16 | 2 | 94 | 100 | 75 | 88 |

II-010: update sodium content + update in line with innovator

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

| | | | | | | | |
|-----------------|---------------------------|----|---|----|----|----|----|
| DB-Griseofulvin | 125 b.i.d | | | | | | |
| | Griseofulvin 250 b.i.d | 12 | 6 | 27 | 55 | 27 | 45 |

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la terbinafine est bien absorbée (> 70 %). Endéans 1,5 heure après l'administration d'une seule dose de 250 mg de terbinafine, des concentrations plasmatiques maximales moyennes de 1,3 microgrammes/ml étaient atteintes. La demi-vie de réabsorption est de 0,8 heure et la demi-vie de distribution est de 4,6 heures. À l'état d'équilibre (un état d'équilibre de 70 % est atteint en environ 28 jours), les concentrations maximales de terbinafine étaient en moyenne 25 % plus élevées et l'ASC plasmatique était 2,3 fois plus élevée par rapport aux valeurs obtenues après l'administration d'une seule dose. Sur base de l'augmentation de l'ASC plasmatique, il est possible de calculer une demi-vie efficace d'environ 30 heures. La prise d'aliments a un effet modéré sur la biodisponibilité de la terbinafine (augmentation de l'ASC de moins de 20 %), mais cet effet est insuffisant pour nécessiter un ajustement de la dose.

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.

Métabolisme

La terbinafine est rapidement et largement métabolisée en 15 métabolites par au moins 7 isoenzymes du type CYP. Elle est principalement affectée par les CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 et CYP2C19. Il s'agit toutefois d'un inhibiteur compétitif du CYP2D6.

Élimination

La biotransformation produit des métabolites dénués d'activité antimycosique et qui sont principalement excrétés par voie urinaire (70% environ). Le reste de la dose est excrété dans les fèces. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 10 à 14 jours suivant le début du traitement. La clairance plasmatique apparente après administration orale est de 75,5 l/h chez des volontaires sains. Un examen étendu dans le temps d'échantillons sanguins après l'administration de doses multiples, a révélé une élimination triphasique avec une demi-vie terminale d'environ 16,5 jours. Cette longue demi-vie terminale est due à une redistribution lente du médicament à partir de la peau. La demi-vie d'élimination est de 17 heures. Aucune accumulation du produit n'a été observée dans le plasma.

Biodisponibilité

La biodisponibilité absolue de la terbinafine en comprimés est d'environ 50 % en raison d'un métabolisme de premier passage. Le volume apparent de distribution, obtenu à partir des données relatives à une dose orale unique, est très important (948 l) à l'état d'équilibre.

Populations particulières

Aucune modification de la pharmacocinétique liée à l'âge n'a été observée, mais l'élimination peut être ralentie chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Des études de pharmacocinétique réalisées en administration unique chez des patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 ml/min) ou d'une insuffisance hépatique préexistante légère à sévère, ont révélé que la clairance de la terbinafine peut être réduite d'environ 50 % chez ces patients.

II-010: update sodium content + update in line with innovator

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études à long terme (allant jusqu'à 1 an) chez le rat et le chien, aucun effet toxique significatif n'a été observé chez l'une ou l'autre de ces espèces, jusqu'à des posologies orales d'environ 100 mg/kg par jour. À des doses orales élevées, le foie et éventuellement les reins ont été identifiés comme des organes cibles potentiels.

Dans une étude de cancérogénicité par administration orale sur deux ans chez les souris, il n'a pas été découvert d'anomalie néoplasique ou autre attribuable au traitement, à des doses allant jusqu'à 130 mg/kg par jour (mâles) et 156 mg/kg par jour (femelles). Dans une étude de cancérogénicité par administration orale sur deux ans chez les rats, une incidence plus élevée de tumeurs hépatiques a été observée chez les mâles à la dose maximale de 69 mg/kg par jour. Les modifications pouvant être associées à la prolifération peroxysomiale se sont avérées spécifiques à l'espèce car elles n'ont pas été observées dans l'étude de cancérogénicité chez les souris, les chiens ou les singes.

Dans des études à fortes doses chez les singes, des irrégularités de réfraction ont été observées sur la rétine aux doses les plus élevées (concentration sans effet toxique observé : 50 mg/kg). Ces irrégularités étaient associées à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire et ont disparu après l'arrêt du traitement. Elles n'étaient pas associées à des modifications histologiques.

Une étude orale d'une durée de 8 semaines conduite sur des rats juvéniles a déterminé une dose sans effet nocif observé (NOAEL, ou « No observed adverse effect levels ») 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 \geq 100 mg/kg/jour (valeurs d'AUC 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 (SNC), 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 batterie classique de tests *in vitro* et *in vivo* n'a révélé aucun potentiel mutagène ou clastogène.

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou sur d'autres paramètres de la reproduction n'a été observé dans les études sur les rats ou les lapins.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Carboxyméthylamidon sodique (Type A)
Silice colloïdale anhydre
Hypromellose
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

II-010: update sodium content + update in line with innovator

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Terbinafin AB comprimés sont disponible en emballages sous plaquettes en PVC/PVDC/Aluminium de 14, 28, 56 et 98 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Terbinafin AB 250 mg comprimés : BE508382

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 09/01/2017

Date de dernier renouvellement : 09/01/2022

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de révision /d'approbation du texte : 09/2023 / 09/2023