

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Terbinafine Sandoz 250 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de chlorhydrate de terbinafine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

Comprimés sécables blancs ou blanchâtres, ronds, convexes, portant le code TER 250 sur une 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 pour les infections à Candida spp. et Pityrosporon ovale).
- Infections fongiques des ongles : onychomycoses induites par des dermatophytes.

### 4.2 Posologie et 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 (voir rubrique 4.5).

#### Posologie

##### *Population pédiatrique*

Enfants âgés de moins de deux ans :  
Aucune donnée n'est disponible.

Enfants âgés de 2 à 12 ans :

- < 20 kg : l'utilisation de Terbinafine Sandoz 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 : un comprimé de 250 mg, une fois par jour.

#### Mode d'administration

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

*Enfants âgés de plus de 12 ans et adultes :*  
Un comprimé de 250 mg, une fois par jour.

La durée du traitement varie selon l'indication et la sévérité de l'infection et peut éventuellement être allongée :

- Infections cutanées (*Tinea pedis, manuum, corporis, cruris*) : habituellement 2 semaines  
La disparition complète des signes et des symptômes de l'infection ne se manifeste parfois 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. Cette période correspond au temps nécessaire à la croissance d'un ongle sain.

### **Groupes de patients particuliers**

#### Insuffisance hépatique

L'utilisation de Terbinafine Sandoz 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 rubriques 4.3 « Contre-indications », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

#### Insuffisance rénale

L'utilisation des Terbinafine Sandoz 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 (voir rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

#### Personnes âgées

Aucune donnée n'indique que les patients âgés nécessitent une dose différente de celle administrée aux patients plus jeunes, ni qu'ils présenteraient des effets indésirables différents de ceux observés chez patients plus jeunes. Lorsque Terbinafine Sandoz est prescrit à des patients âgés, il convient de tenir compte d'une éventuelle altération préexistante de la fonction rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### **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 < 20 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 terbinafine comprimés est contre-indiquée chez les patients atteints d'une affection hépatique chronique ou active et est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »). Avant de prescrire terbinafine 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. Par conséquent, une surveillance

périodique (après 4 à 6 semaines de traitement) de la fonction hépatique est recommandée. Le traitement par terbinafine doit être arrêté immédiatement en cas d'élévation des paramètres 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 par terbinafine comprimés. Dans la plupart des cas d'insuffisance hépatique, les patients présentaient des affections systémiques sous-jacentes sévères (voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 4.8 « Effets indésirables »).

Les patients auxquels on prescrit terbinafine comprimés doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe et symptôme de nausées inexplicables 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 arrêter 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 terbinafine comprimés. En cas de survenue d'une éruption cutanée progressive, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

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 terbinafine comprimés. L'étiologie de chaque anomalie sanguine survenue chez les patients traités par terbinafine comprimés doit être évaluée, et une adaptation éventuelle du schéma d'administration doit être envisagée, en ce compris l'arrêt du traitement par terbinafine comprimés. Il est recommandé de contrôler régulièrement la formule sanguine.

### ***Fonction rénale***

L'utilisation de terbinafine comprimés n'a pas été suffisamment étudiée chez les 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 terbinafine comprimés n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration », rubrique 4.3 « Contre-indications » et rubrique 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, bêta-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. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi, en particulier lorsque ces médicaments ont un index thérapeutique étroit (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

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

### **Terbinafine Sandoz contient 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

### 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 P-450, 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.

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

- cimétidine  
La cimétidine réduit la clairance de la terbinafine de 33 %.
- Fluconazole  
Le fluconazole augmente la C<sub>max</sub> 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 utilisés en concomitance 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%.

### Effets de la terbinafine sur d'autres médicaments :

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 P-450 (p.ex. terféndine, triazolam, tolbutamide ou contraceptifs oraux), 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 signalés chez des patientes traitées en concomitance par terbinafine comprimés 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  
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 dépendant de l'isoenzyme CYP2D6. Ces données peuvent être cliniquement pertinentes pour les composants essentiellement métabolisés par le CYP2D6, p.ex. certains médicaments appartenant aux classes

suivantes : antidépresseurs tricycliques (ADT), bêtabloquants (p.ex. métoprolol), 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, surtout lorsqu'ils présentent également un index thérapeutique étroit (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 réduit 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

La terbinafine augmente la clairance de la 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 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 la terbinafine 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. La terbinafine ne doit pas être utilisée 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 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 d'un traitement par terbinafine sur l'aptitude à conduire des véhicules et la capacité d'utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients qui éprouvent des étourdissements comme 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) suivants ont été classés par systèmes d'organes MedDRA et leur fréquence a été évaluée comme suit : 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).

**Tableau 1**

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Anémie
<i>Très rare :</i>	Neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, pancytopenie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
<i>Très rare :</i>	Réactions anaphylactoïdes, angio-œdème, lupus érythémateux cutané et systémique
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Réactions anaphylactiques, réaction de type maladie sérique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
<i>Très fréquent :</i>	Diminution de l'appétit
<b>Affections psychiatriques</b>	
<i>Fréquent :</i>	Dépression
<i>Peu fréquent :</i>	Anxiété
<b>Affections du système nerveux</b>	
<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
<b>Affections oculaires</b>	
<i>Fréquent :</i>	Troubles de la vue
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Vue perturbée, diminution de l'acuité visuelle
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
<i>Peu fréquent :</i>	Acouphène
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Hypoacousie
<b>Affections vasculaires</b>	
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Vascularite
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
<i>Très fréquent :</i>	Ballonnements, diminution de l'appétit, dyspepsie, nausées, Douleurs abdominales légères, diarrhée
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Pancréatite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
<i>Rare :</i>	Insuffisance hépatique, hépatite, ictère, cholestase, élévation des enzymes hépatiques
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
<i>Très fréquent :</i>	Eruption cutanée, urticaire
<i>Peu fréquent :</i>	Réactions de photosensibilité (photodermatose, 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>	Éruption cutanée médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques.
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
<i>Très fréquent :</i> <i>Fréquence indéterminée</i>	Arthralgie, myalgie Rhabdomyolyse
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i> <i>Fréquence indéterminée :</i>	Fatigue Pyrexie Syndrome pseudo-grippal
<b>Investigations</b>	
<i>Peu fréquent :</i> <i>Fréquence indéterminée :</i>	Perte de poids** Élévation des taux sanguins de créatine phosphokinase

\* Hypogueusie et agueusie, qui guérissent habituellement quelques semaines après l'arrêt du médicament. On a rapporté des cas isolés d'hypogueusie prolongée.

\*\* Diminution du poids résultant d'une hypogueusie.

#### 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.afmps.be](http://www.afmps.be),

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 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.

En cas de surdosage, le traitement recommandé consiste à éliminer le médicament par l'administration de charbon actif et, si nécessaire, à administrer un traitement symptomatique de soutien.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antimycosique oral, code ATC : D01BA02

#### Mécanisme d'action

La terbinafine est le premier produit d'une nouvelle classe d'antimycosiques : les allylamines. Il possède un large spectre d'activité antifongique et exerce, même à des concentrations faibles, une action fongicide sur les dermatophytes (*Trichophyton* spp, *Microsporum* spp, *Epidermophyton*

floccosum), les champignons (*Aspergillus* spp, *Scopulariopsis brevicaulis*), divers champignons dimorphes (*Sporothrix schenckii*) et certaines levures (*Candida parapsilosis*).

Cet effet fongicide résulte à une accumulation intracellulaire de squalène et à une déficience en ergostérol ; ces deux facteurs sont responsables de l'apoptose du champignon. La terbinafine intervient à un stade précoce de la biosynthèse du stérol, un élément essentiel de la membrane cellulaire des champignons, de manière spécifique la squalène-époxydase. 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, terbinafine s'accumule à des concentrations fongicides dans la peau, les cheveux et les ongles. Il y est encore présent dans les 15 à 20 jours après l'arrêt du traitement.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Le pic plasmatique 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 de résorption 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'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. 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.

### Élimination

La biotransformation produit des métabolites dénués d'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.

#### *Patients présentant un trouble hépatique*

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 par 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 après administration orale, d'une durée de deux ans, aucune anomalie n'a été observée susceptible d'être mise en rapport avec le traitement par des doses allant jusqu'à 130mg/kg par jour (mâles) et 156 mg/kg par jour (femelles).

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 par jour. Les modifications, qui ont été mises en rapport avec une prolifération des peroxyosomes, 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 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 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 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 reproductifs chez des rats ou des lapins.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Carboxyméthylamidon sodique  
Hypromellose  
Silice colloïdale anhydre  
Amidon de pomme de terre  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

36 mois.

Ce médicament peut être utilisé jusqu'à la date mentionnée sur l'emballage après les lettres EXP (mois-année). La date d'expiration est le dernier jour du mois indiqué.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette Alu/PVC opaque ou transparente : 8, 14, 28, 30, 56, 60 et 98 comprimés.

La plaquette est conditionnée dans une petite boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE283394

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 05/2006  
Date de dernier renouvellement : 19/04/2013

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 09/2020