

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Terbinafine Viatris 250 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé contient 250 mg de terbinafine présente sous la forme de chlorhydrate de terbinafine (281,25 mg)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à usage oral.

Comprimés blancs ou blanc cassé, ronds, biconvexes portant la mention « TF » / « 250 » sur une face et « G » sur l'autre face.

4. DONNEES 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, manuum et capitis (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » pour les infections à Candida spp. et Pityrosporon ovale).
- Infections fongiques des ongles: onychomycoses provoquées par des dermatophytes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les comprimés 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 (voir rubrique 4.5).

Posologie

Population pédiatrique

Enfants de moins de deux ans

Pas de données disponibles.

Enfants âgés de 2 à 12 ans

- Chez les enfants < 20 kg, l'utilisation de Terbinafine Viatris n'est pas recommandée car aucune formulation adaptée n'est disponible.
- 20 à 40 kg: 125 mg (un demi-comprimé de 250 mg), une fois par jour.
- > 40 kg: 1 comprimé de 250 mg, une fois par jour.

Terbinafine Viatris à usage oral est bien toléré chez les enfants de plus de 2 ans.

Enfants de plus de 12 ans et adultes

Un comprimé de 250 mg, une fois par jour.

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 - 2 semaines.
La disparition complète des signes et des symptômes de l'infection ne se manifeste que plusieurs semaines après la guérison mycologique.
- Infections des cheveux et du cuir chevelu (Tinea capitis): 4 semaines.
- Onychomycoses:
Ongles des orteils: jusqu'à 12 semaines;
Ongles des doigts: 6 à 16 semaines.

L'effet clinique complet ne s'observe que quelques mois après l'arrêt du traitement. Ce délai correspond au temps nécessaire à la croissance de l'ongle sain.

Groupes de patients particuliers

Insuffisance hépatique

L'utilisation de Terbinafine Viatris comprimés est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 « Contre-indications ») et en cas d'affections hépatiques chroniques ou actives (voir rubrique 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance rénale

L'utilisation de Terbinafine Viatris comprimés n'a pas été étudiée en détail chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <50 ml/min ou créatinine sérique supérieure à 300 micromoles/l). Dès lors, son utilisation n'est pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Utilisation chez les sujets âgés

Aucun élément n'indique que les patients âgés auraient besoin d'une dose différente ou qu'ils présenteraient d'autres effets indésirables par rapport aux patients plus jeunes. Si l'on prescrit Terbinafine Viatris comprimés à des patients âgés, il faut tenir compte d'une éventuelle diminution préexistante de la fonction rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Mode d'administration

Voie orale

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infection cutanée et muqueuse 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 Terbinafine Viatris comprimés est contre-indiquée chez les patients atteints d'une affection hépatique chronique ou active et est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 Contre-indications). Avant de prescrire Terbinafine Viatris 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 préalable. Par conséquent, il est conseillé de procéder à des contrôles périodiques (après 4-6 semaines de traitement) de la fonction hépatique. Le traitement par terbinafine doit être immédiatement arrêté en cas d'élévation des résultats des tests de la fonction hépatique. De très rares cas d'insuffisance hépatique sévère (certains cas ayant débouché sur une issue fatale ou ayant nécessité une transplantation hépatique) ont été mentionnés chez des patients traités par Terbinafine Viatris comprimés. Dans la plupart des cas d'insuffisance hépatique, les patients souffraient d'affections systémiques sous-jacentes sévères (voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 4.8 « Effets indésirables »).

Il faut avertir les patients qui sont prescrits Terbinafine Viatris comprimés qu'ils doivent rapporter immédiatement tout signe et symptôme persistant et non élucidé, tel que: nausées, diminution de l'appétit, fatigue, vomissements, douleur au niveau du quadrant supérieur droit de l'abdomen, ictère, urines foncées, selles pâles. Les patients présentant ces symptômes doivent arrêter leur traitement par terbinafine orale et leur fonction hépatique doit être contrôlée immédiatement.

Effets dermatologiques

Des réactions cutanées sévères (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), éruption cutanée médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques, pustulose exanthématique aiguë généralisée) ont été très rarement mentionnées chez des patients traités par Terbinafine Viatris comprimés. En cas de survenue d'une éruption cutanée évolutive, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). La prudence s'impose lorsque 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 d'affections sanguines (neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie et pancytopenie) ont été rapportés chez des patients traités par Terbinafine Viatris comprimés. Il convient d'évaluer l'étiologie de toute anomalie sanguine survenant chez des patients traités par Terbinafine Viatris comprimés et, éventuellement, d'adapter le schéma thérapeutique, ce qui implique parfois d'arrêter le traitement par Terbinafine Viatris. Il est recommandé de contrôler régulièrement la formule sanguine.

Fonction rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou créatinine sérique supérieure à 300 micromoles/l), l'utilisation de Terbinafine Viatris comprimés a été insuffisamment étudiée et n'est dès lors pas recommandée (voir rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.3 Contre-indications et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

La terbinafine est un inhibiteur du CYP2D6. Une interaction est possible avec des médicaments métabolisés essentiellement par le CYP2D6, tels que les antidépresseurs tricycliques, les bêtabloquants, 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 (IMAO) de type B. Les patients doivent être suivis, surtout lorsque la marge thérapeutique de ces médicaments est étroite (voir 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Contrôle de la formule sanguine chez les patients immunodéprimés traités depuis plus de 6 semaines.

Terbinafine Viatris contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 23 mg) de sodium par comprimé, c.-a-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 cytochrome P450 du médicament, et d'autre part 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.

Ces médicaments peuvent augmenter l'effet de la terbinafine ou ses concentrations plasmatiques:

Cimétidine

La cimétidine réduit de 33% la clairance de la terbinafine.

Fluconazole

Le fluconazole augmente la C_{max} et l'ASC de la terbinafine de respectivement 52% et 69% suite à l'inhibition des enzymes CYP2C9 et CYP3A4. Des augmentations similaires de l'exposition peuvent s'observer lorsque d'autres médicaments inhibant à la fois le CYP2C9 et le CYP3A4, tels que le kétoconazole et l'amiodarone, sont coadministrés avec la terbinafine.

Ces médicaments peuvent réduire l'effet de la terbinafine ou ses concentrations plasmatiques:

Rifampicine

La rifampicine augmente la clairance de la terbinafine de 100%.

Effet de la terbinafine sur d'autres médicaments

Les résultats obtenus dans le cadre d'études *in vitro* et d'études 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 P-450 (p.ex. terféndine, triazolam, tolbutamide ou contraceptifs oraux), et à l'exception de ceux métabolisés par le CYP2D6 (voir ci-après).

La terbinafine n'a eu aucun effet sur 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 observés chez des patientes traitées en concomitance par Terbinafine Viatris comprimés et des contraceptifs oraux. L'incidence de ces anomalies reste cependant dans les limites de l'incidence de fond observée chez les femmes prenant uniquement des contraceptifs oraux.

La terbinafine peut augmenter l'effet ou les concentrations plasmatiques des médicaments suivants:

Caféine

La terbinafine augmente jusqu'à 30 % la biodisponibilité de la caféine, suite à une diminution (de 21 %) de la clairance de cette dernière.

Composants essentiellement métabolisés par le CYP2D6

Des études *in vitro* et *in vivo* montrent que la terbinafine inhibe le métabolisme régi par l'isoenzyme CYP2D6. Ces données peuvent être importantes pour les médicaments essentiellement métabolisés par le CYP2D6, comme certains médicaments appartenant aux classes suivantes: les antidépresseurs tricycliques (ADT), les bêtabloquants (p. ex. métoprolol), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiarythmiques (notamment de la classe 1A, 1B et 1C) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) de type B, surtout lorsqu'ils présentent une marge thérapeutique étroite (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

L'aténolol est principalement éliminé sous forme inchangée; par conséquent, la terbinafine n'a aucune influence sur l'aténolol.

La terbinafine réduisait la clairance de la désipramine de 82%.

Lors d'études menées auprès de 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/dextrophan 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.

La terbinafine peut réduire l'effet ou les concentrations plasmatiques des médicaments suivants:

Ciclosporine

Terbinafine augmente la clairance de ciclosporine de 15%.

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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Terbinafine Viatris 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 (voir rubrique 5.3).

Par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Terbinafine Viatris pendant la grossesse.

Allaitement

De la terbinafine/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.

Terbinafine Viatris ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données pertinentes concernant la fertilité chez l'homme. Des études de fertilité effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet toxique.

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

Les effets de Terbinafine Viatris comprimés sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients qui présentent des vertiges (effet indésirable) doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des études cliniques ou des expériences post-marketing.

Les effets indésirables (**Tableau 1**) sont classés selon les systèmes d'organes MedDRA, avec une évaluation de la fréquence: 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).

Table 1

Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Peu fréquent :</i>	Anémie
<i>Très rare:</i>	Neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, pancytopenie
Affections du système immunitaire	
<i>Très rare:</i>	Réactions anaphylactoïdes, angio-œdème, lupus érythémateux cutané et systémique
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Réactions anaphylactiques, réaction de type maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Très fréquent:</i>	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
<i>Fréquent :</i>	dépression
<i>Peu fréquent :</i>	Anxiété
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent:</i>	Céphalées
<i>Fréquent:</i>	Dysgueusie*, y compris agueusie*, étourdissement
<i>Peu fréquent :</i>	Paresthésie et hypoesthésie
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Anosmie, y compris anosmie permanente, hyposmie
Affections oculaires	
<i>Fréquent</i>	Troubles de la vue
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Vue perturbée, diminution de l'acuité visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Peu fréquent :</i>	acouphène
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Hypoacousie
Affections vasculaires	
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Vascularite
Affections gastro-intestinales	

<i>Très fréquent:</i>	Ballonnements, diminution de l'appétit, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales légères, diarrhée
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
<i>Rare:</i>	Insuffisance hépatique, hépatite, ictère, cholestase, élévation des enzymes hépatiques
<i>Fréquence indéterminée:</i>	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Très fréquent:</i>	Eruption cutanée, urticaire
<i>Peu fréquent :</i>	Réactions de photosensibilité (photodermatose et lucite polymorphe)
<i>Très rare:</i>	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), éruptions cutanées toxiques, dermatite exfoliative, dermatite bulleuse
	Eruptions psoriasiformes ou exacerbation d'un psoriasis
	Alopécie
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Eruption cutanée médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Très fréquent:</i>	Arthralgies, myalgies
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Fréquent :</i>	Fatigue
<i>Peu fréquent:</i>	Pyrexie
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Syndrome pseudo-grippal,
Investigations	
<i>Peu fréquent :</i>	Perte de poids**
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Élévation des taux sanguins de créatinine phosphokinase,

*Hypoguesie, notamment aguesie, régressant généralement dans les quelques semaines qui suivent l'arrêt du traitement par le médicament. Des cas isolés d'hypoguesie prolongée ont été rapportés.

**Perte de poids résultant de la dysguesie.

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Quelques cas de surdosage (allant jusqu'à 5 g), responsables de céphalées, de nausées, de douleurs épigastriques et de vertiges, ont été rapportés.

En cas de surdosage, le traitement recommandé consiste en l'élimination du médicament, principalement par l'administration de charbon actif et, si nécessaire, en un traitement symptomatique de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antimycosique oral, code ATC: D01BA02.

Mécanisme d'action

Terbinafine est le premier produit d'une nouvelle classe d'antimycosiques: les allylamines. Il possède un large spectre d'activité antimycosique et, même à des concentrations faibles, il présente une efficacité fongicide contre les dermatophytes (*Trichophyton* spp, *Microsporum* spp, *Epidermophyton floccosum*), les moisissures (*Aspergillus* spp, *Scopulariopsis brevicaulis*), divers champignons dimorphes (*Sporothrix schenckii*) et certaines levures (*Candida parapsilosis*).

Cet effet fongicide est attribuable à une accumulation intracellulaire de squalène et à une déficience en ergostérol; ces deux facteurs sont responsables de la mort de la cellule fongique. La terbinafine intervient à un stade précoce de la biosynthèse du stérol, un élément essentiel de la membrane cellulaire des champignons, où elle inhibe de manière spécifique la squalène-époxydase. Cette enzyme n'est pas liée au système du cytochrome P450. La terbinafine n'exerce donc aucune influence sur le métabolisme des hormones ou d'autres médicaments. Après utilisation orale, terbinafine s'accumule au niveau de la peau, des cheveux et des ongles, où les concentrations sont fongicides. Il y est encore présent dans les 15 à 20 jours suivant l'arrêt du traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration plasmatique maximale de 0,97 µg/ml est atteinte dans les 2 heures suivant l'administration orale d'une dose unique de 250 mg de terbinafine. La demi-vie d'absorption s'élève à 0,8 heure et la demi-vie de distribution est de 4,6 heures. Bien que la prise de nourriture exerce une légère influence sur 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'AUC 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. Elle est également excrétée dans le sébum, de sorte que des concentrations élevées sont atteintes 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 dépourvus d'activité antimycosique, qui sont principalement excrétés dans l'urine. La demi-vie d'élimination est de 17 heures. On n'a pas constaté d'accumulation du produit dans le plasma.

Populations particulières

A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de terbinafine ne sont pas influencées par l'âge, mais la vitesse d'élimination peut être ralentie chez les patients ayant des troubles de la fonction hépatique ou rénale, ce qui entraîne une augmentation des concentrations sanguines de terbinafine.

Patients présentant un trouble hépatique

Chez les patients présentant un trouble hépatique préalable léger à sévère, les études pharmacocinétiques ont démontré qu'après une administration unique, la clairance de comprimés de terbinafine 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 de cancérogenèse orale d'une durée de deux ans, on n'a pas remarqué de résultats anormaux pouvant être mis en relation avec le traitement par des doses allant jusqu'à 130 (mâles) et 156 (femelles) mg/kg par jour.

Dans une étude de cancérogenèse orale d'une durée de deux ans conduite sur des rats, on a observé une incidence accrue de tumeurs hépatiques chez les mâles, avec la posologie la plus élevée de 69 mg/kg/jour. Les modifications, qui ont été mises en relation avec une prolifération des peroxyosomes, semblaient spécifiques de 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 avec une posologie élevée chez des singes, on a observé des troubles de la réfraction au niveau de la rétine aux posologies plus élevées (dose sans effet toxique de 50 mg/kg). Ces troubles ont été mis en relation avec la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire et ont disparu à l'arrêt du traitement. Ils n'ont pas été mis en rapport avec des modifications histologiques.

Une étude orale d'une durée de 8 semaines conduite sur 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'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 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 néfastes sur la fertilité ni sur d'autres paramètres de reproduction chez des rats ou des lapins.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dioxyde de silicium colloïdale
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Povidone
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/aluminium contenant 6, 7, 8, 14, 28, 30, 42, 56, 60, 84, 98, 100 ou 250 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE316486

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

Date de première autorisation : 21 avril 2008
Date de dernier renouvellement : 08 décembre 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2023

Résumé des caractéristiques du produit

Date d'approbation du RCP : 05/2023