

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrTEVA-TERBINAFINE**

Comprimés de terbinafine

Comprimés de 250 mg de terbinafine (sous forme de chlorhydrate de terbinafine), destinés à la  
voie orale

Norme Teva

Agent antifongique

Code ATC : D01AE15

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
Canada M1B 2K9  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 14 juin 2004

Date de révision :  
Le 20 décembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 288610

## MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de l'autorisation.

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation du produit ne figurent pas aux présentes.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>7</b>
7.1 Cas particuliers.....	11
7.1.1 Grossesse .....	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants .....	11
7.1.4 Personnes âgées .....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>11</b>
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	13
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	14
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.4 Interactions médicament-médicament .....	15
9.5 Interactions médicament-aliments.....	22
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales .....	22
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>22</b>
10.1 Mode d'action.....	22
10.2 Pharmacodynamie .....	22
10.3 Pharmacocinétique.....	23
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>24</b>
<b>12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>24</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>25</b>

<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>26</b>
14.1	Essais cliniques, par indication .....	26
14.2	Études de biodisponibilité comparative .....	34
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>35</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>36</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>43</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....</b>	<b>44</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

TEVA-TERBINAFINE (comprimés de terbinafine) est indiqué pour :

- 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* ;
- le traitement des onychomycoses (infections fongiques de l'ongle) causées par des dermatophytes.
  - Avant d'amorcer le traitement par les comprimés TEVA-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 TEVA-TERBINAFINE pour le traitement des dermatophyties graves (*Tinea corporis*, *Tinea cruris* et *Tinea pedis*) qui sont rebelles au traitement topique.

Remarque : Les comprimés TEVA-TERBINAFINE ne sont pas efficaces contre le pityriasis versicolor (également connu sous le nom de *Tinea versicolor* en anglais).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** D'après les études cliniques et l'expérience acquise chez les personnes âgées, l'utilisation de ce médicament dans cette population est associée à des variations sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Les comprimés TEVA-TERBINAFINE sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la terbinafine, à l'un ou l'autre des excipients ou aux constituants du contenant. Voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Les comprimés TEVA-TERBINAFINE sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'hépatopathie chronique ou évolutive. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

**FONCTION HÉPATIQUE :** Les comprimés TEVA-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 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 TEVA-TERBINAFINE. On doit interrompre le traitement par les comprimés TEVA-TERBINAFINE si des signes biochimiques ou cliniques d'affection hépatique se manifestent. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

##### Cas particuliers

- **Insuffisance hépatique :** L'emploi des comprimés TEVA-TERBINAFINE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hépatopathie chronique ou évolutive. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- **Insuffisance rénale :** L'emploi des comprimés de terbinafine n'a pas été adéquatement évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale et n'est donc pas recommandé dans cette population.

#### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

- Adulte : 250 mg 1 fois par jour. Voir [4.1 Considérations posologiques](#).
- La durée du traitement dépend de l'indication et de la gravité de l'infection.

Tableau 1

Indication	Durée du traitement
Onychomycose (de la main et des orteils)*	De 6 semaines à 3 mois
Infections cutanées** <i>Tinea pedis</i> (types interdigital, plantaire et mocassin)	De 2 à 6 semaines

<i>Tinea corporis, Tinea cruris</i>	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.

#### 4.4 Administration

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.

#### 4.5 Dose oubliée

S'il oublie un comprimé, le patient doit prendre sa dose de TEVA-TERBINAFINE dès qu'il y repense, sauf si l'heure de la prochaine dose approche (4 heures ou moins). Si tel est le cas, il doit laisser tomber la dose oubliée et poursuivre son traitement selon l'horaire habituel. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser celle qui a été oubliée.

### 5 SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage accidentel (jusqu'à 5 g) par les comprimés de terbinafine ont été signalés. Les patients ont présenté des céphalées, des nausées, une douleur épigastrique et des étourdissements après l'ingestion du médicament. En cas de surdosage, on recommande d'éliminer le médicament principalement par l'administration de charbon activé et, au besoin, d'un traitement d'appoint symptomatique.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--	----------------------------

Orale	Comprimés de 250 mg	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium
-------	---------------------	--

Les comprimés TEVA-TERBINAFINE de 250 mg, de forme ronde et de couleur blanche à blanc cassé, sont rainurés d'un côté et portent la lettre « T » de l'autre. Ils sont offerts en flacons de 100 comprimés et en boîtes de plaquettes alvéolées contenant 30 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### 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.

### Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

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

Aucune étude portant sur les effets du traitement par les comprimés de terbinafine sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a été réalisée. Les patients chez qui le traitement provoque des étourdissements doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

### Système endocrinien et métabolisme

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la terbinafine inhibe le CYP2D6. Par conséquent, il convient de surveiller les patients qui reçoivent également un médicament métabolisé principalement par cette enzyme — par exemple, certains produits appartenant aux classes suivantes : antidépresseurs tricycliques, bêtabloquants, 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'une marge thérapeutique étroite. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

### Hématologie

De très rares cas de dyscrasies sanguines (neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, pancytopénie) ont été signalés chez des patients ayant pris des comprimés de terbinafine. On

doit rechercher la cause de toute dyscrasie sanguine survenant chez un patient traité par les comprimés de terbinafine et envisager la possibilité de modifier son schéma médicamenteux, y compris de mettre fin à son traitement par les comprimés TEVA-TERBINAFINE.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

L'emploi des comprimés TEVA-TERBINAFINE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hépatopathie chronique ou évolutive. Avant de prescrire les comprimés TEVA-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 TEVA-TERBINAFINE sur-le-champ. On doit aviser les patients à qui l'on prescrit des comprimés TEVA-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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

### **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 TEVA-TERBINAFINE durant plus de 6 semaines.

### **Lupus érythémateux**

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

### **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 TEVA-TERBINAFINE.

### **Neurologie**

#### **Perturbations sensorielles**

Des perturbations des sens de la vue, de l'ouïe et du toucher ont été signalées. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#). En cas de trouble visuel ou auditif, il faut cesser la prise des comprimés TEVA-TERBINAFINE.

Perturbations gustatives, y compris la perte du goût

Des perturbations gustatives, y compris la perte du goût, ont été signalées lors de l'utilisation des comprimés 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. Ces perturbations se rétablissent 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 TEVA-TERBINAFINE.

Perturbations olfactives, y compris la perte de l'odorat

Des perturbations olfactives, y compris la perte de l'odorat, ont été signalées lors de l'emploi des comprimés 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 TEVA-TERBINAFINE.

### **Ophthalmologie**

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

### **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 TEVA-TERBINAFINE.

### **Fonction rénale**

La pharmacocinétique des comprimés de terbinafine a été étudiée chez des patients atteints d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine  $\leq 50$  mL/min). À la lumière des résultats de cette étude, on en est venu à la conclusion que l'emploi de comprimés TEVA-TERBINAFINE n'est pas recommandé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

### **Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes**

Voir la section [7.1 Cas particuliers](#).

**Femmes nubiles :** On a signalé des cas d'irrégularité menstruelle chez des patientes prenant des comprimés 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 ne prennent que des contraceptifs oraux.

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

- **Fertilité :** La terbinafine n'a pas eu d'effet sur la fertilité au cours d'études animales (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)), et aucune donnée ne permet de croire qu'elle nuirait à la fertilité chez l'humain.

### **Peau**

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 terbinafine. Si une éruption cutanée évolutive survient, il faut mettre fin au traitement par les comprimés TEVA-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.

## **7.1 Cas particuliers**

### **7.1.1 Grossesse**

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 terbinafine chez les femmes enceintes. Par conséquent, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques, les comprimés TEVA-TERBINAFINE ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.

### **7.1.2 Allaitement**

Comme la terbinafine passe dans le lait maternel, les femmes qui reçoivent des comprimés TEVA-TERBINAFINE ne doivent pas allaiter.

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de terbinafine n'ont pas été établies chez les enfants.

TEVA-TERBINAFINE doit être gardé hors de la portée des enfants.

### **7.1.4 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 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 TEVA-TERBINAFINE à des patients de ce groupe d'âge, il faut prendre en considération la possibilité d'une insuffisance hépatique ou rénale préexistante (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le

cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

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).

Des effets indésirables hépatiques graves et menaçant le pronostic vital, dont certains ont entraîné la mort ou ont nécessité une greffe de foie, ont été signalés chez des patients qui prenaient des comprimés de terbinafine.

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 3 – Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Catégorie Effet indésirable	Comprimés de terbinafine de 250mg (n = 998)	
	Nombre	(%)
<b>PEAU (résultat global)</b>	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
<b>APPAREIL DIGESTIF (résultat global)</b>	52	5,2
Diarrhée et/ou crampes	10	1,0
Nausées et/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
<b>SNC (résultat global)</b>	12	1,2

Catégorie Effet indésirable	Comprimés de terbinafine de 250mg (n = 998)	
Céphalées	9	0,9
Problèmes de concentration	2	0,2
Autres	1	0,1
<b>AUTRES (résultat global)</b>	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
<b>PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES (résultat global)</b>	2	0,2
Hypoglycémie	1	0,1
Hausse des enzymes hépatiques	1	0,1
<b>TOTAL</b>	104	10,4

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables peu fréquents (< 1 %) comprennent les manifestations suivantes :

Peu fréquents : 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 hépatovésiculaires 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 [7 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 1624 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 cadre 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).

## **8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été signalés spontanément après la commercialisation des comprimés de terbinafine et sont classés par systèmes. 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 des systèmes hématopoïétique et 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 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 de la peau et des tissus 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 terbinafine.
- Troubles ophtalmologiques : Perturbation visuelle, vision floue, diminution de l'acuité visuelle.
- Troubles auriculaires et labyrinthiques : Hypoacousie, trouble de l'ouïe, acouphène.
- Troubles vasculaires : Vasculite.
- Troubles du système nerveux : Étourdissements, anosmie, y compris une anosmie permanente, hyposmie, dysgueusie (agueusie et hypoguesie se résorbant généralement en l'espace de quelques semaines suivant l'arrêt du traitement. Des cas isolés d'hypoguesie prolongée ont été signalés).
- Troubles gastro-intestinaux : Pancréatite.
- Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Rhabdomyolyse, arthrite.
- Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Affection pseudogrippale, pyrexie.
- Examens : Taux sanguin accru de créatine phosphokinase, perte de poids (secondaire à la dysgueusie).

- Troubles de la peau et des tissus 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.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Nombreuses sont les classes de médicaments reconnues pour inhiber ou stimuler le métabolisme médicamenteux assuré par les enzymes du cytochrome (CYP) P<sub>450</sub> 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 [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

*Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.*

#### 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 :

**Tableau 4A – Interactions médicament-médicament potentielles ou établies**

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Amiodarone	T	Augmentation possible de l'exposition à la terbinafine, en raison de l'inhibition théorique du CYP2C9 et du CYP3A4 (aucune étude n'a été menée).	
Cimétidine	EC	Diminution de 33 % de la clairance de la terbinafine.	
Cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole)	EC	Absence de variation de la pharmacocinétique de la terbinafine lors d'une étude à répartition aléatoire ouverte croisée comprenant trois périodes (entrecoupées par une période de sevrage de 7 jours) au cours de laquelle 18 hommes et femmes d'âge adulte en bonne santé ont	

		reçu des doses uniques de 750 mg de terbinafine et de 160 mg de triméthoprime en association avec 800 mg de sulfaméthoxazole, et de 750 mg de terbinafine en association avec 160 mg de triméthoprime plus 800 mg de sulfaméthoxazole.	
Fluconazole	EC	Augmentation de 52 % de la C <sub>max</sub> et de 69 % de l'ASC de la terbinafine lors d'une étude à répartition aléatoire ouverte croisée comprenant trois périodes (entrecoupées par une période de sevrage de 7 jours) au cours de laquelle 18 hommes et femmes d'âge adulte en bonne santé ont reçu des doses uniques de 750 mg de terbinafine, de 100 mg de fluconazole et de 750 mg de terbinafine en association avec 100 mg de fluconazole. Cette interaction procède probablement de l'inhibition du CYP2C9 et du CYP3A4.	
Kétoconazole	T	Augmentation possible de l'exposition à la terbinafine, en raison de l'inhibition théorique du CYP2C9 et du CYP3A4 (aucune étude n'a été menée).	
Rifampicine	EC	Diminution possible de l'effet ou de la concentration plasmatique de la terbinafine (hausse de la clairance de la terbinafine de 100 %).	
Théophylline	EC	Augmentation de 25 % de la C <sub>max</sub> et de l'ASC de la terbinafine et diminution de 24 % de la clairance orale [sic] de la terbinafine lors d'une étude à répartition aléatoire ouverte croisée comprenant trois périodes au cours de laquelle 18 hommes et femmes d'âge adulte en bonne santé ont reçu des doses orales uniques de 250 mg de terbinafine, de 375 mg de théophylline et de 250 mg de terbinafine en association avec 375 mg de théophylline.	

Zidovudine	EC	Absence de variation de la pharmacocinétique de la terbinafine lors d'une étude à répartition aléatoire ouverte croisée comprenant trois périodes (entrecoupées par une période de sevrage de 7 jours) au cours de laquelle 18 hommes et femmes d'âge adulte en bonne santé ont reçu des doses uniques de 750 mg de terbinafine, de 200 mg de zidovudine et de 750 mg de terbinafine en association avec 200 mg de zidovudine.	
------------	----	--	--

Légende : EC = Essai clinique ; T = Interaction théorique

### Effets de la terbinafine sur d'autres produits médicaux

Tableau 4B – Interactions médicament-médicament potentielles ou établies

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antipyrine ou digoxine	EC	La terbinafine ne perturbe pas la clairance de l'antipyrine ou de la digoxine.	
Composés métabolisés principalement par le CYP2D6 (p. ex. certains produits appartenant aux classes suivantes : antidépresseurs tricycliques [ATC], bêtabloquants, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], antiarythmiques [classes 1A, 1B et 1C] et inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO] de type B	T, EC	Les études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> 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 le CYP2D6, par exemple certains membres des classes de médicaments que sont les antidépresseurs tricycliques (TCA), les bêtabloquants, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la	

		<p>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 <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>). 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.</p>	
Cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole)	EC	<p>Absence de variation de la pharmacocinétique du cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) lors d'une étude à répartition aléatoire ouverte croisée comprenant trois périodes (entrecoupées par une période de sevrage de 7 jours) au cours de laquelle 18 hommes et femmes d'âge adulte en bonne santé ont reçu des doses uniques de 750 mg de terbinafine et de 160 mg de triméthoprime en association avec 800 mg de sulfaméthoxazole, et de 750 mg de terbinafine en association avec 160 mg de triméthoprime plus 800 mg de sulfaméthoxazole.</p>	
Cyclosporine	EC	<p>La terbinafine a augmenté la clairance de la cyclosporine de 15 %.</p>	

Désipramine	EC	La terbinafine a réduit la clairance de la désipramine de 82 %.	
Dextrométhorphan/dextrophan	EC	Après un traitement par la terbinafine à raison de 250 mg 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 dextrophan, son métabolite, chez des sujets en bonne santé, transformant ainsi certains sujets qui étaient des métaboliseurs rapides des substrats du CYP2D6 en métaboliseurs lents.  Bien que l'effet de la terbinafine sur le rapport des concentrations urinaires de dextrométhorphan et de dextrophan, son métabolite, se soit révélé réversible, l'interaction reste possible plusieurs semaines après la fin d'un cycle de traitement par le chlorhydrate de terbinafine.	
Fluconazole	EC	Absence de variation de la pharmacocinétique du fluconazole lors d'une étude à répartition aléatoire ouverte croisée comprenant trois périodes (entrecoupées par une période de sevrage de 7 jours) au cours de laquelle des hommes d'âge adulte en bonne santé ont reçu des doses uniques de 750 mg de	

		terbinafine, de 100 mg de fluconazole et de 750 mg de terbinafine en association avec 100 mg de fluconazole.	
Médicaments métabolisés par le système de cytochromes P <sub>450</sub> (p. ex. terfénaire, triazolam, tolbutamide ou contraceptifs oraux)	C, EC	<p>D'après les résultats d'études réalisées <i>in vitro</i> 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 de cytochromes P<sub>450</sub>, sauf ceux qui sont biotransformés par l'isoforme CYP2D6 (voir ci-dessous).</p> <p>Certains cas d'irrégularités menstruelles ont été signalés chez des patientes prenant des comprimés de terbinafine en concomitance avec des contraceptifs oraux, mais il semble que la fréquence de ces troubles ne soit pas plus élevée que chez les patientes qui prennent uniquement des contraceptifs oraux.</p>	
Théophylline	EC	L'administration d'une dose unique de terbinafine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la théophylline lors d'une étude à répartition aléatoire ouverte croisée comprenant trois périodes au cours de laquelle 18 hommes et femmes	

		<p>d'âge adulte en bonne santé ont reçu des doses orales uniques de 250 mg de terbinafine, de 375 mg de théophylline et de 250 mg de terbinafine en association avec 375 mg de théophylline.</p> <p>L'administration de doses multiples de terbinafine a entraîné une hausse de respectivement 16 % et 24 % de l'ASC et de la demi-vie de la théophylline, et une baisse de 14 % de sa clairance orale [sic] lors d'une étude à répartition aléatoire ouverte croisée comprenant deux périodes au cours de laquelle 12 hommes et femmes d'âge adulte en bonne santé ont reçu des doses orales uniques de 5 mg/kg de théophylline seule (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.</p>	
Zidovudine	EC	<p>La terbinafine a réduit la <math>C_{max}</math> 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, lors d'une étude à répartition aléatoire ouverte croisée comprenant trois périodes (entrecoupées par une période de sevrage de 7 jours) au cours de</p>	

		laquelle 18 hommes et femmes d'âge adulte en bonne santé ont reçu des doses uniques de 750 mg de terbinafine, de 200 mg de zidovudine et de 750 mg de terbinafine en association avec 200 mg de zidovudine.	
--	--	---	--

Légende : C = Étude de cas ; EC = Essai clinique ; T = Interaction théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliments

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

### 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

- 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.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

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. Ce dernier 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  $\alpha$ -déméthylase, une enzyme du cytochrome P<sub>450</sub> sur laquelle la terbinafine n'a aucun effet. Contrairement à de nombreux dérivés azolés, la terbinafine ne se lie pas au cytochrome P<sub>450</sub> dans les tissus stéroïdogènes des mammifères.

### 10.2 Pharmacodynamie

La terbinafine entrave la biosynthèse de l'ergostérol fongique de manière spécifique en inhibant la squalène-époxydase dans la membrane cellulaire fongique, ce qui provoque un déficit en ergostérol, une accumulation intracellulaire de squalène et, finalement, la

destruction des cellules fongiques. La squalène-époxydase n'est pas liée au système cytochrome P<sub>450</sub>.

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

### 10.3 Pharmacocinétique

**Absorption :** Après administration par voie orale, la terbinafine est bien absorbée (plus de 70 %) et la biodisponibilité absolue de la terbinafine contenue dans les comprimés de terbinafine ayant subi le métabolisme de premier passage se chiffre à 50 % environ. Par suite de l'administration d'une seule dose de 250 mg, les comprimés de terbinafine ont produit des concentrations plasmatiques culminant 1,5 heure plus tard à 1,3 mcg/mL en moyenne. 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.

**Métabolisme :** Les comprimés de terbinafine sont principalement excrétés dans l'urine (80 %) et dans les fèces (20 %). Une fois absorbée, la terbinafine est rapidement et largement métabolisée par le foie. Au moins 7 isoenzymes du cytochrome P450 interviennent dans cette biotransformation, les plus actives étant CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 et CYP2C19. 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.

**Élimination :** 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.

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 mcg/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.

**Tableau 5**

<b>Jour</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>16</b>
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	38,2	43,1	39,7	45,1	18,8
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<sup>e</sup> 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 mcg/mL dans le groupe ayant pris le médicament deux fois par jour et 0,15 – 0,35 mcg/mL chez les patients l'ayant pris une fois par jour, n'ont pas augmenté au fil du temps.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Les comprimés doivent être conservés entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

## **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : INN, BAN, USAN : Chlorhydrate de terbinafine Ph. Eur.

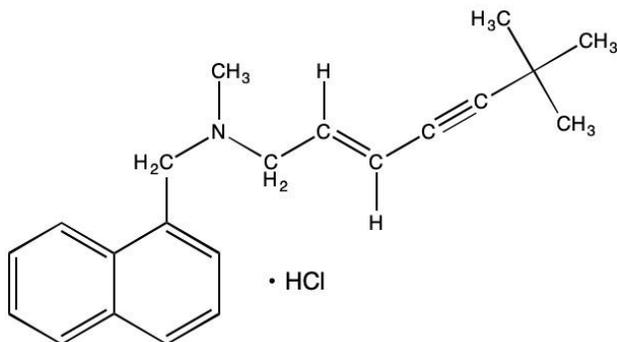
Dénomination systématique : Chlorhydrate de (*E*)-*N*-6,6-diméthyl-2-heptén-4-ynyl]-*N*-méthyl-1-naphtalèneméthanamine

Formule et masse moléculaires :

Terbinafine libre (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N) : 291,40 g/mol

Chlorhydrate de terbinafine (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NCl) : 327,94 g/mol

Formule de structure :



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.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques, par indication

#### Onychomycose

##### Comprimés de terbinafine<sup>†</sup>

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.

**Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques sur la terbinafine dans le traitement de 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 de 125 mg, administrés par voie orale 2 f.p.j., pendant 48 semaines (ongles des orteils) ou 24 semaines (ongles de la main) tout au plus	51 sujets recrutés 43 sujets évaluable	45 (18 – 74)	H : 34 F : 9	Non précisée
		Comprimés de terbinafine : 2 comprimés de 125 mg, 1 f.p.j., pendant 48 semaines (ongles des orteils) ou 24 semaines (ongles de la main) tout au plus	52 sujets recrutés 48 sujets évaluable	45 (18 – 74)	H : 34 F : 14	Non précisée
SF00423	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlé par la griséofulvine	Capsules de terbinafine : Capsules de 250 mg administrées par voie orale 2 f.p.j., pendant 3 à 6 mois	47 sujets recrutés 29 sujets évaluable	44,6 (21 – 76)	H : 24	100 % de sujets de race blanche
		Capsules de griséofulvine : Capsules de 250 mg administrées par voie orale 2 f.p.j. pendant 6 mois tout au plus (la durée normale du traitement est de 12 mois tout au plus)	34 sujets recrutés 22 sujets évaluable	43,5 (20 – 61)	H : 15	100 % de sujets de race blanche

#### Résultats d'étude

**Tableau 7 – Résultats de l'étude SF1501 sur l'onychomycose**

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

**Tableau 8 – Résultats de l'étude SFO0423 sur l'onychomycose**

Critères de jugement primaires	Terbinafine	Agent de comparaison
	Nombre de patients (%)	Nombre de patients (%)
Traitement efficace (résultat négatif de l'examen mycologique et croissance continue ou limitée des ongles) à la fin du traitement, soit à la 24 <sup>e</sup> 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 de l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) à la 24 <sup>e</sup> 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) de 500 mg par jour de chlorhydrate de terbinafine 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

**Tableau 9 – 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 de 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	34 – 40  (18 – 74)	H : 50  F : 11	71 % – 100 %
		Placebo d'aspect identique	77 sujets recrutés  62 sujets évaluable	37 – 42  (18 – 70)	H : 49  F : 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 de 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	37 – 38  (17 – 69)	H : 105  F : 69	85 % – 99 %
		2 capsules de griséofulvine de 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	31 – 34  (17 – 85)	H : 107  F : 63	
Contrôlées par le kétoconazole : SF3006 SFO047	Essai monocentrique ou multicentrique, réalisé à double insu (double placebo), avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlé par le kétoconazole	Capsules de terbinafine de 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	34 – 48  (18 – 80)	H : 40  F : 25	60 % – 92 %
		Capsules de kétoconazole de 200 mg,	71 sujets recrutés  62 sujets	31 – 43  (16 – 70)	H : 40  F : 22	

		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	évaluables			
--	--	---	------------	--	--	--

## Résultats d'étude

**Tableau 10 – Résultats combinés des études contrôlées par placebo ayant porté sur le *Tinea corporis* et le *Tinea cruris* (SF 0041B, 5-OR et SF 0041C)<sup>1</sup>**

Critères de jugement primaires	Terbinafine Nombre (%)	Placebo Nombre (%)
Guérison mycologique (résultats négatifs de l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) au moment de l'examen de suivi	7 – 30 (100 % – 64%)	0 – 4 (0 % – 36%)
Traitement efficace (guérison mycologique et absence de signes ou de symptômes, ou présence de signes ou de symptômes négligeables) au moment de l'examen de suivi	8 – 30 (62 % – 91%)	0 – 4 (0 % – 23%)
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.		

<sup>1</sup> 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.

**Tableau 11 – 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)<sup>1</sup>**

Critères de jugement primaires	Terbinafine Nombre (%)	Agent de comparaison Nombre (%)
Guérison mycologique (résultats négatifs de 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 %)

<sup>1</sup> 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.

**Tableau 12 – 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)<sup>1</sup>**

Critères de jugement primaires	Terbinafine Nombre (%)	Agent de comparaison Nombre (%)
Guérison mycologique (résultats négatifs de l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) au moment de l'examen de suivi	29 – 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 %)

<sup>1</sup> 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

**Tableau 13 – 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,	Comprimés de terbinafine de	Terbinafine Recrutés : 26 Évaluables : 23	37 ans (20 – 64 )	H : 15 F : 8	92 % de sujets de

	avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo	125 mg (ou placebo d'aspect identique), administrés 2 f.p.j. pendant 6 semaines ; suivi de 2 semaines	Placebo Recrutés : 24 Évaluables : 18	40 ans (20 – 68)	H : 13 F : 5	race blanche
SF 0508	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo	2 comprimés de terbinafine de 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 (19 – 72)	H : 20 F : 6	79 % de sujets de race blanche
			Placebo Recrutés : 19 Évaluables : 14	45 ans (20 – 82)	H : 23 F : 4	
SF 0025	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par la griséofulvine	Capsules de terbinafine de 125 mg, administrées 2 f.p.j., pendant 6 semaines ; suivi de 2 semaines	Recrutés : 39 Évaluables : 33	38 ans (18 – 79)	H : 17 F : 16	95 % de sujets de race blanche
		Capsules de griséofulvine de 250 mg, administrées 2 f.p.j., pendant 6 semaines ; suivi de 2 semaines	Recrutés : 37 Évaluables : 33	35 ans (14 – 59)	H : 18 F : 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 (22 – 63)	H : 11 F : 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 (20 – 49)	H : 9 F : 3	

## Résultats d'étude

**Tableau 14 – Résultats des études contrôlées par placebo et ayant porté sur le *Tinea pedis* (39-40OR et SF0508)**

Critères de jugement primaires	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 <sup>†</sup>	12/14 (86 %)	1/14 (7 %)
Traitement efficace (analyses mycologiques négatives et présence de signes ou de symptômes négligeable) au moment de l'examen		
Étude 39-40OR*	15/23 (65 %)	0/18 (0 %)
Étude SF0508 <sup>†</sup>	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.

<sup>†</sup>  $p < 0,001$ , 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.

**Tableau 15 – Résultats des études ayant porté sur le *Tinea pedis* et réalisées avec la griséofulvine comme agent de comparaison (SF 0025 et 20-OR)**

Critères de jugement primaires	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 <sup>†</sup>	32/33 (97 %)	26/33 (79 %)
Étude 20-OR <sup>†</sup>	14/16 (88 %)	5/11 (45 %)

\* Signification statistique non précisée

<sup>†</sup>  $p = 0,054$ , 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.

<sup>†</sup> Les comprimés **TEVA-TERBINAFINE** de 125 mg ne sont actuellement pas offerts sur le marché canadien.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de terbinafine de 250 mg — TEVA-TERBINAFINE (Teva Canada Limitée) et <sup>Pr</sup>LAMISIL® (Novartis Pharma Canada Inc.) —, mesurés dans une étude de biodisponibilité comparative croisée à double permutation au cours de laquelle des adultes de sexe masculin en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique des composés en conditions de jeûne. Le tableau ci-dessous présente les données de biodisponibilité comparative obtenues chez les 24 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Terbinafine (1 x 250 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
AUC <sub>0-72</sub> (mcg·h/mL)	3,33 3,87 (60,62)	3,36 3,83 (52,97)	99,2	91,3 – 107,7
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	0,75 0,82 (47,08)	0,76 0,83 (45,47)	98,5	88,2 – 110,0
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,85 (35,08)	1,74 (43,74)		

<sup>1</sup> Comprimés TEVA-TERBINAFINE (terbinafine sous forme de chlorhydrate de terbinafine) de 250 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>2</sup> Comprimés <sup>Pr</sup>LAMISIL® (terbinafine sous forme de chlorhydrate de terbinafine) de 250 mg (Novartis Pharma Canada Inc.).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

En raison de la longue demi-vie d'élimination de la terbinafine, les données de cette étude n'ont pas permis de calculer les paramètres ASC<sub>i</sub> et t<sub>x</sub> avec précision.

## 15 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 *Sporothrix 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 mcg/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<sub>50</sub> = 0,195 mcg/mL).

**Tableau 16 – Sommaire des résultats publiés sur l'activité *in vitro* de la terbinafine contre les champignons pathogènes et opportunistes**

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

<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
<b>V. Dematium</b>	
Complexe phaeochyphomycose*	<0,06 – 0,5
Complexe chromoblastomycose**	0,06 – 2,0

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

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

- Toxicité aiguë

**Tableau 17 – Toxicité aiguë**

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub>
Souris	M, F	Orale	> 4 g/kg
	M, F	i.v.	393 mg/kg
	M, F	Solution à 1 %, orale	> 250 mg/kg
Rat	M, F	Orale	> 4 g/kg
	M, F	i.v.	213 mg/kg
	M, F	Crème à 1 %, orale	25 mg/kg (aucun décès)
	M, F	Solution à 1 %, orale	> 200 mg/kg
Lapins	M, F	Topique (suspension)	> 1,5 g/kg

- Toxicité à long terme

**Tableau 18 – Toxicité à long terme**

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE (mg/kg)	OBSERVATIONS
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 centrolobulaires s'est accru. À l'arrêt du traitement, on a observé des signes histologiques de guérison dans le foie, mais pas dans les reins.
	52 semaines	Orale	M : 6,9, 20, 68 F : 9,3,28,95	↑ réversible du poids des reins chez les mâles recevant des doses moyennes ou élevées et du poids du foie chez les rates traitées par des doses élevées. Aucun changement histopathologique organique ou tissulaire ni signe de tumorigenèse médicamenteuse. Aucune prolifération du réticulum endoplasmique lisse ni des peroxysomes. Le seuil d'innocuité est de 68 mg/kg chez le mâle et de 95 mg/kg chez la femelle.
RAT prépubertaire 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 <sup>e</sup> à leur 70 <sup>e</sup> 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.

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE (mg/kg)	OBSERVATIONS
LAPIN	4 semaines	Topique (crème à 2 %)	10, 20, 40	Réaction modérée (érythème) au point d'application.
	4 semaines	Topique (solution à 2 %)	0, 5, 15, 30	Érythème, œdème et papules au point d'application dans tous les groupes, placebo compris.
	26 semaines	Topique (crème à 1 % et à 2 %)	10, 20, 40	Érythème et œdème légers dans tous les groupes, placebo compris.

**Tableau 19 – Carcinogénicité**

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE (mg/kg)	OBSERVATIONS
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.

### Mutagénicité

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

**Génotoxicité** : Études additionnelles

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

**Tableau 20 – Étude de toxicité orale (altérations hépatiques) d'une durée de 4 semaines chez le rat**

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE (mg/kg)
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.		
BIOCHIMIE CLINIQUE	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 <sub>450</sub> (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 <sub>450</sub> ; 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 centrolobulaire (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

**Tableau 21 – Effets d'un traitement de 13 semaines sur certains paramètres toxicologiques chez le rat**

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE (mg/kg)	OBSERVATIONS

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

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

**Tableau 22 – Étude de toxicité orale d'une durée de 4 semaines chez la souris**

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE (mg/kg)	OBSERVATIONS
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 <sub>450</sub> 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-O-dééthylase. Le marqueur peroxysomial, la palmitoyl-CoA-époxydase, s'est légèrement accru dans tous les groupes (chez les deux sexes) ; on n'a noté aucune modification de la taille ni du nombre des peroxysomes. Il semblait y avoir un lien entre l'intensité de la stimulation de certains systèmes enzymatiques importants du foie et l'hypertrophie centrolobulaire 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

**Tableau 23 – Étude préliminaire de toxicité chez le singe**

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE (mg/kg)	OBSERVATIONS
SINGE	28 semaines	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

**Tableau 24 – Étude de toxicité orale d'une durée de 32 semaines chez le singe**

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE (mg/kg)	OBSERVATIONS
SINGE	32 semaines	Orale	0, 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).

**Tableau 25 – Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE (mg/kg)	OBSERVATIONS
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 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour après 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 15 <sup>e</sup> jour après l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> 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	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

	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour après l'accouplement			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 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour après 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.

### **Activité tumorigène sur le foie du rat**

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

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

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

### **Mutagénicité - Épreuve sur *Salmonella typhimurium***

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

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

Monographie de LAMISIL (comprimés de 250 mg, crème à 1 % (10 mg/g), solution à 1 % (10 mg/g) en vaporisateur), Numéro de contrôle de la présentation : 261997, Novartis Pharma Canada Inc., 15 août 2022.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE**

### **PrTEVA-TERBINAFINE**

#### **Comprimés de terbinafine**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-TERBINAFINE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-TERBINAFINE**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

Les comprimés TERBINAFINE ne doivent pas être utilisés par les personnes ayant une maladie chronique préexistante ou évolutive du foie. Une insuffisance hépatique grave et mettant en danger la vie du patient, ayant dans certains cas entraîné la mort ou nécessité une greffe de foie, a été signalée chez des patients qui étaient atteints ou non d'une maladie chronique préexistante ou évolutive du foie et qui prenaient des comprimés de terbinafine.

Cessez de prendre les comprimés TEVA-TERBINAFINE et consultez votre professionnel de la santé immédiatement si vous faites une jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux). Voir plus loin le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**.

Il se peut que votre professionnel de la santé vous fasse passer des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre TEVA-TERBINAFINE et durant votre traitement par ce médicament.

#### **À quoi TEVA-TERBINAFINE sert-il ?**

TEVA-TERBINAFINE sert à traiter les infections fongiques de la peau ainsi que celles des ongles d'orteils et de la main.

Les comprimés TEVA-TERBINAFINE sont utilisés pour le traitement d'infections fongiques des ongles (orteils et doigts) et peuvent être employés pour traiter certaines infections fongiques de la peau qui ne répondent pas à un traitement topique.

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

#### **Comment TEVA-TERBINAFINE agit-il ?**

TEVA-TERBINAFINE contrecarre 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.

### **Quels sont les ingrédients de TEVA-TERBINAFINE ?**

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de terbinafine

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

### **TEVA-TERBINAFINE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés de 250 mg

### **Vous ne devez pas prendre TEVA-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 **Quels sont les ingrédients de TEVA-TERBINAFINE ?**). Si vous croyez y être allergique, demandez conseil à votre professionnel de la santé.
- vous avez une maladie du foie, chronique ou évolutive.

### **Avant de prendre TEVA-TERBINAFINE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :**

- souffrez ou avez déjà souffert d'alcoolisme, d'une maladie touchant le foie ou les reins, de réactions cutanées graves ou d'une maladie du sang telle que l'anémie ;
- avez ou avez déjà eu des problèmes au foie, auquel cas il se peut que votre professionnel de la santé vous fasse subir des analyses sanguines avant et pendant le traitement par les comprimés TEVA-TERBINAFINE, cela afin d'évaluer le fonctionnement de votre foie ;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir durant votre traitement par TEVA-TERBINAFINE ;
- allaitez ou avez l'intention de le faire, car le chlorhydrate de terbinafine passe dans le lait maternel lorsqu'il est administré par voie orale.

### **Autres mises en garde pertinentes**

Si l'un ou l'autre des symptômes suivants se produit pendant votre traitement par TEVA-TERBINAFINE, consultez immédiatement votre professionnel de la santé.

- 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 boursouflures 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).

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

- Si vous prenez des contraceptifs oraux (c.-à-d. la pilule) ou en avez pris récemment, mentionnez-le à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-TERBINAFINE :**

- 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, antiarythmiques 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. bêtabloquants comme le métoprolol).
- Théophylline, médicament employé pour soulager les bronchospasmes liés à l'asthme.
- Certains médicaments contre la toux (p. ex. le dextrométhorphan).
- Cyclosporine, médicament qui agit sur le système immunitaire (administré entre autres pour prévenir le rejet d'organes greffés).
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), herbe médicinale utilisée pour le traitement de la dépression.

### **Utilisation de TEVA-TERBINAFINE**

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 que 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 habituelle**

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

Adulte : 250 mg, 1 fois par jour.

- Prenez TEVA-TERBINAFINE à la même heure tous les jours, afin d'éviter de l'oublier.
- Vous pouvez prendre les comprimés TEVA-TERBINAFINE à jeun ou après un repas.
- La dose demeure la même pour les patients âgés de 65 ans ou plus.

### Surdosage

Les symptômes de surdosage comprennent des maux de tête, des nausées, des maux d'estomac et des étourdissements.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-TERBINAFINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### 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 (4 heures ou moins). 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 par votre professionnel de la santé.

### Effets secondaires possibles de TEVA-TERBINAFINE

**Les effets secondaires suivants ont été signalés chez des patients traités par les comprimés TEVA-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*) : Résultats anormaux lors de l'exploration 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, éruptions rappelant le psoriasis (plaques de couleur argentée), aggravation du psoriasis, éruption cutanée avec exfoliation (peau qui pèle) et perte de cheveux et de poils.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/Effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>RARE</b>			
<b>Problèmes de foie</b> : Problèmes 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)			✓
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Anomalies du sang</b> : Mal de gorge, fièvre, ulcères buccaux, saignements inhabituels ou bleus anormaux, infections fréquentes			✓

<b>Réactions allergiques (réaction anaphylactique ou évoquant la maladie du sérum) ou infections graves</b> : Difficulté à respirer, étourdissements, enflure touchant principalement le visage et la gorge, bouffées vasomotrices, crampes abdominales et perte de connaissance ou symptômes tels que douleur articulaire, raideur, éruption cutanée, fièvre ou enflure des ganglions lymphatiques			✓
<b>Réactions cutanées</b> : Éruption cutanée, érythème, formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation (peau qui pèle)			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Inflammation des vaisseaux sanguins (angéite)</b> : Éruption cutanée, fièvre ou apparition de taches violacées à rouges sous la peau			✓
<b>Inflammation du pancréas (pancréatite)</b> : Douleur intense dans la partie supérieure de l'estomac, irradiant dans le dos.			✓
<b>Dégradation des muscles (rhabdomyolyse)</b> : Crampes et douleurs musculaires intenses, urines foncées (couleur thé), fatigue inhabituelle			✓
<b>Troubles du système immunitaire (lupus)</b> : Éruption cutanée faciale, enflure ou douleur articulaire, troubles musculaires, fatigue, fièvre			✓
Troubles de l'odorat, du goût, de la vue ou de l'ouïe ou symptômes de dépression			✓

D'autres effets secondaires ne figurant pas dans cette liste pourraient survenir lors de la prise de TEVA-TERBINAFINE. Si vous éprouvez un effet secondaire qui n'y s'y trouve pas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation**

- Conservez ce médicament à une température allant de 15 °C à 30 °C.
- Gardez les comprimés à l'abri de la lumière.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-TERBINAFINE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée.

Dernière révision : 20 décembre 2024