

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TERBINAFINE BAILLEUL 250 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Terbinafine 250,00 mg
sous forme de chlorhydrate de terbinafine 281,25 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Onychomycoses,
- Dermatophyties cutanées (notamment dermatophytie de la peau glabre, kératodermie palmo-plantaire, intertrigo interdigito-plantaire),
- Candidoses cutanées,

Lorsque ces 2 dernières infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.

La terbinafine administrée per os est inefficace dans le *Pityriasis versicolor* (aussi connu comme le *Tinea versicolor*) et les candidoses vaginales.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Un comprimé par jour.

Mode d'administration

Les comprimés sont à prendre par voie orale avec de l'eau, de préférence au cours du repas, et à la même heure chaque jour.

Durée du traitement

La durée du traitement dépend de l'indication et de la sévérité de l'infection. Les durées de traitement habituelles sont les suivantes :

- Intertrigos des orteils (de type interdigital, plantaire/mocassin) : 2 - 6 semaines.
- Dermatophyties de la peau glabre, candidoses cutanées ou intertrigos génitaux ou cruraux : 2 - 4 semaines.
- Onychomycoses : la durée du traitement est généralement comprise entre 6 semaines et 3 mois. Un traitement de 6 semaines pour les onychomycoses des ongles des mains est généralement suffisant. En ce qui concerne les onychomycoses des ongles des pieds, un traitement de 12 semaines est généralement suffisant, même si certains patients avec une croissance des ongles lente peuvent nécessiter un traitement plus long (6 mois ou plus). La disparition complète des signes cliniques peut se produire que plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Cela correspond au temps nécessaire à la croissance d'un ongle sain.

Populations spéciales

Patients âgés

Aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin de posologies différentes de celles requises chez les patients plus jeunes. La possibilité d'une altération de la fonction hépatique ou rénale doit être envisagée dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active (voir rubriques 4.3 et 4.4). Chez les patients présentant une maladie hépatique pré-existante légère ou grave, l'élimination de la terbinafine peut être réduite (voir rubrique 5.2 ; voir également rubriques 4.3 et 4.4 concernant les patients insuffisants hépatiques).

Insuffisance rénale

Chez les patients avec une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine < 50 mL/min ou créatininémie > 300 micromoles/L), l'utilisation de la terbinafine n'est pas recommandée car elle n'a pas été étudiée de manière adéquate (voir rubrique 4.3 et 4.4).

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie hépatique chronique ou active (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en dessous de 30 mL/min).

Ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en gardes spéciales

Avant d'initier un traitement par la terbinafine, il convient d'informer le patient de la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement et de consulter le plus rapidement possible un médecin ou un service d'urgences en cas de survenue de signes ou de symptômes persistants et sans cause apparente tels que : nausées, diminution de l'appétit, fatigue, vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, fièvre, angine ou autre infection, atteinte cutanée rapidement extensive, disséminée ou touchant les muqueuses, prurit, asthénie importante, ictère, urines foncées ou selles décolorées.

Fonction hépatique

La terbinafine est contre-indiquée chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active.

Avant d'instaurer un traitement par la terbinafine, il convient de réaliser un bilan hépatique puisqu'une atteinte hépatique peut survenir chez des patients avec ou sans maladie hépatique pré-existante. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer régulièrement des bilans hépatiques (après 4 à 6 semaines de traitement).

Le traitement par la terbinafine orale doit être arrêté et un contrôle de la fonction hépatique doit être immédiatement réalisé chez les patients présentant l'un des symptômes suivants : nausées, diminution de l'appétit, fatigue, vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, ictère, urines foncées ou selles décolorées.

Le traitement par la terbinafine doit être immédiatement arrêté en cas d'augmentation des enzymes hépatiques.

De rares cas d'insuffisances hépatiques graves ont été rapportés chez des patients traités par la terbinafine, certains ayant pu conduire à une transplantation hépatique ou un décès. Dans la majorité de ces cas, les patients présentaient des affections sous-jacentes graves (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Effets dermatologiques

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique généralisée (voir rubrique 4.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration.

Des cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés chez les patients traités par la terbinafine telles que :

- Fréquence rare : syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique
- Fréquence indéterminée : éruption cutanée d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS syndrome).

Lupus érythémateux ou psoriasis préexistant

La terbinafine doit être prescrite avec précaution chez les patients ayant un psoriasis ou un lupus érythémateux pré-existant car de très rares cas de lupus érythémateux ont été rapportés chez les patients traités par la terbinafine. De plus, des cas d'exacerbation de psoriasis et de lupus érythémateux cutanés et systémiques ont été rapportés depuis la commercialisation de la terbinafine.

Effets hématologiques

De très rares cas de troubles hématologiques (neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, pancytopénie) ont été rapportés chez les patients traités par la terbinafine. Le bilan étiologique d'un trouble hématologique survenant chez les patients traités par la terbinafine doit être réalisé et une modification du traitement, y compris un arrêt du traitement, doit être envisagée.

Altération de la fonction rénale

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine <50 mL/min ou créatininémie >300 micromoles/L), l'utilisation de la terbinafine n'est pas recommandée car elle n'a pas été étudiée de manière adéquate (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Enfants

En l'absence d'études spécifiques, l'utilisation de la terbinafine par voie orale n'est pas recommandée.

Précautions d'emploi

Dans de rares cas, ce médicament peut provoquer une altération ou perte réversible du goût ; le traitement par la terbinafine est déconseillé chez les personnes utilisant leurs facultés gustatives à des fins professionnelles (voir rubrique 4.8).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La clairance de la terbinafine peut être augmentée sous l'action de médicaments qui induisent le métabolisme, et peut-être diminuée sous l'action de molécules qui inhibent le cytochrome P450. Si l'administration concomitante de tels médicaments est nécessaire, la posologie de la terbinafine doit être adaptée en conséquence.

D'après les résultats issus d'études réalisées *in vitro* et chez des volontaires sains, la terbinafine a un impact négligeable sur la clairance de la plupart des médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, comme la terfénaire, le tolbutamide, le triazolam ou les contraceptifs oraux, à l'exception de ceux qui sont métabolisés par le CYP2D6 (voir ci-dessous).

Associations déconseillées

+ Atomoxétine

Risque d'augmentation des effets indésirables de l'atomoxétine, par diminution importante de son métabolisme hépatique.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'atomoxétine pendant le traitement par l'inhibiteur et après son arrêt.

+ Méquitazine

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.

+ Tamoxifène

Risque de baisse de l'efficacité du tamoxifène, par inhibition de la formation de son métabolite actif par la terbinafine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Ciclosporine

Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine. La terbinafine augmente de 15 % la clairance de la ciclosporine.

Contrôle des concentrations sanguines de ciclosporine et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par terbinafine et après son arrêt.

+ Flécaïnide

Risque d'augmentation des effets indésirables du flécaïnide, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par la terbinafine.

+ Métoprolol

Chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la terbinafine.

+ Propafénone

Risque d'augmentation des effets indésirables de la propafénone, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la propafénone pendant le traitement par la terbinafine.

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. La rifampicine augmente de 100 % la clairance de la terbinafine.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la terbinafine pendant le traitement par la rifampicine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la terbinafine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce produit pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la mère nécessite un traitement par terbinafine par voie orale et si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus.

Allaitement

La terbinafine est excrétée dans le lait maternel et l'utilisation de ce produit est déconseillée pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études sur la fertilité chez l'animal suggèrent l'absence d'effet indésirable de la terbinafine orale.

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

Aucune étude sur les effets du traitement par terbinafine sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été menée.

Les patients qui ressentent des sensations vertigineuses doivent éviter de conduire des véhicules ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

10% des patients ayant participé aux études cliniques ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (5%).

Les effets indésirables, rapportés avec TERBINAFINE BAILLEUL, soit au cours des essais cliniques, soit après la commercialisation du médicament (notification spontanée ou littérature), sont présentés dans le Tableau 1 par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquente ($\geq 1/10$), fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques ou après commercialisation de TERBINAFINE BAILLEUL

Infections et infestations	
Très rare :	éruption pustuleuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent :	anémie
Très rare :	neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, pancytopenie
Affections du système immunitaire	
Très rare :	réaction anaphylactique, angioœdème, lupus érythémateux cutané et systémique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	appétit diminué
Affections psychiatriques	
Fréquent :	dépression
Peu fréquent :	anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	céphalée
Fréquent :	dysgueusie*, agueusie*, sensation vertigineuse
Peu fréquent :	paresthésie, hypoesthésie
Fréquence	anosmie
indéterminée :	
Affections oculaires	
Fréquent :	Vision trouble, déficience visuelle
	Diminution de l'acuité visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	acouphènes
Fréquence	Hypoacousie, altération de l'audition
indéterminée :	
Affections vasculaires	
Fréquence	vascularite
indéterminée :	
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	distension abdominale, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, diarrhée
Fréquence	pancréatite
indéterminée :	
Affections hépatobiliaires	
Rare :	insuffisance hépatique dont certains cas ont exceptionnellement conduit à la transplantation hépatique ou au décès, hépatite, ictère, cholestase, augmentation des taux d'enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	rash, urticaire
Peu fréquent :	réactions de photosensibilité, photodermatose, réaction allergique de photosensibilité, lucite polymorphe
Très rare :	syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), érythème polymorphe, toxidermie, dermatite exfoliatrice ou bulleuse, éruption vésiculaire, éruption psoriasiforme ou exacerbation de psoriasis, alopecie

Fréquence indéterminée :	Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	arthralgie, myalgie
Fréquence indéterminée :	Rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	fatigue
Peu fréquent :	fièvre
Fréquence indéterminée :	Syndrome grippal
Investigations	
Peu fréquent :	perte de poids**
Fréquence indéterminée :	Créatine phosphokinase augmentée

* Hypoguesie, voire aguesie, qui disparaît généralement dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Des cas isolés d'hypoguesie prolongée ont été rapportés.

** Perte de poids secondaire à une hypoguesie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Quelques cas de surdosage (jusqu'à 5 g) ont été rapportés, entraînant des céphalées, des nausées, des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen et des sensations vertigineuses.

Le traitement recommandé du surdosage consiste en une élimination du produit principalement par une administration éventuelle de charbon actif, et un traitement symptomatique si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antifongique à usage systémique, code ATC : D01BA02.

Mécanisme d'action

La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamines.

La terbinafine est active sur les dermatophytes (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), sur les levures (*Candida*, *Malassezia*), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes. Elle empêche la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon, par inhibition spécifique de la squalène époxydase.

L'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide.

La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres médicaments (l'enzyme squalène époxydase n'étant pas lié au système cytochrome P450).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La présence de nourriture affecte modérément la biodisponibilité de la terbinafine (ASC augmentée de moins de 20%) ce qui ne nécessite aucune adaptation de posologie.

Absorption

La terbinafine administrée par voie orale est bien absorbée (>70%).

Après administration unique d'un comprimé dosé à 250 mg, le pic plasmatique moyen (1,3 microgrammes/mL) est atteint dans les 90 minutes suivant la prise. A l'état d'équilibre (70% de l'état d'équilibre est atteint en 28 jours), ce pic de concentration augmente d'environ 25%, et l'ASC

plasmatique progresse d'un facteur 2,3 par comparaison à une dose unique. Dans ces conditions, on peut estimer la demi-vie d'accumulation ou demi-vie effective à environ 30 heures.

Distribution

La terbinafine est fortement liée aux protéines plasmatiques (99%), de manière non saturable. Elle diffuse à travers le derme et s'accumule dans le *stratum corneum*. Elle pénètre également dans le sébum et atteint des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux. La terbinafine est aussi présente dans l'ongle dès les premières semaines de traitement.

Biotransformation

La terbinafine est métabolisée rapidement et en quantité importante par au moins 7 isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) dont principalement les CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 et CYP2C19. Les métabolites formés ne possèdent pas d'activité antifongique. Leur excrétion est principalement urinaire.

Biodisponibilité

La biodisponibilité absolue de la terbinafine des comprimés de TERBINAFINE BAILLEUL sous l'effet du premier passage hépatique est d'environ 40%.

Élimination

L'excrétion est majoritairement urinaire (70%), obéissant à un processus pluri-exponentiel qui se caractérise par une demi-vie terminale d'élimination plasmatique de l'ordre de 400 heures.

Populations spéciales

L'âge ne semble pas modifier de manière importante la pharmacocinétique de la terbinafine.

Chez le patient insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 50 mL/min) ou chez le patient présentant une maladie hépatique préexistante, on peut observer une baisse d'environ 50% de la clairance de la terbinafine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité à long terme (jusqu'à 1 an) conduites chez le rat et le chien n'ont révélé aucun effet toxique manifeste dans l'une ou l'autre espèce jusqu'à des doses orales d'environ 100 mg/kg par jour. A des doses orales fortes, le foie a été identifié comme un organe cible possible, ainsi que les reins.

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

Au cours des études menées chez le singe à forte dose, des troubles de la réfraction de la rétine ont été observés à des doses plus fortes (dose sans effet toxique 50 mg/kg). Ces troubles ont été associés à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire ; ils ont disparu après la fin de l'administration du médicament. Ils n'ont été associés à aucune altération histologique.

Une série standard d'études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* n'a révélé aucun signe de potentiel mutagène ou carcinogène.

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou d'autres paramètres de la reproduction n'a été observé dans les études conduites chez le rat ou le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carboxyméthylamidon sodique (type A), hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 ou 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.

10-12 AVENUE PASTEUR

2310 LUXEMBOURG

LUXEMBOURG

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

- 34009 385 483 7 2 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 385 484 3 3 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

22/04/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

20/09/2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.