

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Terbinafine Teva 250 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 281,3 mg de terbinafine chlorhydrate, ce qui équivaut à 250 mg de terbinafine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

Comprimés biconvexes, blancs à blanc cassé, en forme de gélule. Une des faces porte une rainure, avec un 'T' de part et d'autre. L'autre face du comprimé est lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Infections fongiques de la peau et des ongles dues à Trichophyton (ex. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* et *Epidermophyton floccosum*.

1. La terbinafine est indiquée pour le traitement des dermatophytoses (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis* et *manuum*) lorsqu'un traitement oral semble souhaitable en raison de l'endroit, de la sévérité ou de l'étendue de l'infection.
2. La terbinafine est indiquée dans le traitement de l'onychomycose.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

250 mg une fois par jour.

La durée du traitement est variable; elle dépend de l'indication et de la sévérité de l'infection.

Infections cutanées

La durée probable du traitement est la suivante:

Tinea pedis/manuum (interdigitale, plantaire/ type mocassin): 2 à 6 semaines

Tinea corporis: 4 semaines

Tinea cruris: 2 à 4 semaines

Onychomycose

Chez la plupart des patients, le traitement dure de 6 semaines à 3 mois. Dans la majorité des cas, un traitement de 3 mois est suffisant en cas d'infection des ongles du pied; il est toutefois possible que certains patients doivent être traités pendant 6 mois ou plus. Une mauvaise croissance de l'ongle au cours des premières semaines de traitement peut être une indication que, chez ces patients, le traitement durera plus longtemps.

Parfois, les symptômes de l'infection ne disparaissent que quelques semaines après la guérison mycologique.

Insuffisance hépatique

L'utilisation de comprimés de terbinafine n'est pas recommandée chez les patients ayant une maladie hépatique chronique ou aiguë (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance rénale

L'utilisation de comprimés de terbinafine n'a pas fait l'objet d'études adéquates chez les patients atteints d'insuffisance rénale et est donc déconseillée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

En raison d'une expérience limitée, les comprimés de terbinafine ne sont pas recommandés chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées

Rien n'indique qu'il soit nécessaire de modifier la posologie chez les personnes âgées (âgées de 65 ans ou plus) ou qu'il y ait, chez ces personnes, des effets secondaires différents de ceux observés chez des patients plus jeunes. La possibilité d'une éventuelle diminution de la fonction hépatique ou rénale doit être considérée dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés sont pris par voie orale avec de l'eau. Ils doivent être 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.
- Terbinafine Teva ne doit pas être utilisé pour les mycoses de l'ongle lorsque l'altération de l'ongle est le résultat d'une infection bactérienne primaire.
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fonction hépatique

L'utilisation de comprimés de terbinafine n'est pas recommandée chez les patients ayant une trouble hépatique chronique ou aigu. Il faudrait réaliser des tests de fonction hépatique et évaluer toute maladie du foie préexistante avant de prescrire des comprimés de terbinafine. Étant donné qu'une hépatotoxicité peut survenir chez les patients avec ou sans maladie hépatique préexistante, il est recommandé de réaliser des tests périodiques de la fonction hépatique (après 4 à 6 semaines de traitement). Arrêter immédiatement le traitement par terbinafine en cas d'élévation des valeurs hépatiques. De très rares cas d'insuffisance hépatique sévère (dont certains se sont avérés fatals

ou ont nécessité une transplantation hépatique) ont été rapportés chez des patients traités par des comprimés de terbinafine. Dans la majorité des cas d'insuffisance hépatique, les patients présentaient des affections systémiques sévères sous-jacentes (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Instruire les patients prenant des comprimés de terbinafine qu'ils doivent rapporter immédiatement tout signe ou symptôme évocateur d'un dysfonctionnement du foie telles que prurit, des nausées persistantes et inexplicables, une diminution de l'appétit, une anorexie, un ictère, des vomissements, une fatigue, une douleur dans la région abdominale supérieure, des urines foncées ou des selles décolorées. Les patients présentant ces symptômes doivent arrêter la prise des comprimés de terbinafine et la fonction hépatique du patient doit immédiatement faire l'objet d'une évaluation.

Effets dermatologiques

Des réactions cutanées sévères (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]) ont été très rarement rapportées chez des patients prenant des comprimés de terbinafine. Si une éruption cutanée progressive apparaît, arrêter le traitement par les comprimés de terbinafine.

La prudence s'impose lorsque la terbinafine est utilisée chez des patients présentant un psoriasis préexistant, car de très rares cas d'exacerbations d'un psoriasis ont été signalés.

Effets hématologiques

De très rares cas de dyscrasie sanguine (neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, pancytopenie) ont été rapportés chez des patients traités par des comprimés de terbinafine. Rechercher l'étiologie de toute dyscrasie sanguine survenant chez des patients traités par des comprimés de terbinafine et envisager une éventuelle modification du traitement, y compris une interruption du traitement par les comprimés de terbinafine.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou taux sériques de créatinine supérieurs à 300 micromoles/l ou 3 mg/dl respectivement), l'utilisation des comprimés de terbinafine n'a pas fait l'objet d'études adéquates et est donc déconseillée (voir rubrique 5.2).

Autres

La terbinafine doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant un lupus érythémateux car de très rares cas d'exacerbation du lupus érythémateux cutané et systémique ont été rapportés.

Excipient

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

Effet d'autres médicaments sur la terbinafine

La clairance plasmatique de la terbinafine peut être accélérée par des médicaments qui stimulent le métabolisme ; elle peut être freinée par des médicaments qui inhibent le système enzymatique du cytochrome P450. Si l'administration concomitante de ces médicaments est indispensable, il peut

être nécessaire d'adapter la posologie de la terbinafine en conséquence.

Les médicaments suivants peuvent augmenter l'effet ou les concentrations plasmatiques de la terbinafine

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

Le fluconazole augmentait la C_{max} et l'ASC de la terbinafine de respectivement 52 % et 69 %, en raison de l'inhibition des enzymes CYP2C9 et CYP3A4. Une augmentation similaire de l'exposition peut survenir en cas d'administration concomitante de terbinafine avec d'autres médicaments inhibant le CYP2C9 et le CYP3A4, p. ex. le kétoconazole et l'amiodarone.

Les médicaments suivants peuvent diminuer l'effet ou les concentrations plasmatiques de terbinafine

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

Effet de la terbinafine sur d'autres médicaments

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

Caféine

La terbinafine diminuait de 19 % la clairance de la caféine administrée par voie intraveineuse.

Substances principalement métabolisées par le CYP2D6

Des études réalisées in vitro et in vivo ont révélé que la terbinafine inhibe le métabolisme régulé par le CYP2D6. Cet effet peut s'avérer cliniquement significatif pour les patients recevant des substances qui sont principalement métabolisées par le CYP2D6, p. ex. certains médicaments appartenant aux classes suivantes : antidépresseurs tricycliques (ATC), bêtabloquants, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), antiarythmiques (de classe 1A, 1B et 1C) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) de type B, en particulier s'ils ont également un index thérapeutique étroit (voir rubrique 4.4).

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

Dans des études chez des sujets sains caractérisés comme métaboliseurs étendus du dextrométhorphan (médicament antitussif et substrat-sonde des CYP2D6), la terbinafine a montré en moyenne une augmentation de 16 à 97 fois du rapport métabolique dextrométhorphan/ dextrophan dans l'urine. Ainsi, la terbinafine peut convertir des métaboliseurs rapides du CYP2D6 (génotype) en un statut de métaboliseur lent (phénotype).

Informations sur l'utilisation concomitante d'autres médicaments avec de la terbinafine, sans interactions ou avec des interactions négligeables.

Des résultats issus d'études réalisées in vitro et chez des volontaires sains suggèrent que la terbinafine présente un potentiel négligeable d'inhiber ou d'induire la clairance de la plupart des médicaments métabolisés par d'autres enzymes du cytochrome P450 (p. ex. tolbutamide, terfénaïne, triazolam, éthinyléstradiol [p.ex. dans les contraceptifs oraux]), à l'exception de ceux métabolisés par le CYP2D6 (voir ci-dessus).

La terbinafine n'influence pas la clairance de la phénazone ni celle de la digoxine.

La terbinafine n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du fluconazole. Par ailleurs,

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 ou la théophylline.

Quelques cas de troubles menstruels (saignements intermittents, saignements intermenstruels, cycle irrégulier et absence de menstruation) ont été rapportés chez des patientes prenant simultanément des comprimés de terbinafine et des contraceptifs oraux, mais l'incidence de ces troubles menstruels reste de l'ordre de celle observée chez les patientes ne prenant que des contraceptifs oraux.

Il n'existe pas de données à l'appui des recommandations spécifiques pour les femmes en âge de procréer.

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

La terbinafine augmentait de 15 % la clairance de la ciclosporine.

Des cas rares de changements dans l'INR et/ou le temps de prothrombine ont été signalés chez des patients recevant de la terbinafine concomitamment avec de la warfarine. Cependant, une relation de cause à effet entre la prise de terbinafine et les changements observés n'a pas été établie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'essais cliniques adéquats ou bien contrôlés de la terbinafine chez les femmes enceintes. Dans une étude de cohorte observationnelle basée sur des registres, il n'y a pas eu d'augmentation du risque de malformations graves ou d'avortements spontanés lorsque la terbinafine était prise par voie orale pendant la grossesse, mais cette étude est insuffisante pour démontrer la sécurité de l'utilisation pendant la grossesse (voir rubrique 5.1).

Les études sur les animaux n'ont montré aucun signe de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

En raison de l'expérience clinique limitée chez les femmes enceintes et de la longue durée du traitement, les comprimés de Terbinafine Teva ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels pour la mère contrebalancent les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

La terbinafine passe dans le lait maternel et peut s'y accumuler. Vu qu'on ne sait pas si la terbinafine entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité, les mères qui allaitent ne peuvent pas recevoir un traitement oral par terbinafine. Si un traitement s'avère nécessaire, l'allaitement doit être interrompu.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible chez l'homme. Les études de fertilité réalisées chez l'animal ne suggèrent l'existence d'aucun effet indésirable sur la fertilité mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients présentant des étourdissements doivent éviter de conduire un véhicule et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets secondaires sont généralement légers à modérés et transitoires. Les effets indésirables suivants ont été observés au cours d'études cliniques ou durant l'expérience acquise après la commercialisation du médicament.

Les effets indésirables (Tableau 1) sont classés par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1

Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Peu fréquent :</i>	Anémie
<i>Très rare :</i>	Neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
<i>Très rare :</i>	Réaction anaphylactoïde (y compris angio-œdème), lupus érythémateux cutané et disséminé
<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
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Symptômes dépressifs liés aux troubles du goût
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent :</i>	Céphalées
<i>Fréquent :</i>	Dysgueusie* y compris agueusie*, étourdissements
<i>Peu fréquent :</i>	Paresthésies, hypoesthésie
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Anosmie y compris l'anosmie permanente, l'hyposmie
Affections oculaires	
<i>Fréquent :</i>	Déficiences visuelle
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Vue trouble, diminution de l'acuité visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Peu fréquent :</i>	Acouphènes
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Hypoacousie, troubles de l'audition
Affections vasculaires	
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Vascularite
Affections gastro-intestinales	

<i>Très fréquent :</i>	Symptômes gastro-intestinaux (distension abdominale, perte d'appétit, indigestion, dyspepsie, nausées, douleur abdominale, diarrhée)
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
<i>Rare :</i>	Insuffisance hépatique, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, ictère, cholestase et hépatite (voir rubrique 4.4).
<i>Très rare :</i>	Insuffisance hépatique grave signalés (certains avec un résultat fatal ou nécessitant une transplantation hépatique). Dans la majorité de ces cas, les patients avaient de graves problèmes systémiques sous-jacents.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Très fréquent :</i>	Éruption cutanée, urticaire
<i>Peu fréquent :</i>	Pâleur de la peau, des muqueuses ou du lit de l'ongle (signes possibles d'une anémie), réactions de photosensibilité (p. ex. photodermatose, réaction allergique de photosensibilité et dermatose polymorphe à la lumière).
<i>Très rare :</i>	Éruptions psoriasiformes ou exacerbation d'un psoriasis. Réactions cutanées graves [syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), érythème polymorphe exsudatif (EEM), éruption cutanée toxique, dermatite exfoliante, dermatite bulleuse] Alopécie.
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Eruption cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Très fréquent :</i>	Réactions musculo-squelettiques (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>	Maladie pseudo-grippale
Investigations	
<i>Peu fréquent :</i>	Perte de poids
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Augmentation des taux sanguins de créatinine phosphokinase

* Hypoguesie, incluant une aguesie, qui récupère généralement en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Des cas isolés d'hypoguesie prolongée ont été rapportés.

** Perte de poids secondaire à une hypoguesie.

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 - 1000 Bruxelles Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été signalés (maximum 5 g); ils étaient associés à des céphalées, des nausées, une douleur dans la région abdominale supérieure et des vertiges. Le traitement recommandé en cas de surdosage est l'élimination du médicament, essentiellement via l'administration de charbon activé, et, si nécessaire, l'administration d'un traitement symptomatique de soutien. On ne connaît pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antimycosiques à usage systémique.
Code ATC: D01B A02.

La terbinafine est une allylamine possédant un large spectre antifongique. A faible concentration, la terbinafine a une action fongicide contre les dermatophytes et certains champignons dimorphes. Contre les levures, elle a une action fongicide ou fongistatique, en fonction de l'espèce.

La terbinafine perturbe spécifiquement la biosynthèse du stérol dans le champignon à un stade précoce. Il en résulte un déficit en ergostérol et une accumulation intracellulaire de squalène, ce qui entraîne la mort de la cellule fongique. L'action de la terbinafine est basée sur l'inhibition de la squalène-époxydase dans la membrane cellulaire du champignon.

La squalène-époxydase, une enzyme, n'est pas liée au système du cytochrome P450. La terbinafine n'a aucune influence sur le métabolisme des hormones ou d'autres médicaments.

Lorsque le médicament est pris par voie orale, il se concentre dans la peau en quantités suffisantes pour avoir une action fongicide.

Population pédiatrique

Une réévaluation des données de sécurité de la terbinafine par voie orale a été réalisée chez des enfants et a concerné 314 patients inclus dans l'étude « UK LAMISIL® Post Marketing Surveillance ». Elle a révélé que le profil d'effets indésirables chez les enfants est similaire à celui observé chez les adultes. Aucune réaction nouvelle, inhabituelle ou plus sévère par rapport aux réactions observées au sein de la population adulte n'a été rapportée. Néanmoins, les données sont toujours limitées et son utilisation est donc déconseillée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la terbinafine est bien absorbée (> 70%) et la biodisponibilité absolue de la terbinafine à partir des comprimés à la suite du métabolisme de premier passage est d'environ 50%. Une dose orale unique de 250 mg de terbinafine donne, dans 1,5 heure suivant l'administration, des concentrations plasmatiques maximales moyennes de 1,30 µg/ml. Les concentrations plasmatiques présentent un déclin triphasé, avec une demi-vie terminale de 16,5 jours. 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. Une augmentation de l'AUC plasmatique peut entraîner une demi-vie efficace d'environ 30 heures. La biodisponibilité de la terbinafine est modérément influencée par les aliments (augmentation de l'ASC inférieure à 20%), mais insuffisante pour ajuster le dosage. La terbinafine se lie fortement aux protéines plasmatiques. Elle se diffuse rapidement à travers la peau et se concentre dans la couche cornée lipophile.

Distribution

La terbinafine est également excrétée dans le sébum; elle atteint donc des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux et la peau riche en sébum. Il semble également que la terbinafine soit présente dans les ongles dès les premières semaines de traitement.

Biotransformation

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

Élimination

A l'issue de la biotransformation, il y a formation de métabolites dénués d'activité fongicide qui sont principalement excrétés via l'urine.

Aucune modification cliniquement pertinente liée à l'âge de la pharmacocinétique n'a été observée mais la vitesse d'élimination chez les patients présentant un trouble de la fonction hépatique ou rénale est réduite, ce qui est à l'origine de concentrations plus élevées de terbinafine dans le sang.

Les études pharmacocinétiques à dose unique chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <50 ml / min) ou avec une insuffisance hépatique préexistante ont montré que la clairance de la terbinafine peut être réduite d'environ 50%.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Les principaux symptômes d'un surdosage aigu sont des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées ou des vomissements.

Toxicité à doses répétées

Des études de longue durée (jusqu'à 1 an) conduites sur des rats et des chiens n'ont mis en évidence aucun effet toxique marqué à des doses orales de maximum 100 mg/kg/jour. Lors de l'administration orale de doses élevées, il est apparu que le foie et peut-être aussi les reins pourraient être des organes-cibles.

En revanche, des augmentations du poids du foie et du temps de thrombine plasmatique activée (aPTT) ont été observées chez les chiens et les singes. Ces effets sont apparus chez les animaux à des doses qui ont entraîné une concentration de terbinafine dans le plasma à l'état d'équilibre. Ces concentrations plasmatiques étaient 2 à 3 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques ayant entraîné des effets chez l'homme après la dose minimale. Des doses plus élevées n'ont pas été étudiées.

Au cours d'une étude à doses répétées de 32 semaines menée chez le singe, aucune irrégularité de la réfraction n'a été observée dans la rétine aux doses les plus élevées (dose efficace non toxique: 50 mg/kg/jour). Ces irrégularités ont été mises en rapport avec la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire. Elles ont disparu à l'arrêt du traitement. Elles n'ont pas été mises en rapport avec des modifications histologiques.

Dans des études de 4 semaines, l'administration intraveineuse de terbinafine à des rats (>30 mg/kg/jour) et à des singes (75 mg/kg/jour) a entraîné des troubles du système nerveux central, notamment de l'hypoactivité, de l'ataxie et des convulsions.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Lors des études conduites sur des rats ou des lapins, aucun effet négatif sur la fertilité ou d'autres paramètres de la reproduction n'a été observé.

Études sur des animaux juvéniles

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.

Génotoxicité

Dans une série standard de tests de génotoxicité, aucune preuve de mutagénicité ou de clastogénicité n'a été découverte *in vitro* ni *in vivo*.

Potentiel cancérigène

Une étude de carcinogénicité orale conduite pendant deux ans chez la souris n'a révélé aucune manifestation néoplasique ou autre anomalie susceptible d'être attribuée au traitement jusqu'à des doses allant jusqu'à 130 (mâles) et 156 (femelles) mg/kg/jour. Une étude de cancérigénicité menée pendant deux ans chez des rats n'a révélé une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques observées chez les mâles à la dose la plus élevée de 69 mg/kg/jour. Les altérations observées peuvent être associées à une prolifération de peroxysomes et semblent spécifiques de l'espèce, car elles n'ont pas été observées dans les études de cancérigénicité chez la souris, le chien ou le singe.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (Type A)
Hypromellose
Silice colloïdale hydratée
Stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes transparentes en PVC/aluminium ou blanc opaques en PVC/PVdC/aluminium à 8, 14, 28, 30, 42, 50 (emballage hospitalier) 56 ou 98 comprimés. Disponibles en emballage calendrier.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ_

Plaquette transparent en PVC/Alu: BE260373
Plaquette opaque en PVC/PVdC/Alu: BE260364

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

Date de première autorisation de l'autorisation : 25 février 2004
Date de renouvellement de l'autorisation : 02 octobre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du RCP: 01/2024.

Date d'approbation du RCP: 01/2024.