

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **RIVA-TERBINAFINE**

(chlorhydrate de terbinafine)

Comprimés à 250 mg (exprimés en base)

Antifongique

Laboratoire Riva inc.

660 Boul. Industriel

Blainville, Québec

J7C 3V4

Date de révision :

07 octobre, 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 198433

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 | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 12 |
| POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION..... | 15 |
| CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES | 16 |
| SURDOSAGE | 16 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 17 |
| STABILITÉ ET CONSERVATION | 18 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 18 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 19 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 19 |
| ESSAIS CLINIQUES..... | 20 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 28 |
| MICROBIOLOGIE | 29 |
| TOXICOLOGIE..... | 31 |
| RÉFÉRENCES | 39 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 44 |

Pr RIVA-TERBINAFINE
(chlorhydrate de terbinafine)

Comprimés à 250 mg (exprimés en base)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants |
|------------------------------|---|--|
| Orale | Comprimés dosés à 250 mg de terbinafine (sous forme de chlorhydrate de terbinafine) | silice colloïdale anhydre; méthylhydroxypropylcellulose; stéarate de magnésium; cellulose microcristalline; glycolate d'amidon sodique |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RIVA-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*.

RIVA-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 RIVA-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 RIVA-TERBINAFINE pour le traitement des dermatophyties graves (*tinea corporis*, *tinea cruris* et *tinea pedis*) qui sont rebelles au traitement topique.

Remarque : La forme orale de RIVA-TERBINAFINE n'est pas efficace contre le pityriasis versicolor (également connu sous le nom de *tinea versicolor* en anglais).

CONTRE-INDICATIONS

RIVA-TERBINAFINE (chlorhydrate de 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

Les comprimés de chlorhydrate de terbinafine sont contre-indiqués chez les patients atteints d'une hépatopathie évolutive ou chronique préexistante. Des effets indésirables hépatiques graves et mettant en danger la vie du patient (y compris une insuffisance hépatique entraînant la mort ou nécessitant une greffe de foie) ont été signalés chez des patients qui étaient atteints ou non d'une maladie du foie préexistante et qui prenaient des comprimés de chlorhydrate de terbinafine pour traiter une onychomycose ou une dermatomycose.

Des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique rendant compte de l'état initial du foie doivent être recommandés avant le début du traitement par les comprimés RIVA-TERBINAFINE. On doit interrompre le traitement par les comprimés RIVA-TERBINAFINE si des signes biochimiques ou cliniques d'affection hépatique se manifestent (voir la section Fonction hépatique ci-dessous).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

L'emploi des comprimés RIVA-TERBINAFINE (chlorhydrate de terbinafine) est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hépatopathie chronique ou évolutive. Avant de prescrire les comprimés RIVA-TERBINAFINE, il faut procéder à des épreuves fonctionnelles hépatiques de référence afin de dépister toute maladie du foie préexistante, car une hépatotoxicité peut se produire en présence ou non d'une maladie du foie. Il est recommandé de répéter ces épreuves après 4 à 6 semaines de traitement ; en cas d'élévation des taux des enzymes hépatiques, il faut cesser l'administration de RIVA-TERBINAFINE sur-le-champ. On doit aviser les patients à qui l'on prescrit des comprimés RIVA-TERBINAFINE de signaler immédiatement à leur médecin l'apparition d'un des symptômes suivants : nausées persistantes, diminution de l'appétit, fatigue, vomissements, douleur dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen ou jaunisse, urines

foncées ou selles pâles. On doit conseiller aux 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 (voir les sections *Surveillance et analyses de laboratoire* et *EFFETS INDÉSIRABLES*).

Fonction rénale

Le comportement pharmacocinétique de RIVA-TERBINAFINE a été étudié chez des patients dont la fonction rénale 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 comprimés RIVA-TERBINAFINE n'est pas recommandé chez les patients dont la fonction rénale est altérée (voir la section *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*, sous Pharmacocinétique).

Système 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 la section *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Peau et annexes cutanées

Des réactions cutanées graves (p. ex., syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruption cutanée d'origine médicamenteuse accompagnée d'éosinophilie et de symptômes généraux) ont été signalées très rarement chez les patients traités par les comprimés de chlorhydrate de terbinafine. Si une éruption cutanée évolutive survient, il faut mettre fin au traitement par les comprimés RIVA-TERBINAFINE.

La terbinafine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de psoriasis ou de lupus érythémateux, car on a constaté, dans le cadre de la pharmacovigilance, le déclenchement ou l'exacerbation du psoriasis et de formes chronique et disséminée du lupus érythémateux.

Fonction visuelle

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 chlorhydrate de terbinafine. Ces changements étaient aspécifiques et on ignore quelle peut être leur portée.

Système immunitaire

Des baisses passagères du nombre absolu de lymphocytes (ALC) 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 RIVA-TERBINAFAINE 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 RIVA-TERBINAFAINE. On doit mettre un terme au traitement par RIVA-TERBINAFAINE chez les patients présentant des signes et des symptômes évoquant le lupus érythémateux.

Fonction hématologique

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

Fonction neurologique, sens spéciaux

Perturbations sensorielles

Des perturbations des sens de la vue, de l'ouïe et du toucher ont été signalées (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). En cas de trouble visuel ou auditif, il faut cesser la prise des comprimés RIVA-TERBINAFAINE.

Perturbations gustatives, y compris perte du goût

Des perturbations gustatives, y compris la perte du goût, ont été signalées lors de l'utilisation des comprimés de chlorhydrate de terbinafine. Elles peuvent s'avérer assez graves pour causer une réduction de la consommation de nourriture, une perte de poids et des symptômes de dépression. Ce dérangement se rétablit habituellement dans un intervalle de plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Des cas isolés de perturbations gustatives prolongées ont également été signalés. Si des symptômes d'une perturbation du goût se manifestent, il faut cesser l'emploi des comprimés RIVA-TERBINAFAINE.

Perturbations olfactives, y compris perte de l'odorat

Des perturbations olfactives, y compris la perte de l'odorat, ont été signalées lors de l'emploi des comprimés de chlorhydrate de terbinafine. La perturbation olfactive peut disparaître après l'arrêt du traitement, mais elle peut aussi se prolonger (durant plus de 1 an) ou être permanente. Si des symptômes d'une perturbation de l'odorat se manifestent, il faut cesser l'emploi des comprimés RIVA-TERBINAFAINE.

Psychiatrie

Anxiété et symptômes de dépression

De l'anxiété et des symptômes de dépression ont été signalés après la commercialisation de la terbinafine, que ce soit à la suite d'une perturbation du goût, mais aussi indépendamment d'une telle perturbation. Si des symptômes de dépression se manifestent, il faut cesser l'emploi des comprimés RIVA-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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est conseillé de mesurer les taux sériques de transaminases (ALAT et ASAT) chez tous les patients avant qu'ils commencent à prendre les comprimés RIVA-TERBINAFINE.

Généralités :

Populations particulières

Femmes aptes à procréer : On a signalé des cas d'irrégularité menstruelle chez des patientes prenant des comprimés de chlorhydrate de terbinafine en concomitance avec des contraceptifs oraux. La fréquence de ces manifestations semble toutefois proche de l'incidence de référence constatée chez les patientes qui prennent des contraceptifs oraux uniquement.

Aucune donnée ne commande la prise de mesures particulières chez les femmes aptes à procréer.

Femmes enceintes : Selon les études réalisées sur la fœtotoxicité animale, la terbinafine est dépourvue de pouvoir tératogène, embryotoxique ou fœtotoxique. Cela dit, il n'existe que très peu de documentation sur l'expérience clinique acquise avec les comprimés de chlorhydrate de terbinafine chez les femmes enceintes. Par conséquent, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques, les comprimés de chlorhydrate de 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 comprimés RIVA-TERBINAFINE ne doit pas allaiter.

Fertilité : La terbinafine n'a pas eu d'effet sur la fertilité au cours d'études animales (voir la section **TOXICOLOGIE**), et aucune donnée ne permet de croire qu'elle nuirait à la fertilité chez l'humain.

Personnes âgées : 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 la section **PHARMACOCINÉTIQUE**, RIVA-TERBINAFINE - *forme orale*.)

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de RIVA-TERBINAFINE n'ont pas été établies chez l'enfant. RIVA-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 RIVA-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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation 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).

Effets indésirables du médicament observés 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 (distension abdominale, diminution de l'appétit, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales légères et diarrhée) et 3 % ont présenté des éruptions cutanées ou urticaire; 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 | Comprimés de chlorhydrate de terbinafine 250mg (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 : paresthésie et hypoesthésie

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 le chlorhydrate de 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. On a signalé des cas d'insuffisance hépatique, d'hépatite, d'ictère, de cholestase et d'élévation des taux des enzymes hépatiques (voir la section **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 le chlorhydrate de 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 au chlorhydrate de 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 le chlorhydrate de 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 au traitement par le chlorhydrate de terbinafine (environ 1 sur 1 000 000 de patients exposés au médicament).

Effets du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés spontanément après la commercialisation des comprimés de chlorhydrate de 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, pancytopenie, purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). Le mécanisme de déclenchement du PTT et le rôle du chlorhydrate de terbinafine n'ont pas été élucidés.

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique ayant dans certains cas nécessité une greffe de foie ou entraîné la mort, et lésions hépatiques idiosyncratiques et symptomatiques. Des cas d'hépatite, de cholestase et d'élévation des taux des enzymes hépatiques ont été signalés lors de la prise des comprimés de chlorhydrate de terbinafine.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, y compris choc anaphylactique, symptômes de détresse respiratoire comme la dyspnée, œdème de Quincke, réaction évoquant la maladie du sérum, réactions cutanées (voir *Troubles cutanés et sous-cutanés* ci-dessous), et déclenchement ou exacerbation de formes chronique et disséminée du lupus érythémateux.

Troubles psychiatriques : anxiété et symptômes de dépression en raison de la perturbation du goût.

De l'anxiété et des symptômes de dépression sans lien avec la perturbation du goût ont également été signalés lors de la prise des comprimés de chlorhydrate de terbinafine.

Troubles ophtalmologiques : perturbation visuelle, vision floue, diminution de l'acuité visuelle.

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, dysgueusie (agueusie et hypogueusie se résorbant généralement en l'espace de quelques semaines suivant l'arrêt du traitement. Des cas isolés d'hypogueusie prolongée ont été signalés).

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, perte de poids (secondaire à la dysgueusie).

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

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**, sous **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 de 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 triméthoprime-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 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.

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 terféndine, 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 des comprimés de chlorhydrate de 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 de théophylline et de 250 mg de 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**). Des cas d'interaction entre le chlorhydrate de terbinafine et les antidépresseurs tricycliques (p. ex., nortriptyline et imipramine) ont été signalés après la commercialisation du produit.

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 le chlorhydrate de 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 %.

Interactions médicament-herbe médicinale

Le millepertuis peut réduire considérablement la concentration plasmatique de la terbinafine et l'exposition au produit; cependant, l'importance de cette baisse d'exposition n'a pas été établie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

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

Les comprimés sécables doivent être pris par voie orale avec de l'eau, de préférence à la même heure chaque jour, à jeun ou après un repas.

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 de chlorhydrate de terbinafine est contre-indiqué 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 chlorhydrate 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 chlorhydrate 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.

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamique

RIVA-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 chlorhydrate 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 chlorhydrate 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 (l'état d'équilibre étant atteint dans une proportion de 70 % après environ 28 jours) 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 : Le chlorhydrate de 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 s'accumule 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 le chlorhydrate de terbinafine atteint la lame de l'ongle au cours des toutes premières semaines de traitement.

Biotransformation et excrétion : Le chlorhydrate de terbinafine est principalement excrété 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. D'après une série de prélèvements sanguins effectués consécutivement à l'administration de doses multiples, l'excrétion de la terbinafine est triphasique et sa demi-vie terminale, d'environ 16,5 jours.

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 du chlorhydrate de 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.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les comprimés doivent être conservés entre 15 et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les comprimés doivent être gardés à l'abri de la lumière.

Garder dans un endroit sûr hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique

RIVA-TERBINAFINE (chlorhydrate de terbinafine) est formulé en comprimés de 250 mg pour administration orale. Les comprimés sont blanc à blanc cassé, avec une barre de cassure d'un côté et un « T » de l'autre.

Composition :

Les comprimés RIVA-TERBINAFINE contiennent du chlorhydrate de terbinafine en tant qu'ingrédient actif (médicinal). Les comprimés contiennent aussi les ingrédients suivants : silice colloïdale anhydre; méthylhydroxypropylcellulose; stéarate de magnésium; cellulose microcristalline; glycolate d'amidon sodique

Conditionnement :

Les comprimés RIVA-TERBINAFINE à 250 mg sont disponibles dans des flacons de 100 et de 500 comprimés et dans des boîtes de bandes alvéolées contenant 14, 28 et 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : INN, BAN, USAN : chlorhydrate de terbinafine Ph. Eur.

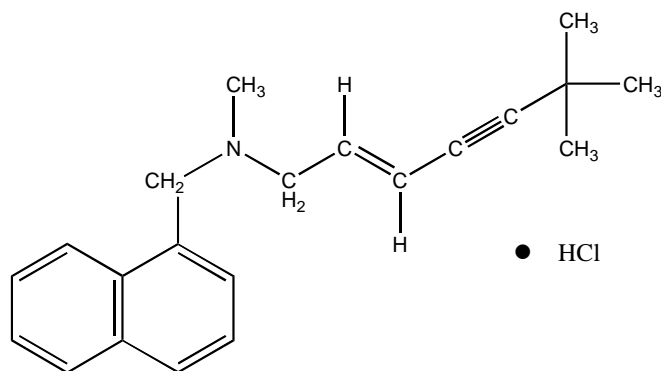
Nom chimique : Chlorhydrate de (E)-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl)-N-méthyl-1-naphtalène-méthanamine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{26}ClN$

Terbinafine Base : 291,40 g/mol

Chlorhydrate de terbinafine : 327,94g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de terbinafine est une poudre cristalline blanche dont la plage de fusion se situe entre 195 °C et 198 °C. La valeur de pKa (I) est 7,10 et le pH d'une solution à 0,5 % dans un mélange méthanol-eau 4:6 (v/v) est ~ 4,7 à 25 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude randomisée, à dose unique avec permutation visant à comparer la biodisponibilité des comprimés RIVA-TERBINAFINE à 250 mg avec celle des comprimés Lamisil® à 250 mg a été effectuée à jeun. Un résumé des données sur la biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

**Tableau résumant les données comparatives sur la biodisponibilité
Étude à jeun (1 x 250 mg)
Agent analysé : chlorhydrate de terbinafine**

| Paramètre | Moyenne géométrique selon les moindres carrés Moyenne arithmétique (CV%) | | Rapport (%) des moyennes géométriques selon les moindres carrés |
|-----------------------------------|---|--|---|
| | Test [◇] | Référence* | |
| ASC _{0-t} (µg.h/mL) | 3,3308 3,87 (60,62) | 3,3592 3,83 (52,97) | 99,15 % |
| ASC _{0-inf} (µg.h/mL) | 3,5923 [†] 4,19 (61,00) [†] | 3,4253 [‡] 3,92 (55,40) [‡] | 95,22 % |
| C _{max} (µg/mL) | 0,7455 0,82 (47,08) | 0,7568 0,83 (45,47) | 98,51 % |
| T _{max} ** (h) | 1,85 (35,08) | 1,74 (43,74) | |
| T _{1/2} ** (h) | 19,71 (79,41) [†] | 15,99 (85,29) [‡] | |

[◇] RIVA-Terbinafine comprimés à 250 mg (Laboratoire Riva inc.).

* Les comprimés Lamisil® (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

** exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV%) seulement.

[†] n = 18; [‡] n = 19

Essais d'innocuité et d'efficacité

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 (de 18 à 74 ans) | 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 (de 18 à 74 ans) | 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 (de 21 à 76 ans) | 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 (de 20 à 61 ans) | 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. | 1 f.p.j. |
|--|------------------------|------------------------|
| | Nombre de patients (%) | Nombre de patients (%) |
| Guérison mycologique (résultats négatifs à l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) – | Ongles des orteils | |
| | 25/31 (81 %) | 28/35 (80 %) |

| | | |
|--|--------------------|--------------|
| toutes les infections | 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 | Agent de comparaison |
|---|------------------------|------------------------|
| | Nombre de patients (%) | 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 le chlorhydrate de 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 comprimés de chlorhydrate de terbinafine 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 sujets recrutés 62 sujets évaluable | De 34 à 40 ans (de 18 à 74 ans) | Hommes = 50 Femmes = 11 | De 71 à 100 % |
| | | Placebo d'aspect identique | 77 sujets recrutés 62 sujets évaluable | De 37 à 42 ans (de 18 à 70 ans) | Hommes = 49 Femmes = 13 | |
| Contrôlées par la griséofulvine : 11-OR SFO044 | 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 sujets recrutés 174 sujets évaluable | De 37 à 38 ans (de 17 à 69 ans) | Hommes = 105 Femmes = 69 | De 85 à 99 % |
| | | 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 sujets recrutés 170 sujets évaluable | De 31 à 34 ans (de 17 à 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 sujets recrutés 65 sujets évaluable | De 34 à 48 ans (de 18 à 80 ans) | Hommes = 40 Femmes = 25 | De 60 à 92 % |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--------------------------------|--|
| | | 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 recrutés 62 sujets évaluables | De 31 à 43 ans (de 16 à 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 (SF 0041B, 5-OR et SF 0041C)¹

| Critères d'évaluation principaux | Terbinafine Nombre (%) | Placebo Nombre (%) |
|---|---------------------------|------------------------|
| Guérison mycologique (résultats négatifs à l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) au moment de l'examen de suivi | De 7 à 30 (de 100 à 64 %) | De 0 à 4 (de 0 à 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 | De 8 à 30 (de 62 à 91 %) | De 0 à 4 (de 0 à 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 et 100 %) | 101 – 36 (94 et 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 et 77 %) | 108 – 36 (86 et 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 et 97 %) | 23 – 31 (92 et 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 et 95 %) | 23 – 29 (92 et 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 à 64 ans) | Hommes = 15 Femmes =8 | 92 % de sujets de race blanche |
| | | | Placebo Recrutés : 24 Évaluables : 18 | 40 ans (de 20 à 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 à 72 ans) | Hommes = 20 Femmes = 6 | 79 % de sujets de race blanche |
| | | | Placebo Recrutés : 19 Évaluables : 14 | 45 ans (de 20 à 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 à 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 à 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 à 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 à 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 l'époxydation du squalène, ce qui provoque un déficit en ergostérol, composant essentiel de la membrane fongique, et une accumulation intracellulaire du précurseur, le squalène. Cette dernière est, 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'ergostérol en inhibant la 14 α -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 concentration moyenne de la terbinafine (en $\mu\text{g/g}$) 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 le chlorhydrate de 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 | |
| <i>Blastomyces dermatitidis</i> | 0,05 - 0,39 |
| <i>Histoplasma capsulatum</i> | 0,05 - 0,2 |
| <i>Sporotrichum schenkii</i> | 0,05 - 2,0 |
| IV. Levures pathogènes | |
| <i>Candida albicans</i> (levuriforme) | 6,25 - 128,0 |
| <i>Candida albicans</i> (forme filamenteuse) | 0,098 - 0,78 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 0,1 - 3,13 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 10,0 - 128,0 |
| <i>Candida pseudotropicalis</i> | 0,5 - 50,0 |
| <i>Candida krusei</i> | 50,0 - >100,0 |
| <i>Candida guilliermondii</i> | 6,25 - 100,0 |
| <i>Candida glabrata</i> (<i>T. glabrata</i>) | >100,0 - >128,0 |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 0,25 - 2,0 |
| Genre <i>Pityrosporum</i> | 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 | orale | > 4 g/kg |
| | M, F | i.v. solution à 1 % par voie orale | 393 mg/kg |
| | M, F | orale | > 250 mg/kg |
| RAT | M, F | orale | > 4 g/kg |
| | M, F | i.v. crème à 1 % par voie orale | 213 mg/kg |
| | M, F | par voie orale | 25 mg/kg (aucune mortalité) |
| | M, F | solution à 1 % par voie orale | > 200 mg/kg |
| LAPIN | M, F | topique (suspension) | > 1,5 g/kg |

TOXICITÉ À LONG TERME

Toxicité à long terme

| ESPÈCE | DURÉE DU TRAITEMENT | VOIE D'ADMIN. | DOSE (MG/KG/JOUR) | 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 cœur 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 peroxyosomes. 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. |

REPRODUCTION

| ESPÈCE | DURÉE | VOIE D'ADMIN. | DOSE (MG/KG/JOUR) | RÉSULTATS |
|--------|---|---------------|-------------------|--|
| RAT | Étude sur la fertilité et la reproduction M : 63 jours avant l'accouplement F : 14 jours avant l'accouplement, jusqu'au sevrage | 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, quelle qu'ait été la dose administrée. |

Mutagenicité

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

POUVOIR CARCINOGENE

| 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 peroxyosomes hépatiques; cependant, le nombre de peroxyosomes 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 peroxyosomal, 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 peroxyosomes. 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.

Mutagenicité - 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 allylamine antimycotics. IN: Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Edit RA Fromtling ; Publ JR Prous Science Publishers S.A., Barcelona 1987 ; 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. Lazardi 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. 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
36. Mieth H, Petranyi G. Preclinical evaluation of terbinafine in vivo. *Clin Exp Dermatol* 1989 ; Vol 14, pp 104-107; ISSN 0307-6938
37. 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

38. 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
39. 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.
40. Petranyi G, Meingassner JG, Mieth H. Experimental chemotherapeutic results with SF 86-327, a new antimycotic agent. *ZBL Bakteriell Mikrobiol Hygiene (A)* 1986 ; Vol 262, pp 158-159
41. Ryder NS. The mechanism of action of terbinafine. *Clin Exp Dermatol* 1989 ; Vol 14, pp 98-100; ISSN 0307-6938
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. 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
47. 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.
48. 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
49. 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

50. 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
51. 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
52. Tarral A., Francheteau P., Guerret M. Effects of terbinafine on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*. 1997, 17: 791-795.
53. Trépanier E., Nafziger A., Amsden G. Effect of Terbinafine on Theophylline Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*; 1998,42: 695–697
54. 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.
55. 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
56. 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
57. 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
58. 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.
59. Monographie de Lamisil® (chlorhydrate de terbinafine). Fabriqué par Novartis Pharma Canada Inc. N° de contrôle :192408. Date de révision : le 17 mail 2016

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr RIVA-TERBINAFINE

Comprimés de chlorhydrate 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 RIVA-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 RIVA-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 :

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

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 RIVA-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 s'oppose à la production d'une substance (ergostérol) dont les champignons ont besoin pour croître et entraîne l'accumulation d'une autre substance (squalène) dans les cellules. Ces deux actions entraînent la destruction des champignons et l'élimination de l'infection.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas RIVA-TERBINAFINE (chlorhydrate de 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 importants*).

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

N'utilisez pas RIVA-TERBINAFINE si vous avez une maladie du foie chronique ou évolutive.

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate de terbinafine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

- silice colloïdale anhydre
- méthylhydroxypropylcellulose
- stéarate de magnésium
- cellulose microcristalline
- glycolate d'amidon sodique

Les formes posologiques sont :

Comprimés à 250 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Il peut arriver, quoique rarement, que l'emploi des comprimés de chlorhydrate de 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 RIVA-TERBINAFINE et consultez votre médecin immédiatement si vous faites une jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux). Voir plus loin le tableau faisant état des effets secondaires graves.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser RIVA-TERBINAFINE si vous :

- souffrez ou avez déjà souffert d'alcoolisme ou d'autres problèmes médicaux, comme une maladie touchant le foie ou les reins, des réactions cutanées graves ou une maladie du sang telle que l'anémie.
- avez ou avez déjà eu des problèmes au foie, il se peut que votre médecin vous fasse subir des analyses sanguines avant et pendant le traitement par comprimés RIVA-TERBINAFINE pour évaluer le fonctionnement de votre foie;
- êtes allergique à d'autres médicaments (vendus ou non sur ordonnance) ou à certains aliments;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir durant votre traitement par RIVA-TERBINAFINE;
- allaitez; le chlorhydrate de terbinafine passe dans le lait maternel.

Si vous éprouvez les symptômes suivants pendant votre traitement par RIVA-TERBINAFINE, consultez immédiatement votre médecin :

- nausées persistantes, vomissements, douleur abdominale, urine foncée, selles pâles, fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau et du blanc des yeux (symptômes de problèmes au foie);
- réactions cutanées graves telles que boursoufflures ou exfoliation (peau qui pèle), formation de cloques sur les lèvres ou les yeux ou dans la bouche, rougeur et inflammation de la peau, urticaire, fièvre (réactions cutanées), éruption cutanée (taux élevé de globules blancs/éosinophilie);
- psoriasis (épaississement de la peau prenant la forme de plaques rouge-argenté), douleur articulaire, trouble/douleur musculaire et fièvre (symptômes de lupus érythémateux);
- faiblesse, saignements inhabituels, tendance aux ecchymoses (bleus), mal de gorge ou infections fréquentes (signes d'un trouble sanguin).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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 comprimés RIVA-TERBINAFINE. Parmi ces produits, on trouve :

- certains antibiotiques (médicaments utilisés pour traiter les infections, p. ex., la rifampicine);
- certains médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'humeur, dont certains antidépresseurs (p. ex., antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine de classes 1A, 1B et 1C, inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B, désipramine);
- certains médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque (antiarythmiques comme la propafénone et l'amiodarone);
- certains médicaments employés pour le traitement de l'hypertension (p. ex., bêta-bloquants comme le métoprolol);
- la théophylline, un médicament employé pour soulager les bronchospasmes liés à l'asthme;
- certains médicaments contre la toux (p. ex., le dextrométhorphan);
- la cyclosporine, un médicament qui agit sur le système immunitaire (administré entre autres pour prévenir le rejet d'organes greffés);
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), une herbe médicinale utilisée pour le traitement de la dépression.

On a signalé des cas d'irrégularité menstruelle et des grossesses chez des patientes qui prenaient des contraceptifs oraux et qui étaient traitées par le chlorhydrate de 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.

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.

Posologie 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 RIVA-TERBINAFINE est trop fort ou, au contraire, trop faible, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Adulte : 250 mg, 1 fois par jour.

Prenez RIVA-TERBINAFINE à la même heure tous les jours pour éviter de l'oublier. Vous pouvez prendre les comprimés RIVA-TERBINAFINE à jeun ou après un repas.

La dose demeure la même pour les patients âgés de 65 ans et plus.

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) Tinea corporis, tinea cruris | De 2 à 6 semaines De 2 à 4 semaines |

Si vous ne voyez aucun signe d'amélioration au bout de deux semaines, vous devez en parler à votre médecin.

Il faut habituellement compter quelques jours avant que les symptômes cliniques ne s'atténuent. L'emploi intermittent du médicament ou l'interruption prématurée du traitement risque de favoriser le retour de l'infection. Si vous ne voyez aucun signe d'amélioration au bout d'une semaine, vous devez en parler à votre médecin.

Vous pouvez prendre certaines mesures pour aider à éliminer votre infection et faire en sorte qu'elle ne réapparaisse pas. Par exemple, veillez à ce que les régions infectées restent sèches et fraîches, et changez tous les jours les vêtements qui sont directement en contact avec les régions traitées.

Surdose :

Parmi les symptômes causés par une surdose de comprimés RIVA-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

Comme c'est le cas avec tout autre médicament, certaines personnes peuvent éprouver des effets indésirables (effets secondaires) pendant la prise des comprimés RIVA-TERBINAFINE. Ces effets ne se manifestent pas chez tous les patients.

Les effets secondaires suivants ont été signalés chez des patients traités par les comprimés de chlorhydrate de terbinafine :

Effets secondaires très fréquents (*susceptibles de se manifester chez plus de 1 patient sur 10*) : maux de tête, nausées, douleur abdominale légère, estomac dérangé après les repas (brûlures d'estomac), diarrhée, distension abdominale ou ballonnements (sensation d'avoir l'estomac plein), perte d'appétit, éruptions cutanées (démangeaisons), douleurs articulaires et douleurs musculaires.

Effets secondaires fréquents (*susceptibles de se manifester chez de 1 à 10 patients sur 100*) : troubles de l'humeur (dépression), perte ou altération du goût, étourdissements, troubles oculaires et fatigue. Si vous êtes étourdi, évitez de conduire et d'utiliser des machines.

Effets secondaires peu fréquents (*susceptibles de se manifester chez de 1 à 10 patients sur 1000*) : pâleur anormale de la peau, des muqueuses ou du lit des ongles, fatigue, faiblesse ou essoufflement inhabituels à l'effort (signes possibles d'une maladie qui affecte le taux de globules rouges dans le sang), anxiété, picotements ou engourdissement et perte de sensibilité cutanée, sensibilité accrue au soleil, sifflement dans les oreilles, fièvre et perte de poids.

Effets secondaires rares (*susceptibles de se manifester chez moins de 1 à 10 patients sur 10 000*) : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, et résultats anormaux à l'évaluation du fonctionnement du foie (signes de problèmes au foie).

Effets secondaires très rares (*susceptibles de se manifester chez moins de 1 patient sur 10 000*) : diminution du nombre de certains types de cellules sanguines, lupus (maladie auto-immune), réactions cutanées graves, réactions allergiques, éruptions rappelant le psoriasis (plaques de couleur argentée), aggravation du psoriasis, éruption cutanée avec exfoliation (peau qui pèle) et perte des cheveux et des poils.

Si vous avez des troubles de l'odorat, du goût, de la vue ou de l'ouïe, ou encore des symptômes de dépression, cessez de prendre RIVA-TERBINAFINE et téléphonez à votre médecin.

Si vous êtes gravement touché par l'un des effets secondaires énumérés, 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 :

- fièvre, frissons, mal de gorge ou ulcères dans la bouche dus à une infection, faiblesse ou infections plus fréquentes;
- 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);
- problèmes de peau, quels qu'ils soient, tels qu'éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres et les yeux ou dans la bouche, exfoliation (peau qui pèle) ou fièvre;
- douleur dans la portion supérieure de l'estomac irradiant vers le dos (signes possibles d'une inflammation du pancréas);
- faiblesse ou douleur inexplicquée 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 |
| Très rares | Anomalies du sang accompagnées d'un mal de gorge, de fièvre, d'ulcères dans la bouche, de saignements inhabituels ou de bleus anormaux | | | ✓ |
| | Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) ou du pancréas (pancréatite) | | | ✓ |
| | Réaction allergique (réaction anaphylactique ou évoquant la maladie du sérum) et infection graves | | | ✓ |
| | Dégradation des muscles (rhabdomyolyse) | | | ✓ |
| | Troubles du système immunitaire (lupus) | | | ✓ |
| | Réactions cutanées graves (formation de bulles ou de cloques, peau qui pèle) | | | ✓ |
| | | | | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | | |
|---|---|---|--------------------------|--|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| Rares | 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). | | | ✓ |

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez ce médicament à une température variant de 15 à 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 trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.labriva.com
ou en communiquant avec le promoteur, Laboratoire Riva inc, au : 1-800-363-7988

Ce dépliant a été rédigé par :

Laboratoire Riva inc.

660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4

Dernière révision : 07 octobre 2016.