

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr[®]Dom-TERBINAFINE

Comprimés de terbinafine

(250 mg de terbinafine sous forme de chlorhydrate de terbinafine)

Antifongique

DOMINION PHARMACAL

6111 Avenue Royalmount, Suite 100

Montréal, Québec

H4P 2T4

Date de révision :

9 mars, 2012

Numéro de contrôle : 153680

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
MICROBIOLOGIE.....	28
RÉFÉRENCES	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	43

Pr Dom-TERBINAFINE
(Comprimés de terbinafine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 250 mg terbinafine sous forme de chlorhydrate de terbinafine	Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Dom-TERBINAFINE (chlorhydrate de terbinafine) est indiqué dans le traitement des infections fongiques de la peau et des ongles provoquées par des dermatophytes, tels que *Trichophyton* (par exemple, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrocosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum* et les levures du genre *Candida* (par exemple, *Candida albicans*), de même que *Malassezia furfur*.

La forme orale de Dom-TERBINAFINE est indiquée dans le traitement des onychomycoses (infections fongiques de l'ongle) causées par des dermatophytes.

Avant d'amorcer le traitement par les comprimés Dom-TERBINAFINE, il faut prélever des échantillons d'ongles ou de peau aux fins des analyses de laboratoire (préparation d'hydroxyde de potassium [KOH], culture fongique ou biopsie de l'ongle), dans le but de confirmer le diagnostic d'onychomycose ou de dermatomycose.

On peut envisager d'avoir recours aux comprimés Dom-TERBINAFINE pour le traitement des dermatophyties graves (tinea corporis, tinea cruris et tinea pedis) qui sont rebelles au traitement topique.

Remarque : Dom-TERBINAFINE n'est pas efficace contre le pityriasis versicolor.

CONTRE-INDICATIONS

Dom-TERBINAFINE (terbinafine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la terbinafine ou à un des excipients ou à un des composants du contenant. (Voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour

connaître la liste complète des ingrédients).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

De rares cas d'insuffisance hépatique, certains s'étant soldés par le décès du sujet ou une greffe du foie, se sont produits lors de l'emploi des comprimés de terbinafine pour traiter une onychomycose ou une dermatomycose chez des sujets qui étaient atteints ou non d'une maladie du foie.

Dans la majorité des cas d'hépatopathie signalée en association avec l'emploi de la terbinafine, les patients souffraient déjà de graves affections générales sous-jacentes, rendant incertain le lien de causalité avec la terbinafine. Les troubles hépatiques ou leur issue peuvent être plus graves chez les patients souffrant d'une hépatopathie évolutive ou chronique. On doit interrompre le traitement par les comprimés Dom-TERBINAFINE si des signes biochimiques ou cliniques d'affection hépatique se manifestent.

Hépatique

L'emploi des comprimés Dom-TERBINAFINE (terbinafine) n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'une maladie du foie chronique ou évolutive. Avant de prescrire les comprimés Dom-TERBINAFINE, il convient de s'assurer que le patient n'est pas atteint d'une maladie du foie. Cela dit, une hépatotoxicité peut se produire en présence ou non d'une maladie du foie. On conseille donc d'effectuer un dosage sérique des transaminases (ALAT et ASAT) chez tous les patients, avant de leur prescrire des comprimés Dom-TERBINAFINE. On doit aviser les patients à qui l'on prescrit des comprimés Dom-TERBINAFINE de signaler immédiatement à leur médecin l'apparition d'un des symptômes suivants : nausées persistantes, anorexie, fatigue, vomissements, douleur dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen ou jaunisse, urines foncées ou selles pâles. Les patients qui présentent un de ces symptômes doivent cesser de prendre de la terbinafine par voie orale et se soumettre sur-le-champ à une évaluation de leur fonction hépatique.

Rénal

Le comportement pharmacocinétique de la terbinafine a été étudié chez des patients dont la fonction hépatique était altérée (clairance de la créatinine de 50 mL/min ou moins). À la lumière des résultats de cette étude, on en est venu à la conclusion que l'emploi de la terbinafine n'est pas recommandé chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique**).

Endocrinien/métabolisme

Des études *in vitro* et *in vivo* ont révélé que la terbinafine inhibe la biotransformation assumée par l'isoenzyme CYP2D6. Par conséquent, il convient de surveiller les patients qui reçoivent également un médicament essentiellement biotransformé par cette enzyme — par exemple, certains produits appartenant aux classes suivantes : antidépresseurs tricycliques, β -bloquants, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), antiarythmiques des classes 1A, 1B et 1C, inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B — si le médicament en question est doté d'un intervalle thérapeutique étroit (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Peau

Des réactions cutanées graves (p. ex., le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) ont été signalées très rarement chez les patients traités par les comprimés de terbinafine. Si une éruption cutanée évolutive survient, il faut mettre fin au traitement par les comprimés Dom-TERBINAFINE.

Ophthalmologique

Dans le cadre d'essais cliniques, on a signalé des changements survenus dans le cristallin et la rétine chez certains sujets ayant pris des comprimés de terbinafine. Ces changements étaient aspécifiques et on ignore quelle peut être leur portée.

Immunitaire

Des baisses passagères du nombre absolu de lymphocytes ont été observées au cours d'essais cliniques contrôlés. La portée clinique de cette observation est inconnue. Toutefois, en présence d'immunodéficience connue ou soupçonnée, les médecins doivent envisager de surveiller l'hémogramme des sujets qui suivent un traitement par Dom-TERBINAFINE durant plus de 6 semaines.

Lupus érythémateux :

Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a quelquefois signalé le déclenchement et l'exacerbation de formes chronique et disséminée du lupus érythémateux chez des patients prenant du terbinafine. On doit mettre un terme au traitement par Dom-TERBINAFINE chez les patients présentant des signes et des symptômes évoquant le lupus érythémateux.

Hématologique

De très rares cas de dyscrasies sanguines (neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, pancytopenie) ont été signalés chez des patients ayant pris des comprimés de terbinafine. On doit rechercher la cause de toute dyscrasie sanguine survenant chez un patient traité par les comprimés de terbinafine et envisager la possibilité de modifier son schéma

médicamenteux, y compris de mettre fin à son traitement par les comprimés Dom-TERBINAFINE.

Carcinogénèse et mutagenèse

Dans une étude sur la carcinogénèse s'échelonnant sur la durée de vie des animaux (123 semaines), une augmentation des tumeurs hépatiques a été observée chez les rats mâles recevant la dose la plus élevée (69 mg/kg/jour). Les modifications notées sont un accroissement de l'activité enzymatique, une prolifération peroxysomiale et une altération du métabolisme des triglycérides. Selon toute vraisemblance, ces changements sont spécifiques d'espèce, puisqu'ils n'ont pas été observés chez la souris ni chez le singe.

Généralités :

Populations particulières

Femmes enceintes : Selon les études réalisées sur la fœtotoxicité et la fertilité animales, la terbinafine est dépourvue de pouvoir tératogène, embryotoxique ou fœtotoxique. Cela dit, l'expérience clinique acquise avec la terbinafine chez les femmes enceintes est très limitée. Par conséquent, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques, les comprimés Dom-TERBINAFINE ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent : Comme la terbinafine passe dans le lait maternel, la femme recevant la forme orale de Dom-TERBINAFINE ne doit pas allaiter.

Gériatrie : Il semble que les concentrations plasmatiques et la demi-vie du médicament soient légèrement plus élevées chez les personnes âgées par comparaison avec la population en général. De plus, la fréquence de tous les effets secondaires observés au cours d'une étude de pharmacovigilance postcommercialisation s'est révélée un peu plus importante aux doses normales recommandées chez l'adulte. Cela dit, le taux global d'effets indésirables possiblement ou probablement liés à la terbinafine semble être le même que dans le reste de la population. Avant de prescrire des comprimés à des patients de ce groupe d'âge, il faut prendre en considération la possibilité d'une insuffisance hépatique ou rénale déjà installée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - pharmacocinétique**)

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de la terbinafine n'ont pas été établies chez l'enfant. Dom-TERBINAFINE doit être gardé hors de la portée des enfants.

Risques professionnels

Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

Aucune étude portant sur les effets du traitement par les comprimés de terbinafine sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a été réalisée. Les patients chez

qui le traitement provoque des étourdissements en tant qu'effet indésirable doivent s'abstenir de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Estimation de la fréquence : très fréquents : 10 % et plus; fréquents : de 1 % à moins de 10 %; peu fréquents : de 0,1 % à moins de 1 %; rares : de 0,01 % à moins de 0,1 %; très rares : moins de 0,01 % (comprend les cas isolés).

Comprimés de terbinafine

La terbinafine est généralement bien tolérée. Ses effets secondaires sont habituellement légers ou modérés et transitoires.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Au cours des essais cliniques effectués aux fins d'homologation du produit au Canada, des effets indésirables sont survenus chez 10,4 % des patients recevant la dose orale recommandée : 5 % d'entre eux ont éprouvé des symptômes gastro-intestinaux légers ou modérés (sensation de plénitude, perte d'appétit, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales légères et diarrhée), 3 % ont présenté des formes bénignes de cutiréaction (éruption cutanée ou urticaire) et chez les autres, les manifestations étaient de nature musculosquelettique (arthralgie ou myalgie) ou diverse et non spécifique (par exemple, malaise ou lassitude).

Le tableau ci-dessous rend compte de certains de ces effets :

TABLEAU 1

Catégorie Effet indésirable	Terbinafine 250 mg (n = 998)	
	Nombre	(%)
PEAU (résultat global)	27	2.7
Érythème ou éruption cutanée	9	0.9
Urticaire	5	0.5
Eczéma	1	0.1
Prurit	4	0.4
Autres	8	0.8
APPAREIL DIGESTIF (résultat global)	52	5.2
Diarrhée ou crampes	10	1.0
Nausées ou vomissements	11	1.1
Plénitude gastrique	5	0.5
Malaise	1	0.1
Irritation GI, dyspepsie, gastrite	22	2.2
Autres	3	0.3
SNC (résultat global)	12	1.2
Céphalées	9	0.9
Problèmes de concentration	2	0.2
Autres	1	0.1
AUTRES (résultat global)	11	1.1
Lassitude, fatigue	3	0.3
Douleurs (dos, genoux, jambes, pieds, reins)	1	0.1
Altération gustative ou sécheresse de la bouche	1	0.1
Autres	6	0.6
PARAMÈTRES DE LABORATOIRE (résultat global)	2	0.2
Hypoglycémie	1	0.1
Augmentation des enzymes hépatiques	1	0.1
TOTAL	104	10.4

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Parmi les effets indésirables peu fréquents, soulignons les suivants :

Peu courants : Des perturbations gustatives pouvant aller jusqu'à la perte du goût ont été signalées. Ce dérangement se rétablit habituellement dans un intervalle de plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Des cas isolés de perturbations gustatives prolongées ont été signalés. On a observé de très rares cas graves de réduction de la consommation de nourriture menant à une perte de poids

significative.

Rares : Des réactions hépatobiliaires idiosyncrasiques et symptomatiques (dont les deux tiers étaient de nature essentiellement cholestatique, tandis que les autres étaient liés à des lésions hépato-vésiculaires ou les deux à la fois) ont été signalées en relation avec le traitement par la terbinafine, y compris de très rares cas d'insuffisance hépatique grave (certains s'étant soldés par une greffe du foie ou le décès du sujet). Des symptômes prodromiques vagues (nausées, anorexie, fatigue, malaise général) ont également été observés. Une augmentation des enzymes hépatiques est survenue chez des patients qui ne présentaient pas de symptômes de même que chez des patients présentant des symptômes plus spécifiques d'un dysfonctionnement hépatique (ictère, douleur dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, prurit, selles pâles et urines foncées) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La fréquence des dysfonctionnements hépatiques apparents signalés variait. L'analyse des résultats de 7 essais cliniques clés contrôlés par placebo (262 patients ayant reçu un placebo vs 1 624 patients traités par la terbinafine laisse croire à une augmentation de 1,4 % vs 3,4 % des indicateurs de la fonction hépatique (APase, SGPT [ASAT], SGOT [ALAT], g-GT, bilirubine plus de 2 fois supérieure à la normale). Dans le cadre d'une étude européenne postcommercialisation menée chez 25 884 patients, une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques a été signalée chez 0,17 % des sujets traités. La fréquence des troubles hépatiques symptomatiques possiblement associés à la terbinafine s'établissait à 1 cas sur 13 000. On considère que le risque relatif de lésion hépatique aiguë dans ce groupe était 4,2 fois supérieur à l'incidence de base.

Dans le contexte moins rigide de la notification spontanée des effets indésirables dans le monde, l'incidence de signes et de symptômes cliniquement significatifs de dysfonctionnement hépatobiliaire sans cause apparente, et dont la terbinafine a été considéré comme l'agent causal possible, s'établissait à environ 1 cas sur 37 000. La fréquence globale des réactions hépatobiliaires, élévations des enzymes hépatiques comprises, était de 1 cas sur 15 000. De très rares cas d'insuffisance hépatique, dont certains ont connu une issue fatale, ont été associés à la terbinafine (environ 1 sur 1 000 000 de patients exposés au médicament).

Des cas de dysfonctionnement hépatobiliaire (essentiellement de nature cholestatique) et de très rares cas d'insuffisance hépatique grave (certains s'étant soldés par la mort ou une greffe du foie) ont été signalés. La plupart des patients atteints d'insuffisance hépatique étaient également aux prises avec de graves affections générales sous-jacentes. Le lien de cause à effet avec l'utilisation de la terbinafine n'a donc pu être établi avec certitude.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés spontanément après la commercialisation de la terbinafine et sont classés par système. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par

une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec précision.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie, pancytopénie, purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). Le mécanisme de déclenchement du PTT et le rôle de la terbinafine n'ont pas été élucidés.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, y compris l'œdème de Quincke, réaction évoquant la maladie du sérum, déclenchement et exacerbation de formes chronique et disséminée du lupus érythémateux.

Troubles auriculaires et labyrinthiques : hypoacousie, trouble de l'ouïe, acouphène.

Troubles vasculaires : vascularite.

Troubles du système nerveux : étourdissements, anosmie, y compris une anosmie permanente, hyposmie, paresthésie et hypoesthésie.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse, arthrite.

Troubles généraux et touchant le point d'administration : affection pseudogrippale, pyrexie.

Résultats des analyses et des examens : taux sanguin accru de créatine phosphokinase.

Troubles cutanés et sous-cutanés : réactions cutanées graves (par ex., syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe), pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruptions psoriasiformes ou exacerbation du psoriasis, réactions de photosensibilité (p. ex., photodermatose, réaction allergique de photosensibilité et lucite polymorphe) et perte de cheveux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Comprimés : Nombreuses sont les classes de médicaments reconnues pour inhiber ou stimuler le métabolisme médicamenteux assuré par les enzymes du cytochrome (CYP) P-450 se trouvant dans le foie et les intestins. L'administration concomitante de tels médicaments peut donc avoir une incidence sur l'élimination métabolique des médicaments et se traduire, dans certains cas, par une augmentation ou une diminution de la biodisponibilité, d'où la nécessité éventuelle d'adapter la posologie (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Biotransformation et excrétion**).

Interactions médicament-médicament

Effets d'autres produits médicinaux sur la terbinafine :

Les produits médicinaux suivants peuvent amplifier l'effet de la terbinafine ou en augmenter la concentration plasmatique :

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

Au cours d'une étude menée en mode ouvert, en 3 phases et avec répartition aléatoire et permutation (sevrage thérapeutique de 7 jours) d'hommes en bonne santé (n = 18), qui ont reçu des doses uniques de terbinafine à 750 mg, de fluconazole à 100 mg ou de terbinafine à 750 mg associée à du fluconazole à 100 mg, le fluconazole a fait augmenter la C_{max} et l'ASC de la terbinafine de 52 % et de 69 %. Il est probable que l'inhibition des enzymes CYP2C9 et CYP3A4 intervienne dans cette interaction.

La théophylline a augmenté la C_{max} et l'ASC de la terbinafine de 25 % chacune, et a réduit la clairance de la terbinafine administrée par voie orale de 24 % dans le cadre d'une étude ouverte avec répartition aléatoire et permutations, portant sur l'administration de doses uniques comportant 3 périodes, menée chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé (n = 18) à qui on a administré, par voie orale, des doses de 250 mg de terbinafine, de 375 mg théophylline et de 250 mg terbinafine associés à 375 mg de théophylline.

Compte tenu de cette inhibition théorique des enzymes CYP2C9 et CYP3A4, le kétoconazole pourrait entraîner une hausse de l'exposition générale à la terbinafine (aucune étude n'a été menée).

Compte tenu de cette inhibition théorique des enzymes CYP2C9 et CYP3A4, l'amiodarone pourrait faire augmenter l'exposition générale à la terbinafine (aucune étude n'a été menée).

Le cotrimoxazole (association triméthoprim-sulfaméthoxazole) n'a pas modifié les caractéristiques pharmacocinétiques de la terbinafine lors d'une étude menée en mode ouvert, en 3 phases et avec répartition aléatoire et permutation (sevrage thérapeutique de 7 jours) d'hommes et de femmes en bonne santé (n = 18), qui ont reçu des doses uniques de terbinafine à 750 mg, de triméthoprim à 160 mg associé à du sulfaméthoxazole à 800 mg ou de terbinafine à 750 mg associée à du triméthoprim à 160 mg et à du sulfaméthoxazole à 800 mg.

On a constaté que la zidovudine n'a eu aucun effet sur les caractéristiques pharmacocinétiques de la terbinafine au cours d'une étude menée en mode ouvert, en 3 phases et avec répartition aléatoire et permutation (sevrage thérapeutique de 7 jours) d'hommes et de femmes en bonne santé (n = 18), qui ont reçu des doses uniques de terbinafine à 750 mg, de zidovudine à 200 mg et de terbinafine à 750 mg associée à de la zidovudine à 200 mg.

Les produits médicinaux suivants peuvent réduire l'effet de la terbinafine ou en abaisser la concentration plasmatique :

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

Effets de la terbinafine sur d'autres produits médicinaux :

D'après les résultats d'études réalisées in vitro et chez des volontaires sains, la terbinafine est dotée d'un pouvoir d'inhibition ou d'amplification négligeable sur la clairance de la plupart des médicaments dont la biotransformation est assurée par le système du cytochrome P450 (par ex., la terfénadine, le triazolam, le tolbutamide ou les contraceptifs oraux), sauf ceux qui sont biotransformés par l'enzyme CYP2D6 (voir ci-dessous).

La terbinafine ne nuit pas à la clairance de la phénazone ou de la digoxine.

La terbinafine n'a pas modifié les caractéristiques pharmacocinétiques du fluconazole au cours d'une étude menée en mode ouvert, en 3 phases et avec répartition aléatoire et permutation (sevrage thérapeutique de 7 jours) d'hommes en bonne santé, qui ont reçu des doses uniques de terbinafine à 750 mg, de fluconazole à 100 mg ou de terbinafine à 750 mg associée à du fluconazole à 100 mg.

La terbinafine n'a pas modifié les caractéristiques pharmacocinétiques du cotrimoxazole (association triméthoprime-sulfaméthoxazole) lors d'une étude menée en mode ouvert, en 3 phases et avec répartition aléatoire et permutation (sevrage thérapeutique de 7 jours) d'hommes et de femmes en bonne santé (n = 18), qui ont reçu des doses uniques de terbinafine à 750 mg, de triméthoprime à 160 mg associé à du sulfaméthoxazole à 800 mg ou de terbinafine à 750 mg associée à du triméthoprime à 160 mg et à du sulfaméthoxazole à 800 mg.

La terbinafine a abaissé la C_{max} et la clairance de la zidovudine administrée par voie orale de 25 % et de 15 %, et a augmenté son ASC de 15 %, sans toutefois modifier sa demi-vie d'élimination plasmatique, au cours d'une étude menée en mode ouvert, en 3 phases et avec répartition aléatoire et permutation (sevrage thérapeutique de 7 jours) d'hommes et de femmes en bonne santé (n = 18), qui ont reçu des doses uniques de terbinafine à 750 mg, de zidovudine à 200 mg ou de terbinafine à 750 mg associée à de la zidovudine à 200 mg.

On a signalé certains cas d'irrégularités menstruelles et de grossesses chez des patientes prenant de la terbinafine en concomitance avec des contraceptifs oraux, bien qu'il semble que la fréquence de ces troubles ne soit pas plus élevée que chez les patientes recevant uniquement des contraceptifs oraux.

L'administration d'une dose unique de terbinafine n'a pas modifié de manière significative les caractéristiques pharmacocinétiques de la théophylline dans le cadre d'une étude ouverte, avec répartition aléatoire et permutations, portant sur l'administration de doses uniques comportant 3 périodes, menée chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé (n = 18) à qui on a

administré, par voie orale, des doses de 250 mg de terbinafine, de 375 mg théophylline et de 250 mg terbinafine associés à 375 mg de théophylline.

L'administration de doses multiples de terbinafine a augmenté l'ASC et la demi-vie de la théophylline de 16 % et de 24 %, respectivement, et réduit la clairance de la théophylline administrée par voie orale de 14 %, dans le cadre d'une étude ouverte, avec répartition aléatoire et permutations, comportant 2 périodes, menée chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé (n = 12) à qui on a administré, par voie orale, une dose unique de 5 mg/kg de théophylline employée seule (dose moyenne de 345 mg, plage de 307 à 397 mg), et 2 heures après la dernière des 4 doses quotidiennes de 250 mg de terbinafine.

La terbinafine peut amplifier l'effet des produits médicinaux suivants ou en augmenter la concentration plasmatique :

Caféine : La terbinafine a ralenti de 19 % la clairance de la caféine administrée par voie intraveineuse.

Composés essentiellement biotransformés par l'isoenzyme CYP2D6

Les études *in vitro* et *in vivo* ont révélé que la terbinafine inhibe la biotransformation attribuable à l'isoenzyme CYP2D6. Cette observation peut être importante sur le plan clinique pour les composés principalement biotransformés par la CYP2D6, par exemple certains membres des classes de médicaments que sont les antidépresseurs tricycliques (TCA), les β -bloquants, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les antiarythmiques (classes 1A, 1B et 1C), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B — surtout s'ils sont dotés d'un intervalle thérapeutique étroit (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La terbinafine a réduit la clairance de la désipramine de 82 %.

Après un traitement par la terbinafine à 250 mg administrés 1 fois par jour pendant 14 jours, la terbinafine a multiplié par un facteur allant en moyenne de 16 à 97 le rapport des concentrations urinaires de dextrométhorphan et de dextrorphan, son métabolite, chez des sujets en bonne santé, transformant ainsi certains sujets qui étaient des métaboliseurs rapides de la CYP2D6 en métaboliseurs lents.

L'effet de la terbinafine sur le rapport des concentrations urinaires de dextrométhorphan et de dextrorphan, son métabolite, s'est révélé réversible, bien que l'interaction reste possible plusieurs semaines après la fin d'un cycle de traitement par la terbinafine.

La terbinafine peut réduire l'effet des produits médicinaux suivants ou en abaisser la concentration plasmatique :

La terbinafine a amplifié la clairance de la cyclosporine de 15 %.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Comprimés de Dom-TERBINAFINE

Adulte : 250 mg 1 fois par jour. (Voir aussi la section **CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES**).

La durée du traitement dépend de l'indication et de la gravité de l'infection.

TABLEAU II

Indication	Durée du traitement
Onychomycose (de la main et des orteils)*	De 6 semaines à 3 mois
Infections cutanées** Tinea pedis (types interdigital, plantaire et mocassin)	De 2 à 6 semaines
Tinea corporis, tinea cruris	De 2 à 4 semaines

* Chez les patients qui présentent une infection des ongles de la main ou des orteils (sauf le gros orteil) ou chez les jeunes patients, un traitement de moins de trois mois peut être approprié. Dans les infections de l'ongle du gros orteil, un traitement de trois mois est habituellement suffisant, bien que celui-ci puisse se prolonger durant six mois ou plus chez certains patients. Une faible croissance unguéale au cours des premières semaines de traitement peut laisser présager un traitement plus long. Dans les onychomycoses, l'effet clinique optimal est visible quelques mois après la guérison mycologique et l'arrêt du traitement. Ce délai correspond au temps nécessaire à la pousse de l'ongle sain.

** Plusieurs semaines peuvent s'écouler entre la guérison mycologique et la disparition complète des signes et symptômes.

CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

Populations particulières :

Insuffisance hépatique

L'emploi des comprimés Dom-TERBINAFINE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique ou évolutive (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale

L'emploi des comprimés de terbinafine n'a pas été adéquatement évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale et n'est donc pas recommandé dans cette population (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

SURDOSAGE

On a signalé quelques cas de surdosage accidentel par les comprimés de terbinafine; la dose maximale ingérée est de 5 g. Les patients ont présenté des céphalées, des nausées, une douleur épigastrique et des étourdissements après l'ingestion du médicament. En cas de surdosage, on recommande d'éliminer le médicament principalement par l'administration de charbon activé et, au besoin, d'un traitement d'appoint symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La terbinafine appartient à la classe des allylamines et est doté d'un large spectre d'activité antifongique. À de faibles concentrations, la terbinafine exerce une action fongicide sur les dermatophytes, les moisissures et certains champignons dimorphes. Sur les levures, la terbinafine a un pouvoir fongicide ou fongistatique, selon l'espèce.

Pharmacodynamique

La terbinafine entrave la biosynthèse de l'ergostérol fongique de manière spécifique en inhibant la squalène-époxydase dans la membrane cellulaire fongique, ce qui provoque un déficit en ergostérol, une accumulation intracellulaire de squalène et, finalement, la destruction des cellules fongiques. L'enzyme squalène-époxydase n'est pas liée au système cytochrome P450.

Après administration orale, la terbinafine s'accumule dans la peau, les poils et les ongles pour atteindre rapidement des concentrations fongicides.

Pharmacocinétique

Absorption : Après administration par voie orale, la terbinafine est bien absorbée (plus de 70 %) et la biodisponibilité absolue de la terbinafine contenue dans les comprimés de terbinafine ayant subi le métabolisme de premier passage se chiffre à 50 % environ. Par suite de l'administration d'une seule dose de 250 mg de comprimés de terbinafine, les concentrations plasmatiques de terbinafine ont culminé à 1,3 µg/mL, en moyenne, 1,5 heure plus tard. Comparativement à une dose unique, la concentration maximale de terbinafine à l'état d'équilibre était, en moyenne, 25 % plus élevée et l'ASC des concentrations plasmatiques, multipliée par un facteur de 2,3. Compte tenu de l'augmentation de l'ASC des concentrations plasmatiques, on peut en déduire que la demi-vie résultante est d'environ 30 heures. Les aliments exercent un effet modéré sur la biodisponibilité de la terbinafine (augmentation de l'ASC de moins de 20 %), qui n'est pas suffisant pour commander un ajustement de la

posologie.

Distribution : La terbinafine se lie fortement aux protéines plasmatiques (99 %) et est lipophile. Il se distribue largement dans l'organisme, notamment dans les tissus adipeux. Il se diffuse rapidement dans le derme et se concentre dans la couche cornée lipophile étant véhiculé par le sébum, sa concentration est élevée dans les follicules pileux, les poils, les cheveux et la peau riche en sébum. Par ailleurs, des données indiquent que la terbinafine atteint la lame de l'ongle au cours des toutes premières semaines de traitement.

Métabolisme et excrétion : Lorsqu'il est administré par voie orale, la terbinafine est principalement excrétée dans l'urine (80 %) et dans les fèces (20 %). Une fois absorbée, la terbinafine est rapidement et largement biotransformée par le foie. Au moins 7 isoenzymes du cytochrome P450 interviennent dans cette biotransformation, les plus actives étant CYP 2C9, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C8 et CYP 2C19. Cette biotransformation aboutit à la formation de métabolites dépourvus d'activité antifongique, qui sont surtout excrétés dans l'urine. Aucun changement lié à l'âge et pertinent sur le plan clinique n'a été observé au chapitre des concentrations plasmatiques de terbinafine à l'état d'équilibre.

Suivant l'administration d'une dose unique de 250 mg chez 12 patients alcooliques souffrant d'une cirrhose du foie, la clairance totale de la terbinafine a été réduite d'environ 40 %. Après l'administration d'une dose unique de 250 mg chez un échantillon de 12 patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine médiane de 17,6 mL/min), la clairance de la terbinafine a été réduite de moitié. En conséquence, les concentrations plasmatiques maximales ou l'ASC ont au moins doublé. Les patients se situant aux extrémités opposées du spectre de l'insuffisance rénale n'étaient toutefois pas représentés. Aucune corrélation directe n'a pu être établie entre la clairance de la créatinine et celle de la terbinafine chez les patients atteints d'insuffisance rénale, étant donné que le métabolisme du médicament chez ces patients était entravé par la concurrence que se livraient les métabolites et la molécule mère.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Garder entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Availability of Dosage Forms

Comprimés de Dom-TERBINAFINE (chlorhydrate de terbinafine) :

250 mg: Un comprimé rond, jaune blanchâtre, portant une rainure d'un côté et l'inscription "P" de l'autre. Disponible en flacons PEHD de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30.

Composition

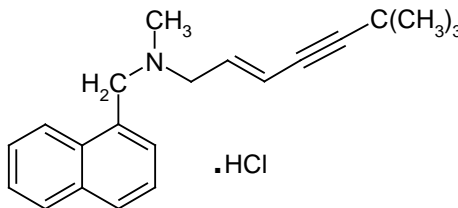
Les comprimés de Dom-TERBINAFINE (chlorhydrate de terbinafine) à 250 mg contiennent 250 mg de terbinafine, sous forme de chlorhydrate de terbinafine. Ils contiennent aussi les ingrédients non-médicamenteux suivants (alphabétiquement) : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Chlorhydrate de terbinafine
Nom chimique :	Chlorhydrate de (E)-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl)-N-méthyl-1-naphtalène-méthanamine
Formule moléculaire :	C ₂₁ H ₂₅ N. HCl,
Masse moléculaire :	Base terbinafine: 291.43 g/mol Chlorhydrate de terbinafine: 328 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Le chlorhydrate de terbinafine est une poudre finement cristalline de couleur blanche à blanchâtre. Il est soluble dans le méthanol, le chlorure de méthylène et le chloroforme, et faiblement soluble dans l'acétone. La solubilité dans l'eau est de 0,63% (p/v).
Valeurs du pH et du pKa :	La valeur du pKa (I) est de 7,10 et le pH d'une solution (0,5%) dans un mélange de méthanol et d'eau à 4:6 (v/v) est d'environ 4,7 à 25°C.
Intervalle de fusion:	200 °C à 208 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de bioéquivalence, à dose unique, à l'insu, croisée à deux bras, a été réalisée chez 24 hommes sains, non-fumeurs, sous conditions de jeûne, prenant des comprimés de chlorhydrate de terbinafine, en utilisant les comprimés Dom-TERBINAFINE à 250 mg versus le produit de référence, les comprimés LAMISIL[®] à 250 mg, de Novartis Pharma Canada inc. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés Dom-TERBINAFINE à 250 mg et les comprimés LAMISIL[®] à 250 mg sont inscrites dans le tableau ci-dessous :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Chlorhydrate de terbinafine (1 x 250 mg) De données mesurées Aucune correction apportée aux puissances Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
--	--	--	--	--

Paramètre	Dom- TERBINAFINE	LAMISIL, Novartis Pharma †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90% #
ASC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	4277,83 4524,73 (34,18)	4465,34 4783,97 (37,01)	96,04	88,60-104,10
ASC ₁ (ng·h/mL)	4715,45 4996,28 (34,62)	4809,27 5152,59 (36,69)	96,00	87,70-105,09
C _{max} (ng/mL)	1038,47 1092,10 (31,75)	954,80 1022,61 (35,90)	109,38	98,32-121,68
T _{max} § (h)	1,33 (1,00-2,33)	2,00 (1,00-3,00)		
T _{1/2} € (h)	21,12 (50,88)	23,36 (45,35)		

† LAMISIL est manufacturé par Novartis Pharma Canada inc., et a été acheté au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

ORALE

Onychomycose

Deux études ont servi à évaluer l'efficacité de la terbinafine administrée par voie orale dans le traitement de l'onychomycose des orteils et de la main.

Données démographiques et modalités de l'essai

Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques sur l'onychomycose

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe	Race
SF1501	Essai multicentrique, réalisé à double insu (double placebo), avec répartition aléatoire, groupes parallèles et recrutement stratifié (ongles des orteils/ongles de la main); posologie biquotidienne vs posologie unquotidienne	Comprimés de terbinafine dosés à 125 mg, administrés par voie orale 2 f.p.j., pendant 48 semaines (ongles des orteils) ou 24 semaines (ongles de la main) tout au plus	51 sujets recrutés 43 sujets évaluable	45 (18-74)	Hommes =34 Femmes =9	Non précisée
		Comprimés de terbinafine : 2 comprimés à 125 mg, 1 f.p.j., pendant 48 semaines (ongles des orteils) ou 24 semaines (ongles de la main) tout au plus	52 sujets recrutés 48 sujets évaluable	45 (18-74)	Hommes =34 Femmes =14	Non précisée
SF00423	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlé par la griséofulvine	Capsules de terbinafine : Capsules à 250 mg administrées par voie orale 2 f.p.j., pendant 3 à 6 mois	47 sujets recrutés 29 sujets évaluable	44,6 (21-76)	Hommes =24	100 % de sujets de race blanche
		Capsules de griséofulvine : Capsules à 250 mg administrées par voie orale 2 f.p.j. pendant 6 mois tout au plus (la durée normale du traitement est de 12 mois tout au plus)	34 sujets recrutés 22 sujets évaluable	43,5 (20-61)	Hommes =15	100 % de sujets de race blanche

Résultats d'étude

Résultats de l'étude SF1501 sur l'onychomycose

Critères d'évaluation principaux	2 f.p.j. Nombre de patients (%)	1 f.p.j. Nombre de patients (%)
Guérison mycologique (résultats négatifs à l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) – toutes les infections	Ongles des orteils	
	25/31 (81 %)	28/35 (80 %)
	Ongles de la main	
	10/10 (100 %)	10/11 (91 %)
Traitement efficace (résultat négatif à l'examen mycologique et croissance continue ou limitée des ongles) à la fin du traitement, soit à la 24 ^e semaine – toutes les infections	Ongles des orteils	
	24/32 (75 %)	26/37 (70 %)
	Ongles de la main	
	10/11 (91 %)	10/11 (91 %)

Cette étude n'a fait ressortir aucune différence significative entre le traitement biquotidien et le traitement unquotidien pour ce qui est des taux de guérison mycologique et des taux d'efficacité du traitement. Au terme du traitement, le taux de guérison mycologique s'élevait à 95 % pour les ongles de la main et à 80 % pour les ongles des orteils. Lors de la visite de suivi qui a eu lieu de 3 à 12 mois plus tard, plus de 81 % des cas d'onychomycose étaient guéris sans avoir récidivé.

Résultats de l'étude SFO0423 sur l'onychomycose

Critères d'évaluation principaux	Terbinafine Nombre de patients (%)	Agent de comparaison Nombre de patients (%)
Traitement efficace (résultat négatif à l'examen mycologique et croissance continue ou limitée des ongles) à la fin du traitement, soit à la 24 ^e semaine* – toutes les infections	Ongles des orteils	
	11/20 (55 %)	5/12 (42 %)
	Ongles de la main	
	7/9 (78 %)	8/10 (80 %)
Guérison mycologique (résultats négatifs à l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) à la 24 ^e semaine	Ongles des orteils	
	12/20 (60 %)	5/12 (42 %)
	Ongles de la main	
	7/9 (78 %)	7/10 (70 %)

* Aucun critère d'évaluation combinant les aspects cliniques et mycologiques n'a pas été précisé dans le protocole.

Dans le groupe de sujets traités par la terbinafine, des traitements d'une durée de 3 à 6 mois se sont montrés efficaces dans 78 % des cas d'infection des ongles de la main et dans 55 % des cas d'infection des ongles des orteils. La griséofulvine s'est révélée efficace dans 80 % et 42 % des cas d'infection des ongles de la main et des orteils, respectivement. On en a donc déduit qu'un traitement de courte durée (de 3 à 6 mois) à l'aide de 500 mg de LAMISIL par jour semble efficace chez de nombreux patients atteints d'une onychomycose imputable à une infection à dermatophytes.

Tinea corporis et tinea cruris

Données démographiques et modalités de l'essai

Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques sur l'utilisation de la terbinafine par voie orale dans le traitement du tinea corporis et du tinea cruris

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen, toutes études confondues (tranche)	Sexe	Race (% de sujets de race blanche)
Contrôlées par placebo : SFO041B 5-OR SFO041C	Essai monocentrique ou multicentrique, réalisé à double insu, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlé par placebo	Capsules à 125 mg de terbinafine administrées par voie orale 2 f.p.j., pendant 4 semaines; suivi de 2 semaines	79 recrutés 62 évaluable	34 - 40 ans (18 - 74 ans)	Hommes=50 Femmes =11	71 - 100 %
		Placebo d'aspect identique	77 recrutés 62 évaluable	37 - 42 ans (18 - 70 ans)	Hommes =49 Femmes =13	
Contrôlées par la griséofulvine 11-OR	Essai monocentrique ou multicentrique, réalisé à double insu (double placebo), avec répartition aléatoire, groupes parallèles, et contrôlé par la griséofulvine	Capsules de terbinafine à 125 mg et placebo administrés par voie orale, 2 f.p.j., pendant 6 semaines au maximum; suivi de 2 à 6 semaines	189 recrutés 174 évaluable	37 - 38 ans (17 - 69)	Hommes =105 Femmes =69	85 - 99 %
SFO044		2 capsules de griséofulvine à 250 mg, administrées par voie orale 2 f.p.j., pendant 6 semaines au maximum; suivi de 2 à 6 semaines	192 recrutés 170 évaluable	31 - 34 ans (17 - 85 ans)	Hommes =107 Femmes =63	
Contrôlées par le kétoconazole : SF3006 SF0047	Essai monocentrique ou multicentrique, réalisé à double insu (double placebo), avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlé par le kétoconazole	Capsules de terbinafine à 125 mg et placebo administrés par voie orale 2 f.p.j., pendant 6 semaines au maximum; suivi de 4 à 8 semaines	73 recrutés 65 évaluable	34 - 48 (18 - 80 ans)	Hommes =40 Femmes =25	60 - 92 %

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen, toutes études confondues (tranche)	Sexe	Race (% de sujets de race blanche)
		Capsules de kétoconazole à 200 mg, administrées par voie orale 1 f.p.j. (ou placebo pris 1 f.p.j.), pendant 6 semaines au maximum; suivi de 2 à 6 semaines	71 sujets 62 évaluable	31 - 43 (16 - 70 ans)	Hommes =40 Femmes =22	

Résultats d'étude

Résultats combinés des études contrôlées par placebo ayant porté sur le tinea corporis et le tinea cruris (SF0041 B, 5-OR et SF 0041C)¹

Critères d'évaluation primaires	Terbinafine Nombre (%)	Placebo Nombre (%)
Guérison mycologique (résultats négatifs à l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) au moment de l'examen de suivi	7 - 30 (100 à-64 %)	0 - 4 (0 - 36 %)
Traitement efficace (guérison mycologique et absence de signes ou de symptômes, ou présence de signes ou de symptômes négligeables) au moment de l'examen de suivi	8 - 30 (62 - 91 %)	0 - 4 (0 - 23 %)
5-OR : Les résultats relatifs à la guérison mycologique (résultats combinés des cultures fongiques et des épreuves au KOH) n'ont pas été fournis, et le nombre de patients qui se sont présentés à l'examen de suivi est trop faible pour que les évaluations soient jugées valables. Cela dit, à la fin du traitement, la terbinafine s'était montrée significativement supérieure au placebo au chapitre de la guérison mycologique et des épreuves au KOH négatives (épreuves au KOH négatives : 73 % vs 17 % pour l'agent actif et le placebo, respectivement; $p = 0,043$; cultures fongiques négatives : 73 % vs 0 % pour l'agent actif et le placebo, respectivement; $p = -0,007$).		
SF 0041B : Le nombre de patients ayant reçu le placebo et qui se sont présentés à l'examen de suivi est trop faible pour que les évaluations soient jugées valables. Cela dit, à la fin du traitement, la proportion de patients ayant obtenu une guérison mycologique était plus élevée dans le groupe traité par la terbinafine que dans celui ayant reçu le placebo; le traitement s'est révélé efficace chez 75 % et 23 % des sujets des groupes de traitement actif et des groupes placebo, respectivement.		

¹ Les fourchettes de valeurs fournies rendent compte de la valeur la plus faible et de la valeur la plus élevée consignées dans le cadre des études en question.

L'efficacité d'un traitement d'une durée maximale de 6 semaines par la terbinafine s'est avérée dans les 3 essais contrôlés par placebo, et ce, tant au chapitre des taux de guérison mycologique que des critères d'évaluation cliniques et mycologiques combinés. Dans le cadre des essais contrôlés par placebo, les patients ayant reçu le placebo ont été peu nombreux à se présenter aux examens de suivi prévus après le traitement et qui auraient permis de consigner des données utiles. Cependant, les résultats obtenus à la fin du traitement pour les critères d'évaluation cliniques ou mycologiques témoignent visiblement de la grande efficacité de la terbinafine. Les résultats de 4 études ayant servi à comparer la terbinafine à des agents actifs ont démontré que la terbinafine est à tout le moins aussi

efficace, voire plus efficace, que la griséofulvine et le kétoconazole administrés par voie générale.

Résultats des études ayant porté sur le tinea corporis et le tinea cruris, réalisées avec la griséofulvine comme agent de comparaison (11-OR et SF 0044)¹

Critères d'évaluation principaux	Terbinafine Nombre (%)	Agent de comparaison Nombre (%)
Guérison mycologique (résultats négatifs à l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) au moment de l'examen de suivi	111 – 40 (93 - 100 %)	101 – 36 (94 - 95 %)
Traitement efficace (guérison mycologique et absence de signes ou de symptômes, ou présence de signes ou de symptômes négligeables) au moment de l'examen de suivi	119 – 37 (94 - 77 %)	108 – 36 (86 - 82 %)

¹ Les fourchettes de valeurs fournies rendent compte de la valeur la plus faible et de la valeur la plus élevée consignées dans le cadre des études en question.

Résultats des études ayant porté sur le tinea corporis et le tinea cruris, réalisées avec le kétoconazole comme agent de comparaison (SF 3006 et SF 0047)¹

Critères d'évaluation principaux	Terbinafine Nombre (%)	Agent de comparaison Nombre (%)
Guérison mycologique (résultats négatifs à l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) au moment de l'examen de suivi	28 – 36 (100 - 97 %)	23 – 31 (92 - 86 %)
Traitement efficace (guérison mycologique et absence de signes ou de symptômes, ou présence de signes ou de symptômes négligeables) au moment de l'examen de suivi	28 – 35 (100 - 95 %)	23 – 29 (92 - 78 %)

¹ Les fourchettes de valeurs fournies rendent compte de la valeur la plus faible et de la valeur la plus élevée consignées dans le cadre des études en question.

Tinea Pedis

Données démographiques et modalités de l'essai

Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques sur le tinea pedis

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe	Race
39-40OR	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo	Comprimés de terbinafine à 125 mg (ou placebo d'aspect identique), administrés 2 f.p.j. pendant 6 semaines; suivi de 2 semaines	Terbinafine Recrutés : 26 Évaluables : 23	37 ans (de 20 - 64 ans)	Hommes =15 Femmes =8	92 % de sujets de race blanche
			Placebo Recrutés : 24 Évaluables : 18	40 ans (de 20 - 68 ans)	Hommes =13 Femmes =5	
SF 0508	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo	2 comprimés de terbinafine à 125 mg (ou placebo d'aspect identique), administrés 1 f.p.j. pendant 2 semaines; suivi de 6 semaines	Terbinafine Recrutés : 18 Évaluables : 14	39 ans (de 19 - 72 ans)	Hommes =20 Femmes = 6	79 % de sujets de race blanche
			Placebo Recrutés : 19 Évaluables : 14	45 ans (de 20 - 82 ans)	Hommes=23 Femmes = 4	
SF 0025	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par la griséofulvine	Capsules de terbinafine à 125 mg, administrées 2 f.p.j., pendant 6 semaines; suivi de 2 semaines	Recrutés : 39 Évaluables : 33	38 ans (de 18 - 79 ans)	Hommes =17 Femmes =16	95 % de sujets de race blanche
		Capsules de griséofulvine à 250 mg, administrées 2 f.p.j., pendant 6 semaines; suivi de 2 semaines	Recrutés : 37 Évaluables : 33	35 ans (de 14 - 59 ans)	Hommes =18 Femmes =15	
20-OR	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par la griséofulvine	Capsules de terbinafine à 125 mg, administrées 2 f.p.j., pendant 6 semaines; suivi de 2 semaines	Recrutés : 18 Évaluables : 16	38 ans (de 22 - 63 ans)	Hommes =11 Femmes = 5	82 % de sujets de race blanche
		Capsules de griséofulvine à 250 mg, administrées 2 f.p.j., pendant 6 semaines; suivi de 2 semaines	Recrutés : 18 Évaluables : 12	36 ans (de 20 - 49 ans)	Hommes = 9 Femmes = 3	

Résultats d'étude

Résultats des études contrôlées par placebo et ayant porté sur le tinea pedis (39-40OR et SFO508)

Critères d'évaluation principaux	Terbinafine Nombre (%)	Placebo Nombre (%)
Guérison mycologique (cultures et examen cytologique négatifs) au moment de l'examen de suivi		
Étude 39-40OR*	17/22 (77 %)	0/6 (0 %)
Étude SF0508 [†]	12/14 (86 %)	1/14 (7 %)
Traitement efficace (analyses mycologiques négatives et présence de signes ou de symptômes négligeable) au moment de l'examen de suivi		
Étude 39-40OR*	15/23 (65 %)	0/18 (0 %)
Étude SF0508 [†]	10/14 (71 %)	0/14 (0 %)

* Trop peu de patients du groupe placebo se sont présentés à l'examen de suivi pour qu'on ait pu évaluer ce critère.

[†] $p < 0,001$, selon la méthode exacte de Fisher, unilatérale.

Les essais contrôlés par placebo ont fait ressortir la persistance de l'effet thérapeutique de 2 à 6 semaines après l'interruption du traitement, que celui-ci ait été évalué d'après les résultats des analyses mycologiques uniquement ou d'après les résultats obtenus pour les paramètres mycologiques et cliniques réunis. Les schémas étudiés se sont tous montrés efficaces qu'il s'agisse de celui de 6 ou de 2 semaines et que le médicament ait été administré 1 ou 2 fois par jour. Au cours de l'étude 39-40OR, trop peu de patients du groupe placebo se sont présentés à la visite de suivi pour qu'on ait pu procéder à une analyse statistique valable des résultats obtenus. Toutefois, les taux de guérison mycologique et d'efficacité du traitement à la fin de la période de traitement de 6 semaines étaient significativement plus élevés dans le groupe traité par la terbinafine que dans le groupe placebo.

Résultats des études ayant porté sur le tinea pedis et réalisées avec la griséofulvine comme agent de comparaison (SF 0025 et 20-OR)

Critères d'évaluation principaux	Terbinafine Nombre (%)	Agent de comparaison Nombre (%)
Guérison mycologique (cultures et examen cytologique négatifs) au moment de l'examen de suivi		
Étude SF 0025*	32/33 (97 %)	28/31 (90 %)
Étude 20-OR*	16/16 (100 %)	6/11 (55 %)
Traitement efficace (analyses mycologiques négatives et présence de signes ou de symptômes négligeables) au moment de l'examen de suivi		
Étude SF 0025 [†]	32/33 (97 %)	26/33 (79 %)
Étude 20-OR [†]	14/16 (88 %)	5/11 (45 %)

* Signification statistique non précisée

[†] $p = 0,054$, selon la méthode exacte de Fisher

Deux études de petite envergure ont révélé que la terbinafine était supérieure à la griséofulvine 2 semaines après la fin du traitement de 6 semaines pour ce qui est des paramètres mycologiques uniquement ou des paramètres mycologiques et cliniques réunis.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La terbinafine inhibe de manière spécifique la biosynthèse de l'ergostérol fongique au moment de la squalène époxydation, ce qui provoque un déficit en ergostérol fongique semble-t-il, responsable de l'activité fongicide primitive de la terbinafine, la rupture de la membrane cellulaire et la perturbation de la synthèse de la paroi cellulaire qui s'ensuivent ayant été observées dans des études ultrastructurales portant sur des champignons traités par la terbinafine. Par ce mécanisme, la terbinafine se distingue des antimycosiques azolés, qui interviennent plus tardivement dans la biosynthèse de l'-déméthylase, une enzyme du cytochrome P-450 sur laquelle la terbinafine n'a aucun effet. Contrairement à de nombreux dérivés azolés, la terbinafine ne se lie pas au cytochrome P-450 dans les tissus stéroïdogènes des mammifères.

Forme orale

Le modèle à deux compartiments est celui qui décrit le mieux la pharmacocinétique de la forme orale de la terbinafine dans le plasma. Plus de 80 % de la dose est absorbée, la clairance du médicament est élevée, et celui-ci est largement métabolisé dans le foie et largement distribué dans les tissus. La concentration plasmatique maximale est proportionnelle à la dose et est atteinte, quelle que soit la dose, en 2 heures environ. La demi-vie d'élimination de la terbinafine

est de 17 heures.

La concentration moyenne de la terbinafine (en µg/g) a été mesurée dans la couche cornée, le derme et l'épiderme, les poils, les cheveux, la sueur ainsi que le sébum pendant et après un traitement par la terbinafine d'une durée de 12 jours, à raison de 250 mg/jour, chez 10 volontaires sains. On trouve ci-dessous les résultats obtenus avant (jour 0), pendant (jours 2, 6 et 12) et après (jours 13 et 16) le traitement.

Jour	0	2	6	12	13	16
Couche cornée	0,11	0,86	2,84	9,05	5,08	3,06
Derme / Épiderme	0	0,05	0,23	0,35	0,11	0,14
Sébum	0	38,20	43,10	39,70	45,10	18,80
Poils / Cheveux	0,02	0,24	1,30	2,60	2,11	1,35
Sueur	0	0	0	0	0	0

Le modèle de distribution tissulaire laisse envisager une diffusion rapide du médicament à travers le derme et les couches profondes de l'épiderme jusqu'à la couche cornée, où la concentration maximale a été atteinte le 12^e jour et la demi-vie a été de 3 à 4 jours. Voilà qui donne à penser que, pour la plupart des dermatophytes, la concentration de terbinafine demeurerait supérieure à la CMI pendant trois semaines. La sécrétion dans le sébum constitue une autre voie de distribution vraisemblablement importante dans le traitement des dermatomycoses ; en effet, les concentrations du médicament dans le sébum étaient élevées et sont demeurées présentes plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

Dans une étude sur l'efficacité de la terbinafine dans le traitement des onychomycoses, les concentrations plasmatiques ont été mesurées mensuellement chez 9 patients : la moitié des sujets recevaient 250 mg de terbinafine, une fois par jour, le soir, et l'autre moitié, 125 mg, deux fois par jour. L'état d'équilibre pharmacocinétique a été atteint au plus tard après quatre semaines de traitement, soit au moment de la première évaluation. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, à savoir 0,22 – 0,56 µg/mL dans le groupe ayant pris le médicament deux fois par jour et 0,15 – 0,35 µg/mL chez les patients l'ayant pris une fois par jour, n'ont pas augmenté au fil du temps.

MICROBIOLOGIE

In vitro

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de terbinafine ont été établies par des dilutions successives pratiquées sur des levures, des moisissures, des dermatophytes, la forme

filamenteuse de *Candida albicans*, le genre *Pityrosporum* et *Sporotrichum schenkii*. Le spectre et les CMI obtenus dans les différents laboratoires de recherche pour les diverses espèces et souches de champignons (rubrique « éventail des CMI » du tableau suivant) démontrent que la terbinafine est très active contre les dermatophytes, le genre *Aspergillus* ainsi que les champignons dimorphes et ceux du genre *Dematium*. Les blastospores de diverses espèces et souches de levures sont nettement moins sensibles à la terbinafine, les CMI allant de 0,1 à > 128 µg/mL. L'efficacité de la terbinafine contre 2 formes de levures importantes sur le plan clinique a été confirmée par une évaluation de la sensibilité d'isolats cliniques, au nombre de 78 pour *Candida albicans* et de 20 pour *Candida parapsilosis*. Les blastospores de *Candida parapsilosis* se sont montrés plus sensibles que ceux de *Candida albicans* ; en revanche, la forme filamenteuse de *Candida albicans* (considérée comme la forme pathogène) était la plus sensible (CMI 50 = 0,195 µg/mL).

Sommaire des résultats publiés sur l'activité *in vitro* de la terbinafine contre les champignons pathogènes et opportunistes

Champignon	Éventail des CMI (µg/mL)
I. Dermatophytes	
Trichophyton mentagrophytes	0,001-0,01
Trichophyton rubrum	0,001-0,01
Trichophyton verrucosum	0,001-0,006
Epidermophyton floccosum	0,001-<0,06
Microsporum canis	0,005-0,01
Microsporum gypseum	0,005-0,01
Microsporum persicolor	0,002-0,003
II. Champignons filamenteux	
Genre Aspergillus	0,005-5,0
Aspergillus flavus	0,01-0,5
Aspergillus fumigatus	0,02-5,0
Aspergillus niger	0,005-0,5
Aspergillus terreus	0,05-5,0
Pseudallescheria boydii	32,00->64,0
Genres Mucor, Rhizopus	64,0->128,00
Genre Acremonium	1,0-4,0
Curcularia fallax	0,25-0,5
Genre Fusarium	32,0->64,0
Hendersonula toruloidea	1,0-4,0
Lasiodiplodia theobromae	0,25-0,5
Genre Paecilomycea	8,0-64,0
Scopulariopsis brevicaulis	0,5-8,8
Scytalidium hyalinum	1,0-4,0
III. Champignons dimorphes	
Blastomyces dermatitidis	0,05-0,39
Histoplasma capsulatum	0,05-0,2
Sporotrichum schenkii	0,05-2,0

Champignon	Éventail des CMI (µg/mL)
IV. Levures pathogènes	
Candida albicans (levuriforme)	6,25->128,0
Candida albicans (forme filamenteuse)	0,098-0,78
Candida parapsilosis	0,1-3,13
Candida tropicalis	10,0-128,0
Candida pseudotropicalis	0,5-50,0
Candida krusei	50,0->100,0
Candida guilliermondii	6,25-100,0
Candida glabrata (T. glabrata)	>100,0->128,0
Cryptococcus neoformans	0,25-2,0
Genre Pityrosporum	0,2-0,8
V. Dematium	
Complexe phaechyphomycose*	<0,06-0,5
Complexe chromoblastomycose**	0,06-2,0

* = *Exophiala jeanselmei*, *Wangiella dermatitidis*, *Cladosporium bantianum*

** = *Fonseceas pedrosoi*, genre *Phialophora*

La terbinafine a montré une activité principalement fongicide contre les espèces *T. mentagrophytes*, *M. canis*, *A. fumigatus*, *Sc. brevicaulis*, *S. schenkii* et *C. parapsilosis* et s'est révélée fongistatique contre *C. albicans*.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀
SOURIS	M,F M,F M,F	orale i.v. solution à 1 % par voie orale	> 4 g/kg 393 mg/kg > 250 mg/kg
RAT	M,F M,F M,F M,F	orale i.v. crème à 1 % par voie orale solution à 1 % par voie orale	> 4 g/kg 213 mg/kg 25 mg/kg (aucune mortalité) > 200 mg/kg
LAPIN	M,F	topique (suspension)	> 1,5 g/kg

Toxicité à long terme

TOXICITY À LONG TERME

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg)	RÉSULTATS
RAT	26 semaines	orale	0, 30, 100 et 300	↑ du poids du foie dans les groupes recevant des doses moyennes ou élevées ; ↑ du poids des reins et du coeur dans le groupe traité par de fortes doses ; ↑ du poids des glandes surrénales dans tous les groupes. Chez tous les animaux ayant bénéficié d'une période de récupération, le poids des organes a montré des signes de régression. Chez les mâles de tous les groupes, on a noté une ↑ de l'incidence et de la gravité d'une néphropathie spontanée. Chez les rates traitées par des doses moyennes ou élevées, le volume des hépatocytes centro-lobulaires s'est accru. À l'arrêt du traitement, on a observé des signes histologiques de guérison dans le foie, mais pas dans les reins.
	52 semaines	orale	M :6,9,20, 68 F : 9,3,28,95	↑ réversible du poids des reins chez les mâles recevant des doses moyennes ou élevées et du poids du foie chez les rates traitées par des doses élevées. Aucun changement histopathologique organique ou tissulaire ni signe de tumorigenèse médicamenteuse. Aucune prolifération du réticulum endoplasmique lisse ni des peroxysomes. Le seuil d'innocuité est de 68 mg/kg chez le mâle et de 95 mg/kg chez la femelle.
RAT pré-pubertaire et postpubertaire	55 jours	orale	0, 25, 75, 250	Chez des rats de 15 jours traités jusqu'à ce qu'ils atteignent 70 jours, les doses moyennes et élevées se sont révélées toxiques, comme en témoigne la mort de certains des animaux les ayant reçues. Une diminution du gain pondéral corporel moyen a également été observée dans ces groupes.
RATON	55 jours	orale	0, 10, 25, 45, 100	Médicament bien toléré chez des ratons traités de leur 15 ^e à leur 70 ^e jour. Une mort signalée dans le groupe recevant de faibles doses. Légère ↑ du poids du foie chez les femelles traitées par de fortes doses.
CHIEN	26 semaines	orale	0, 20, 60, 200	Ptyalisme initial dans les groupes recevant des doses moyennes ou élevées ; vomissements sporadiques chez les animaux traités par de fortes doses. Les paramètres hématologiques sont demeurés stables pendant l'étude. À la fin du traitement, des inclusions intracytoplasmiques lamellaires ont été trouvées dans le foie de 3 des 4 chiens ayant reçu des doses élevées. Le seuil d'innocuité est de 60 mg/kg.
	52 semaines	orale	0, 10, 25, 100	Vomissements sporadiques et faible inhibition de l'accroissement pondéral corporel chez les chiens recevant des doses moyennes ou élevées. Ptyalisme sporadique et réduction de la prise alimentaire dans le groupe traité par de fortes doses. Légère baisse des triglycérides chez les femelles de tous les groupes.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg)	RÉSULTATS
RAT	Étude sur la fertilité et la reproduction M : 63 jours avant l'accouplement F : 14 jours avant l'accouplement	orale	10, 50, 250	Dans le groupe recevant de fortes doses, le taux de gestation, le nombre moyen de fœtus et de petits vivants par femelle étaient légèrement plus bas, et la mortalité prénatale et périnatale de la progéniture était plus élevée. On a observé un léger ralentissement physique et fonctionnel chez la progéniture. La fertilité et la reproduction de la progéniture étaient normales dans tous les groupes.
	Étude sur la toxicité pour l'embryon Du 6e au 15e jour suivant l'accouplement	orale	30, 100, 300	Les rates inséminées et traitées par la terbinafine ont bien toléré les doses jusqu'à concurrence de 100 mg/kg. On a noté un gain pondéral corporel plus faible à 300 mg/kg. Pas d'effet mortel ni tératogène sur l'embryon.
	Étude périnatale et postnatale Du 15e jour après l'accouplement jusqu'au 21e jour du postpartum	orale	30, 100, 300	Les rates inséminées et traitées par la terbinafine ont bien toléré toutes les doses. On n'a pas observé de signe clinique ni d'altération notable des fonctions reproductrices dans quelque groupe que ce soit.
	Étude sur la toxicité pour l'embryon Du 6e au 15e jour suivant l'accouplement	sous-cutanée	10, 30, 100	Les femelles traitées par des doses élevées ont pris moins de poids et avaient la peau irritée au point d'injection. Les rates du groupe recevant des doses moyennes ont également eu tendance à prendre moins de poids. On n'a pas observé d'effet indésirable sur la gestation ni sur le développement de l'embryon et du fœtus dans quelque groupe que ce soit.
LAPIN	Étude sur la toxicité pour l'embryon Du 6e au 18e jour suivant l'accouplement	orale	30, 100, 300	Les lapines inséminées et traitées par la terbinafine ont bien toléré les doses jusqu'à concurrence de 100 mg/kg. Dans le groupe recevant de fortes doses, on a noté une perte pondérale chez certaines femelles ; on a eu recours à l'euthanasie pour 2 d'entre elles, en raison de leur piètre état de santé. On n'a observé aucune altération notable des fonctions reproductrices, qu'elle qu'ait été la dose administrée.

Mutagénicité

D'après les épreuves *in vitro* et *in vivo*, la terbinafine ne possède pas de pouvoir mutagène ni de propriétés génotoxiques. Les épreuves *in vitro* sur la transformation maligne de la cellule se sont révélées négatives.

Pouvoir carcinogène

CANCÉROGÉNITÉ

ESPÈCE	DURÉE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (MG/KG/JOUR)	RÉSULTATS
SOURIS	100 semaines	orale	M : 14, 40, 130 F : 16, 60, 156	On a observé une légère inhibition du gain pondéral corporel chez les femelles recevant des doses moyennes ou élevées. Les examens macroscopiques et microscopiques n'ont mis en évidence aucune néoplasie ni autre manifestation imputable à la terbinafine.
RAT	123 semaines	orale	M : 6,9, 20, 69 F : 9,6, 28, 97	On a noté, à l'ophtalmoscopie, une ↑ de l'incidence de cataractes chez les mâles recevant de fortes doses. Aucun changement de la cataracte lié au traitement ne s'est produit après 52 semaines, et on sait que ces altérations oculaires se manifestent spontanément chez le rat âgé. On a observé une incidence ↑ d'hypertrophie et de nodules hépatiques chez les animaux (surtout les mâles) traités par de fortes doses. Une incidence légèrement ↑ de tumeurs hépatocellulaires a été notée chez les mâles recevant des doses élevées. Chez les femelles de ce même groupe, une nécrose hépatocellulaire un peu plus étendue et d'incidence légèrement plus élevée a été observée, ce qui donne à penser que la dose la plus élevée correspondait au seuil d'innocuité.

Autres études

Les études ci-après, portant sur la toxicité chronique et sur la toxicité pour le matériel génétique, avaient pour but d'approfondir les résultats d'une étude menée chez le rat durant toute la vie des sujets, et d'en évaluer la pertinence chez l'être humain.

Étude de toxicité orale (altérations hépatiques) d'une durée de 4 semaines chez le rat

ÉTUDE DE TOXICITÉ ORALE (ALTÉRATIONS HÉPATIQUES) D'UNE DURÉE DE 4 SEMAINES CHEZ LE RAT

ESPÈCE	DURÉE	VOIE D'ADMIN.	DOSES (MG/KG/JOUR)
RAT	4 semaines	orale	M : 100, 465 ; F : 108, 530
RÉSULTATS			
PRISE ALIMENTAIRE ET GAIN PONDÉRAL CORPOREL	On n'a observé une diminution importante de la prise alimentaire et du gain pondéral corporel que chez les animaux traités par des doses élevées.		
PARAMÈTRES BIOLOGIQUES	Dans les groupes recevant de fortes doses, on a noté une baisse du glucose sérique (chez les deux sexes) et des triglycérides sériques (chez les deux sexes) ainsi qu'une hausse de la SGPT, des phosphatases alcalines sériques (femelles) et de l'azote uréique du sang (mâles). La corticostérone plasmatique était plus basse, de manière significative, chez les animaux traités par des doses élevées, alors que la testostérone et l'œstradiol plasmatiques étaient plus élevés, de manière significative, chez les mâles et les femelles, respectivement, des groupes recevant de faibles doses.		
PARAMÈTRES HÉPATIQUES	On a observé une augmentation du contenu du cytochrome P-450 (mâles recevant de fortes doses), du contenu du cytochrome b5 (mâles et femelles recevant de fortes doses) ainsi que de l'activité de la cytochrome b5-réductase (mâles recevant de fortes doses), de la 7-éthoxy-coumarine-0-dééthylase (par mg du cytochrome P-450 ; chez les femelles recevant de faibles et de fortes doses) et de la palmitoyl-CoA-époxydase peroxysomiale (femelles recevant de faibles doses, et femelles et mâles recevant de fortes doses). L'examen hépatique a révélé une légère réduction du contenu hydrique (mâles recevant de fortes doses), un contenu protéinique inchangé et une augmentation de la fraction lipidique (mâles recevant de faibles doses, et mâles et femelles recevant de fortes doses).		
OBSERVATIONS POST MORTEM	On a observé une augmentation des poids absolu et relatif du foie ainsi que du poids relatif des reins (mâles et femelles recevant de fortes doses), une légère hypertrophie hépatique centro-lobulaire (uniquement chez les animaux recevant de fortes doses), une progression du nombre de peroxysomes et une anomalie morphologique des peroxysomes (mâles recevant de fortes doses). On a également noté une augmentation légère de la taille et du nombre des peroxysomes hépatiques (mâles et femelles recevant des doses élevées). Dans le groupe traité par des doses élevées, de nombreux peroxysomes anormaux de même qu'une légère prolifération du réticulum endoplasmique lisse ont été décelés chez les animaux des deux sexes.		

Effets d'un traitement de 13 semaines sur certains paramètres toxicologiques chez le rat

EFFETS D'UN TRAITEMENT DE 13 SEMAINES SUR CERTAINS PARAMÈTRES TOXICOLOGIQUES CHEZ LE RAT

ESPÈCE	DURÉE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (MG/KG/JOUR)	RÉSULTATS
RAT	13 semaines	orale	M : 72 F : 102	On a noté une légère baisse des triglycérides sériques (significative chez les mâles seulement) et une faible hausse de l'albumine (femelles). Ces changements n'ont été observés qu'à la 5e et à la 8e semaine d'examen. Le poids relatif du foie s'est accru, tout comme l'activité de la palmitoyl-CoA-époxydase. On n'a décelé aucun signe d'anomalie morphologique des peroxysomes hépatiques ; cependant, le nombre de peroxysomes a augmenté chez les animaux des deux sexes.

Étude de toxicité orale d'une durée de 4 semaines chez la souris

ÉTUDE DE TOXICITÉ ORALE D'UNE DURÉE DE 4 SEMAINES CHEZ LA SOURIS

ESPÈCE	DURÉE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (MG/KG/JOUR)	RÉSULTATS
SOURIS	4 semaines	orale	M : 103, 510 F : 107, 512	On a observé une légère insuffisance hépatique chez les mâles seulement. On a également noté une faible stimulation des systèmes cytochrome P-450 et cytochrome b5 (pertinente sur le plan biologique uniquement chez les animaux recevant de fortes doses, et plus marquée chez les mâles) ainsi que de l'activité de l'éthoxy-coumarine-0-dééthylase. Le marqueur peroxysomial, la palmitoyl-CoA-époxydase, s'est légèrement accru dans tous les groupes (chez les deux sexes) ; on n'a noté aucune modification de la taille ni du nombre des peroxysomes. Il semblait y avoir un lien entre l'intensité de la stimulation de certains systèmes enzymatiques importants du foie et l'hypertrophie centro-lobulaire modérée du foie observée lors de l'examen histologique (et, de façon plus générale, l'accroissement du poids du foie). Des examens endocrinologiques ont révélé un taux de corticostérone plus élevé, en conditions basales, chez certains animaux recevant de faibles ou de fortes doses.

Étude préliminaire de toxicité chez le singe

ÉTUDE PRÉLIMINAIRE DE TOXICITÉ CHEZ LE SINGE

ESPÈCE	DURÉE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (MG/KG/JOUR)	RÉSULTATS
SINGE	28 jours	gavage	500	Des vomissements et du ptyalisme ont été observés à plusieurs occasions. La femelle a perdu du poids de manière constante au cours des 3 premières semaines et en a repris quelque peu par la suite. Le poids du foie s'est accru chez les deux animaux traités, mais aucune modification histopathologique n'a été décelée. On n'a observé aucun changement médicamenteux dans la population peroxysomiale ni dans l'ultrastructure cellulaire en général. On a noté un accroissement de l'activité de la palmitoyl-CoA-époxydase hépatique, ce qui témoigne d'une intensification de l'oxydation peroxysomiale des acides gras. L'hydrolase époxyde cytosolique n'était pas assez active pour être détectée.

Étude de toxicité orale d'une durée de 32 semaines chez le singe

ÉTUDE DE TOXICITÉ ORALE D'UNE DURÉE DE 32 SEMAINES CHEZ LE SINGE

ESPÈCE	DURÉE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (MG/KG/JOUR)	RÉSULTATS
SINGE	32 semaines	orale	50, 150, 300	Des lésions oculaires ont été observées après 26 semaines de traitement. L'ophtalmoscopie a révélé des taches blanches sur la rétine des singes traités par des doses moyennes ou élevées. Ces modifications n'ont pas été observées lors des examens antérieurs. On n'a noté aucun changement morphologique dans les couches rétinienne. Après le retrait de la terbinafine, les modifications précitées ont régressé (complètement après une période de récupération de 13 semaines).

Activité tumorigène sur le foie du rat

À la suite d'une hépatectomie partielle, des rats ont reçu une dose orale unique de terbinafine de 1 g/kg (les animaux témoins ont été traités par de la N-nitrosomorpholine [NNM]), pour ensuite être traités pendant 8 semaines par du phénobarbital (pour favoriser la croissance de présumés foyers prénéoplasiques). On a noté une augmentation significative des foyers/cm uniquement chez les animaux traités par la NNM comparativement aux groupes témoins respectifs. Aucune différence n'a été observée entre les animaux témoins (traités au moyen du phénobarbital seulement) et les animaux ayant reçu de la terbinafine et du phénobarbital. On en a conclu que la terbinafine n'était pas tumorigène, même si elle était administrée en concomitance d'un agent tumorigène.

Autoradiographie visant à évaluer la stimulation de la réparation/synthèse de l'ADN et de la réplication cellulaire dans des cultures primaires d'hépatocytes de rat après un traitement in vivo

On n'a décelé aucun signe de stimulation de la réparation ou de la réplication de l'ADN dans les hépatocytes de rats traités par la terbinafine, et la fréquence des noyaux de réplication était dans les limites des valeurs relatives aux animaux témoins.

Mutagénicité - Épreuve sur *Salmonella typhimurium*

On a évalué l'activité génétique de la terbinafine sur des morceaux de foie provenant de rats mâles ayant reçu pendant 13 semaines 69 mg/kg/jour de terbinafine et de rats témoins non traités. Rien n'indique que le traitement répété de rats au moyen de la terbinafine peut stimuler des enzymes capables de produire des intermédiaires mutagènes de la terbinafine.

RÉFÉRENCES

1. Battig FA, Nefzger M, Schulz G. Major biotransformation routes of some allylamineantimycotics. IN: Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Edit RA Fromtling ; Publ JR Prous Science Publishers S.A., Barcelona1987 ; pp 479-495
2. Battig FA, Nefzger M, Czok R. Pharmacokinetics and biotransformation of the ¹⁴C labelled drug in laboratory animals and man. IN: Proceedings, 13th International Congr of Chemother Austria, Aug 28-Sept 2, 1983 ; Edit KH Spitzzy, K Karrer ; Publ H Egermann, Neulengbach, Austria. Part 116, pp 37-40
3. Baudraz-Rosselet F, Rakosi T, Wili PB, Kenzelmann R. Treatment of Onychomycosis with terbinafine. Brit J Derm ; Vol 126, suppl 39, February 1992
4. Bechter R. Effects of antimycotic compounds on sperm function, on fertilization and on preimplantation embryos in vitro. Experientia (Basel) Vol 45 (suppl) p A67 ; 1989 ; Abstr no P PHA 332 ; ISSN 0014-4754
5. Bergstresser PR et al. Topical terbinafine and clotrimazole in interdigital tinea pedis: A multicenter comparison of cure and relapse rates with 1- and 4- week treatment regimens. J AM Acad Dermatol Vol 28, pp 648-651, 1993
6. Berman B. et al. Efficacy of a 1 week, twice daily regimen of terbinafine 1% cream in the treatment of interdigital tinea pedis. Results of placebo-controlled, double-blind multicenter trials. J. Am Acad Dermatol Vol 26 (6), pp 956-960, 1992
7. Bertz RJ, Granneman G.R. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin Pharmacokinet. Vol. 32(3), pp 210-58,1997
8. Boxenbaum H, Battle M. (1995) Effective half-life in clinical pharmacology. Journal of Clinical Pharmacology 35:763-766.
9. Clayton YM. Dermatophyte infections. Bailliere's Clin Trop Med Commun Dis, 1989 ; Vol 4, no 1, pp 1-29
10. Cordero C, de la Rosa I, Espinosa Z, Rojas RF, Zaias N. Short-term therapy of tinea cruris/corporis with topical terbinafine. J of Dermatological Treatment, Vol. 3 (suppl. 1), p. 23-24, 1992
11. Del Palacio-Hernanz A, Lopez-Gomez S, Gonzalez-Lastra F et coll. A comparative double-blind study of terbinafine (LAMISIL*) and griseofulvin in tinea corporis and tinea cruris. Clin Exp Dermatol 1990 ; Vol 15, pp 210-216 ; ISSN 0307-6938
12. Del Palacio-Hernanz A, Lopez-Gomez S, Iglesias-Diez L et coll. Clinical evaluation of terbinafine (LAMISIL*) in dermatophytosis Vol 89, p 40. J Dermatol Treat 1990 ; Vol 1,

suppl 2, pp 339-40

13. De-wit RFE. A randomized double-blind multicentre comparative study of LAMISIL* (terbinafine) versus ketoconazole in tinea corporis. *J Dermatol Treat* 1990 ; Vol 1, suppl 2, pp 41-42
14. Editorial. Onychomycosis and terbinafine. *Lancet* 1990 ; Vol 335 ; p 636. ISSN 0140-6736
15. Effendy I, Krause W. In vivo effects of terbinafine and ketoconazole on testosterone plasma levels in healthy males. *Dermatologica (Basel)* 1989 ; Vol 178, pp 103-106 ; ISSN 0011-9075
16. Espinel-Ingroff A, Gebhart RJ, Shadomy S. In vitro studies with SF 86-327, an orally active antifungal agent. IN: 24th Interscience conference on antimicrobial agents and chemother Washington, Oct 1984 ; Publ Amer Soc Microbiology 1984 ; p 144, Abstr 305 ISSN 0733-6373
17. Evans EGV. A double-blind comparison of 1, 3, 5 and 7 day topical therapy with 1 % terbinafine (LAMISIL*) cream in tinea pedis. *Br J Dermatology*, Vol 127, p. 21, 1992
18. Evans EGV, Seaman RAJ, James IGV. Short-duration therapy with terbinafine 1% cream in dermatophyte skin infections. *B J of Dermatology*, Vol. 130, p. 83-87, 1994
19. Evans EGV, Shah JM, Joshipura RC. One-week treatment of tinea corporis and tinea cruris with terbinafine (LAMISIL*®) cream: a placebo-controlled study. *J of Dermatological Treatment*, Vol. 3, p. 181-184, 1992
20. Glyn E., Evans, V., Sigurgeirsson, B. Double-Blind Reandomised Study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. *BMJ Volume* 318, 1999, p.1031-1035
21. Goodfield MJD. Clinical results with terbinafine in onychomycosis. *J Dermatol Treat* 1990 ; Vol 1, suppl 2 ; pp 55-57
22. Goodfield MJD, Rowell NR, Forster RA et coll. Treatment of dermatophyte infection of the finger- and toe-nails with terbinafine (SF 86-327, LAMISIL*) an orally active fungicidal agent. *Brit J Derm* 1989 ; Vol 121, pp 753-757 ; ISSN 0007-0963
23. Grimus R, Schuster I. Uptake distribution and metabolism in the rat. A comparison of in vitro and in vivo data (SF 86-327). IN: Proceedings, 13th Internat Congr of Chemother, Austria, Sept 28, 1983. Edit KH Spitzzy, K Karrer. Publ H Egermann, Neulengbach, Austria. Part 116 pp 47-51
24. Jensen JC. Clinical pharmacokinetics of terbinafine (LAMISIL*) *Clin Exp Dermatol* 1989 ; Vol 14, pp 110-113 ; ISSN 0307-6938
25. Jensen JC. Pharmacokinetics of LAMISIL* in humans. *J Dermatol Treat* 1990 ; Vol 1,

suppl 2, pp 15-18

26. Jones TC, Villars VV. Terbinafine. Chemotherapy of fungal diseases. Edit. JF Ryley. Publ Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990 ; pp 483-503 (series Handbook of experimental pharmacology, vol 96)
27. Kagawa S. Clinical efficacy of terbinafine in 629 japanese patients with dermatomycosis. Clin Exp Dermatol 1989 ; Vol 14, pp 114-115 ; ISSN 0307-6938
28. Kovarik JM, Mueller EA, Zehender H, Denouel J, Caplain H, Milleroux L. Multiple-dose pharmacokinetics and distribution in tissue of terbinafine and metabolites. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995, 39:2738-2741.
29. Lazard K, Urbina JA, De-Souza W. Ultrastructural alterations induced by two ergosterol biosynthesis inhibitors, ketoconazole and terbinafine, on epimastigotes and amastigotes of trypanosoma (schizotrypanum) Cruzi. Antimicrob Agents-Chemother 1990 ; Vol 34, pp 2097-2105 ; ISSN 0066-4804
30. Lever LR, Thomas R, Dykes PJ et coll. Investigation of the pharmacokinetics of oral and topical terbinafine. Clin Res 1989 ; Vol 37, p 726A ; ISSN 0009-9279
31. Long C.C., Hill S.A., Thomas R.C., Johnston A, Smith S.G., Kendall F. and Finlay A.Y. (1994) Effect of terbinafine on the pharmacokinetics of cyclosporin in humans. Journal of Investigative Dermatology; 102:740-743.
32. Madani S, Barilla D, Cramer J, Wang Y, Paul C, Effect of terbinafine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of desipramine in healthy volunteers identified as cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) extensive metabolizers. Journal of Clinical Pharmacology 2002; 42:1211-1218.
33. Male O, Stephen A, Mieth H. Allylamines: a novel therapeutic option in the treatment of fungal skin infections. IN: Recent advances in chemotherapy: antimicrobiol section. 14th Internat Congr Chemother, June 23-28 1985. Publ Univ Tokyo Press, 1985 ; pp 1950-1951
34. Male O, Villars V. The topical treatment of dermatomycoses with allylamines. IN: Proceed 10th Congr Int Soc for human and animal myocology, Barcelona 1988. Edit JM Torres-Rodriguez ; Publ JR Prous Science, Barcelona 1988 ; pp 227-230
- 35.
36. Mekler PH, Richardson BP, Brueggemann S et coll. Evaluation of toxicity in laboratory animals, tolerance and pharmacokinetics after oral application to man. IN: Proceed. 13th Internat Congr of Chemother Vienna, Aug 28 - Sept 2, 1983. Publ H Egermann, Neulengbach, Austria 1983 ; Vol 89, p 53. Part 116 pp 52-58
37. Mieth H, Petranyi G. Preclinical evaluation of terbinafine in vivo. Clin Exp Dermatol

1989 ; Vol 14, pp 104-107 ; ISSN 0307-6938

38. Millikan LE. Efficacy and tolerability of topical terbinafine in the treatment of tinea cruris. J Amer Acad Dermatol 1990 ; Vol 23 (no 4/part 2 suppl) pp 795-799 ; ISSN 0190-9622
39. Nashan D, Knuth UA, Weidinger G et coll. The antimycotic drug terbinafine in contrast to ketoconazole lacks acute effects on the pituitary-testicular function of healthy men: a placebo-controlled double-blind trial. Acta Endocr (Copenh) 1989 ; Vol 120, pp 677-681
ISSN 0001-5598
40. Nedelman J, Cramer JA, Robbins B, Gibiansky E, Chang C, Gareffa S, Cohen A, Meligeni J (1997). The effect of food on the pharmacokinetics of multiple dose terbinafine in young and elderly healthy subjects. Biopharmaceutics & Drug Disposition 18 (2):127-138.
41. Petranyi G, Meingassner JG, Mieth H. Experimental chemotherapeutic results with SF 86-327, a new antimycotic agent. ZBL Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene (A) 1986 ; Vol 262, pp 158-159
42. Ryder NS. The mechanism of action of terbinafine. Clin Exp Dermatol 1989 ; Vol 14, pp 98-100 ; ISSN 0307-6938
43. Ryder NS. Mode of action of SF 86-327 in candida and trichophyton. IN: 24th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Washington US, Oct 1984. Publ Amer Soc Microbiology ; Vol 10, pp 104-144. Abstr 306 ; ISSN 0733-6373
44. Ryder NS. Specific inhibition of fungal sterol biosynthesis by SF 86-327, a new allylamine antimycotic agent. Antimicrob agents-chemother 1985 ; Vol 27, pp 252-256 ; ISSN 0066-4804
45. Savin RC. Successful treatment of chronic tinea pedis (moccasin type) with terbinafine (LAMISIL®). Clin Exp Dermatol 1989 ; Vol 14, pp 116-119 ; ISSN 0307-6938
46. Savin RC. Treatment of chronic tinea pedis (athlete's foot type) with topical terbinafine. J Amer Acad Dermatol 1990 ; Vol 23 (no 4/part 2, suppl) pp 786-789 ; ISSN 0190-9622
47. Schuster I. The interaction of representative members from two classes of antimycotics The azoles and the allylamines with cytochromes-450 in steroidogenic tissues and liver. Xenobiotica 1985 ; Vol 15, pp 529-546 ; ISSN 0049-8254
48. Seyffer R., Eichelbaum M., Jensen J.C., Klotz U. Antipyrine metabolism is not affected by terbinafine, a new antifungal agent. European journal of clinical pharmacology. 1989, 37:231-233.
49. Smith EB, Zaias N, Savin RC. Successful treatment of tinea pedis (athlete's foot type) with topical SF 86-327 Cream. IN: Progress in antimicrobial and anticancer

chemotherapy, Vol 2 ; 15th Internat Congr Chemother, Istanbul, July 19-24 1987 ; Publ Ecomed 1987 ; pp 1017-1019

50. Stephen A, Czok R, Male O. Terbinafine: initial clinical results. IN: Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents ; Publ JR Prous Science Publ SA, Barcelona 1987 ; pp 511-520
51. Stephen A, Ganzinger U. Oral treatment of dermatophytosis with a new antifungal agent. IN: Proceed., 13th Internat Congr of Chemother, Vienna, Aug 28-Sept 2 1983 ; Publ H Egermann, Neulengbach, Austria 1983. Part 116, pp 59-60
52. Stephen A, Ganzinger U, Czok R. SF 86-327: Results of Phase II studies with a new antifungal agent for oral and topical application. IN: Recent advances in chemotherapy: antimicrobiol section ; 14th Internat Congress of chemotherapy, Kyoto, June 23-28, 1985. Publ Univ Tokyo Press, 1985 ; pp 1946-1947
53. Tarral A., Francheteau P., Guerret M. Effects of terbinafine on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*. 1997, 17: 791-795.
54. Trépanier E., Nafziger A., Amsden G. Effect of Terbinafine on Theophylline Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*; 1998,42: 695-697.
55. Wahllaender A, Paumgartner G. Effect of ketoconazole and terbinafine on the pharmacokinetics of caffeine in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989;37:279-283.
56. Zaias N. Management of onychomycosis with oral terbinafine. *J Amer Acad Dermatol* 1990 ; Vol 23 (no 4/part 2, suppl) pp 810-812 ; ISSN 0190-9622
57. Zaias N, Berman B, Cordero C *et al*. Efficacy of a 1-week, once-daily regimen of Terbinafine 1% Cream in the treatment of t. cruris and t. corporis. *J of the Amer Academy of Dermatology*, Vol. 29, p. 646-648, 1993
58. Zaias N, Serrano L. Effectiveness and safety of SF 86-327 (terbinafine) in the treatment of T Rubrum onychomycosis. IN: *Dermatology in five continents, Proceed. of the 27th World Congr of Dermatol Berlin May 24-29, 1987*. Publ Springer-Verlag 1988 ; pp 913-914
59. Zanger UM., Sebastian Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004, 369: 23-37.
60. LAMISIL[®] Monographie de produit (Novartis Pharmaceuticals Canada inc.), date de révision: 23 décembre 2011, numéro de contrôle: 150447.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^m Dom-TERBINAFINE
Comprimés de terbinafine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Dom-TERBINAFINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Dom-TERBINAFINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez conserver ce feuillet. Vous devrez peut-être le relire. Ce médicament vous a été prescrit pour votre usage personnel seulement. Vous ne devez pas le donner à qui que ce soit d'autre ou l'utiliser pour traiter d'autres maladies. Veuillez lire attentivement ce feuillet en entier avant de commencer votre traitement. Vous devez suivre attentivement les directives de votre médecin, même si elles diffèrent de l'information générale contenue dans ce feuillet.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Dom-TERBINAFINE sert à traiter les infections fongiques de la peau ainsi que des ongles des orteils et de la main.

- Les comprimés Dom-TERBINAFINE sont utilisés pour traiter des infections fongiques de l'ongle (orteils et doigts) et peuvent aussi être employés contre certaines infections fongiques de la peau qui ne répondent pas à un traitement topique.

Veillez consulter votre médecin afin qu'il confirme le type d'infection fongique de la peau dont vous êtes atteint. Votre médecin est en mesure de déterminer si Dom-TERBINAFINE est le médicament qui vous convient.

Il est important de suivre à la lettre les directives de votre médecin. Des signes et des symptômes d'infection peuvent subsister à la fin du traitement. Ceux-ci diminueront progressivement.

Les effets de ce médicament :

La terbinafine fait partie d'un groupe de médicaments appelés *antifongiques* et est utilisée pour le traitement d'infections fongiques de la peau, des ongles et des cheveux. Lorsqu'elle est prise par la bouche, la terbinafine atteint le foyer d'infection à des concentrations suffisamment élevées pour détruire les champignons ou en stopper la croissance.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas Dom-TERBINAFINE si vous êtes allergique à la terbinafine (l'ingrédient actif antifongique) ou à l'un des ingrédients qui entrent dans

la composition de ces produits (voir la section *Les ingrédients non médicinaux*).

Si vous croyez y être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Ne prenez pas les comprimés Dom-TERBINAFINE :

- Si vous avez, ou avez déjà eu, des problèmes au foie.
- Si vous avez des problèmes aux reins.

L'ingrédient médicinal est :

Chlorhydrate de terbinafine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 250 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Générale :

Discutez avec votre médecin des effets secondaires possibles de Dom-TERBINAFINE. Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Dom-TERBINAFINE si :

- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous êtes allergique à des médicaments vendus ou non sur ordonnance, ou à certains aliments;
- vous êtes allergique à la terbinafine ou à tout autre ingrédient énuméré dans le présent feuillet;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir durant votre traitement;
- vous allaitez; lorsqu'il est administré sous forme orale, Dom-TERBINAFINE passe dans le lait maternel;
- vous prenez d'autres médicaments vendus ou non sur ordonnance, notamment la cimétidine ou la rifampicine; (voir la section *Interactions médicamenteuses*).

Serious Warnings and Precautions

Il peut arriver, quoique rarement, que l'emploi des comprimés Dom-TERBINAFINE provoque des problèmes de foie. Dans de très rares cas, ces problèmes peuvent être assez graves (p. ex., une insuffisance hépatique) et certains peuvent se solder par le décès ou une greffe du foie.

Cessez de prendre les comprimés Dom-TERBINAFINE et consultez votre médecin immédiatement si vous faites une jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux). (Voir *tableau des effets secondaires graves*).

Avant de prendre ou pendant que vous prenez les comprimés Dom-TERBINAFINE, vous devez informer votre médecin si vous :

- avez des antécédents d'autres problèmes médicaux,

notamment une maladie touchant le foie comme la jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) ou les reins, d'alcoolisme, de réactions cutanées graves ou d'une maladie du sang telle que l'anémie.

- éprouvez des symptômes tels que des nausées persistantes inexplicables, des vomissements, des douleurs à l'estomac, une perte d'appétit ou une fatigue inhabituelle, ou encore si vous remarquez que vous avez le blanc des yeux jaune, que votre urine est anormalement foncée ou que vos selles sont inhabituellement pâles (signes de problèmes au foie). Ne prenez pas les comprimés Dom-TERBINAFINE tant que vous n'aurez pas discuté de ce problème avec votre médecin qui veillera alors à évaluer le fonctionnement de votre foie. Certaines personnes peuvent se montrer très sensibles à Dom-TERBINAFINE ou peuvent avoir eu des problèmes au foie auparavant. Le fonctionnement du foie de ces personnes risque davantage d'être perturbé. Cessez de prendre les comprimés Dom-TERBINAFINE et consultez votre médecin immédiatement si jamais vous faites une jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux).
- éprouvez des problèmes de peau tels qu'une éruption cutanée ou une rougeur, ou encore si vous remarquez que des cloques se forment sur vos lèvres, vos yeux ou votre bouche ou que votre peau pèle (signes de réactions cutanées graves).
- présentez une faiblesse, un saignement inhabituel, des ecchymoses (bleus) ou des infections fréquentes (signes de troubles du sang).

Si, après avoir pris les comprimés Dom-TERBINAFINE, vous avez les symptômes suivants, parlez-en à votre médecin :

- des anomalies du sang sont parfois survenues chez quelques patients traités par Dom-TERBINAFINE. Ces réactions disparaissent habituellement d'elles-mêmes après l'interruption du traitement par Dom-TERBINAFINE. Vous devez cependant consulter votre médecin si, par exemple, vous faites de la fièvre, vous avez mal à la gorge, vous avez des ulcères dans la bouche ou vous avez des saignements inhabituels ou des bleus anormaux.

Si vous avez la moindre question à ce sujet, posez-la à votre médecin. N'oubliez pas de suivre les instructions de votre médecin à la lettre et de subir tous les examens auxquels il vous soumettra. Respectez les rendez-vous fixés pour vos visites de suivi.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comprimés :

Si vous prenez d'autres médicaments ou si vous en avez pris récemment, informez-en votre médecin ou votre pharmacien. Ces autres médicaments pourraient être, par exemple, des herbes médicinales, des contraceptifs oraux (la pilule anticonceptionnelle) et des médicaments offerts en vente libre. Certains de ces produits pourraient avoir des interactions avec Dom-TERBINAFINE. Parmi ces produits, on trouve :

- certains antibiotiques (p. ex., la rifampicine);

- la caféine;
- certains antidépresseurs (p. ex., la désipramine);
- certains médicaments utilisés pour le traitement de problèmes cardiaques (p. ex., la propafénone);
- certains médicaments employés pour le traitement de l'hypertension (p. ex., le métoprolol);
- certains médicaments utilisés contre les ulcères d'estomac (p. ex., la cimétidine);
- certains médicaments employés contre les infections fongiques (p. ex., fluconazole, kétoconazole);
- la théophylline, un médicament employé pour soulager les bronchospasmes liés à l'asthme. Certains médicaments contre la toux (p. ex., dextrométhorphan);
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (des médicaments utilisés pour le traitement de la dépression);
- la cyclosporine, un médicament qui agit sur le système immunitaire pour prévenir le rejet d'organes greffés.

Si vous prenez, ou avez déjà pris, un de ces produits ou tout autre médicament, assurez-vous d'en informer votre médecin.

On a signalé des cas d'irrégularité menstruelle et des grossesses chez des patientes qui prenaient des contraceptifs oraux et qui étaient traitées par Dom-TERBINAFINE en même temps. La fréquence de ces manifestations semble toutefois proche de l'incidence de référence constatée chez les patientes qui prennent des contraceptifs oraux uniquement.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Pour enrayer complètement l'infection dont vous êtes atteint, il est très important que vous preniez ce médicament pendant la durée de traitement prescrite, même si vos symptômes commencent à disparaître ou si vous vous sentez mieux après quelques jours. Comme les infections fongiques peuvent mettre beaucoup de temps à disparaître, l'arrêt prématuré de la prise du médicament risque d'entraîner la réapparition des symptômes et de l'infection. Prenez votre médicament tel qu'il vous a été prescrit.

Dose oubliée :

Essayez de ne pas oublier de dose. S'il vous arrivait d'en oublier une, prenez-la dès que vous y pensez, à moins que l'heure de la dose suivante soit très proche. Dans ce cas, ne tenez pas compte de cet oubli et revenez à votre horaire habituel. Ne prenez jamais une double dose et ne modifiez jamais vous-même la posologie. Prenez votre médicament tel qu'il vous a été prescrit.

Si vous êtes préoccupé par l'un des renseignements fournis dans ce feuillet ou si vous désirez obtenir de l'information supplémentaire à propos de ce médicament et de son utilisation, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien. N'oubliez pas de conserver ce médicament et tous les autres hors de portée des enfants et de ne jamais partager vos médicaments avec qui que ce soit.

Dose adulte habituelle :

Suivez les instructions de votre médecin à la lettre. Ne dépassez pas la posologie recommandée. Si vous avez l'impression que l'effet de Dom-TERBINAFINE est trop fort ou, au contraire, trop faible, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Comprimés de Dom-TERBINAFINE

Adultes : 250 mg une fois par jour.

La durée du traitement dépend de l'indication et de la gravité de l'infection.

TABLEAU I

Indication	Durée du traitement
Onychomycose (de la main et des orteils)	De 6 semaines à 3 mois
Infections cutanées Tinea pedis (pied d'athlète de types interdigital, plantaire et mocassin)	De 2 à 6 semaines
Tinea corporis, tinea cruris	De 2 à 4 semaines

Surdose

Si vous croyez avoir pris une surdose de ce médicament, consultez votre médecin. Si vous avez pris un trop grand nombre de comprimés par inadvertance, parlez-en immédiatement à votre médecin. Il est possible que vous ayez besoin de soins médicaux. Parmi les symptômes causés par une surdose de comprimés Dom-TERBINAFINE, on note les maux de tête, les nausées, les maux d'estomac et les étourdissements.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comprimés Dom-TERBINAFINE

Dom-TERBINAFINE est généralement bien toléré. Comme tout autre médicament, les comprimés Dom-TERBINAFINE peuvent causer des effets indésirables (effets secondaires) chez certaines personnes.

Les effets secondaires suivants ont été signalés chez des patients traités par les comprimés Dom-TERBINAFINE :

Effets secondaires très fréquents (*susceptibles de se manifester chez plus de 1 patient sur 10*) : nausées, maux d'estomac légers, brûlures d'estomac, diarrhée, sensation d'avoir l'estomac plein, perte d'appétit, éruptions cutanées, douleurs articulaires et douleurs musculaires.

Effets secondaires fréquents (*susceptibles de se manifester chez de Dom-TERBINAFINE Monographie de produit*

1 à 10 patients sur 100) : maux de tête.

Effets secondaires peu fréquents (*susceptibles de se manifester chez de 1 à 10 patients sur 1000*) : perte ou altération du goût. Cet effet est peu courant et se dissipe habituellement dans les quelques semaines qui suivent la fin du traitement par les comprimés Dom-TERBINAFINE. Il peut entraîner une perte d'appétit et une perte de poids marquée chez un très petit nombre de patients. Si votre goût est altéré depuis plusieurs jours, vous devez en informer votre médecin.

Effets secondaires très rares (*susceptibles de se manifester chez moins de 1 patient sur 10 000*) : fatigue, étourdissements, perte de sensibilité physique, engourdissement et picotements. Si vous éprouvez des étourdissements, abstenez-vous de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Les effets secondaires suivants ont également été signalés : troubles de l'odorat, y compris une perte permanente de l'odorat, symptômes pseudogrippaux (p. ex., fatigue, frissons, mal de gorge, douleur aux articulations ou aux muscles), fièvre, augmentation du taux d'un enzyme musculaire dans le sang (créatine phosphokinase), perte de cheveux, éruptions cutanées semblables à celles du psoriasis et aggravation du psoriasis, augmentation de la sensibilité de la peau au soleil (les symptômes les plus fréquents comprennent : éruptions cutanées, démangeaisons et rougeur), diminution de l'ouïe, trouble de l'ouïe et/ou perception de bruit (sifflement ou tintement) dans les oreilles en l'absence de son extérieur.

Si vous êtes gravement touché par l'un de ces effets secondaires, informez-en votre médecin.

D'autres effets secondaires hormis ceux qui sont mentionnés précédemment peuvent aussi se manifester chez certains patients. Si vous présentez un effet secondaire qui n'a pas été précisé dans ce feuillet, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Certains effets secondaires pourraient être graves :

Les comprimés Dom-TERBINAFINE provoquent très peu souvent des problèmes de foie; certains peuvent se révéler graves, mais c'est très rare. Les graves effets secondaires comprennent également une diminution de certains types de cellules sanguines, le lupus (une maladie auto-immune), des réactions cutanées graves, une inflammation des vaisseaux sanguins, une inflammation du pancréas ou une dégradation des muscles (rhabdomyolyse). Consultez votre médecin immédiatement si vous éprouvez un des effets secondaires suivants :

- symptômes tels que des nausées persistantes inexplicables, problèmes d'estomac, perte d'appétit, fatigue ou faiblesse inhabituelle;
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine anormalement foncée et selles inhabituellement pâles (signes possibles de problèmes au foie);

- mal de gorge, fièvre et frissons;
- saignements ou bleus inusités (signes possibles de maladies qui modifient le nombre de certains types de cellules sanguines);
- peau, muqueuses ou lit des ongles anormalement pâles, fatigue ou faiblesse inhabituelle ou encore essoufflement à l'effort (signes possibles d'une maladie qui modifie le taux de globules rouges);
- difficulté à respirer, étourdissements, enflure touchant surtout le visage et la gorge, rougeur au visage, crampes à l'abdomen et évanouissement ou symptômes tels que des douleurs aux articulations, de la raideur, une éruption cutanée, de la fièvre ou encore une enflure ou un gonflement des ganglions lymphatiques (signes possibles d'une grave réaction allergique);
- symptômes tels qu'une éruption cutanée, de la fièvre, des picotements, de la fatigue ou des taches d'un rouge violacé sous la surface de la peau (signes possibles d'une inflammation des vaisseaux sanguins);
- problèmes de peau, quels qu'ils soient;-
- douleur dans la portion supérieure de l'estomac irradiant vers le dos (signes possible d'une inflammation du pancréas);
- faiblesse ou douleur inexplicée aux muscles ou urine foncée (brun rougeâtre) (signes de nécrose des muscles).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'urgence médicale immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) ou du pancréas (pancréatite)			T
Réaction allergique grave (réactions anaphylactique ou évoquant la maladie du sérum)			T
Dégradation des muscles (rhabdomyolyse)			T
Troubles du système immunitaire (lupus)			T
Réactions cutanées graves (formation de bulles ou de cloques, peau qui pèle)			T

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'urgence médicale immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare Problèmes de foie, parfois mortels, accompagnés de symptômes tels que des nausées et des vomissements persistants, des douleurs abdominales, de la fatigue, une perte d'appétit, des urines foncées, des selles pâles ou une jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux).			T
Très rare Anomalies du sang accompagnées d'un mal de gorge, de fièvre, d'ulcères dans la bouche, de saignements inhabituels ou de bleus anormaux, faible taux de globules rouges (anémie)			T

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 °C et 30 °C.

Gardez les comprimés à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Dominion Pharmacal, au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Dominion Pharmacal
Montréal Québec
H4P 2T4

Dernière révision : 9 mars 2012