

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TERBINAFINE BIOGARAN 250 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Terbinafine	250 mg
Sous forme de chlohydrate de terbinafine.....	281,25 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Le comprimé peut être divisé 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 sécables 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 préexistante 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 rubriques 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 garde 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 préexistante. 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 préexistant 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, pancytopenie) 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).

Population pédiatrique

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

Précautions d'emploi

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).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 terfénadine, le tolbutamide, le triazolam ou les contraceptifs oraux, à l'exception de ceux qui sont métabolisés par le CYP2D6 (voir ci-dessous).

Associations contre-indiquées

+ Tétrabénazine

Augmentation, possiblement très importante, de l'exposition des métabolites actifs de la tétrabénazine.

Associations déconseillées

+ Codéine

Risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par la terbinafine.

+ Méquitazine

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la terbinafine.

+ Tamoxifène

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

+ Tramadol

Risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme 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 de la flécaïnide, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la 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

Il n'existe pas d'études cliniques adéquates ou bien contrôlées menées avec la terbinafine chez la femme enceinte. Les résultats d'une étude de cohorte observationnelle, basée sur l'utilisation de registres et portant sur 891 grossesses exposées, ne montrent pas d'augmentation du risque de malformations majeures ou d'avortements spontanés chez les femmes exposées à la terbinafine par voie orale pendant la grossesse par rapport aux femmes non exposées.

Les études chez l'animal n'indiquent pas de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de terbinafine peut être envisagée pendant la grossesse s'il est considéré qu'une prise en charge médicamenteuse soit nécessaire.

Allaitement

Chez l'Homme, la terbinafine est excrétée dans le lait maternel. Le rapport maximal des concentrations de terbinafine entre le lait et le plasma est de 7:1, et la quantité maximale de terbinafine ingérée par le nourrisson est estimée à 16 % de la dose administrée à la mère allaitante. La concentration maximale de terbinafine dans le lait maternel est observée dans les 6 heures suivant l'administration, la concentration de terbinafine diminue ensuite d'environ 70 % dans les 6 à 12 heures après l'administration. Il n'existe pas de données sur les effets de la terbinafine chez le nourrisson allaité ou sur la production de lait, et un risque ne peut être exclu. Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement maternel ou de s'abstenir de suivre le traitement par terbinafine en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Chez l'Homme, aucune information pertinente sur la fertilité ou sur la capacité générale de reproduction n'a été observée. Les études de fertilité chez les rats n'ont révélé aucun effet néfaste sur la fertilité ou la performance reproductive (voir rubrique 5.3).

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 la terbinafine, 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 fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, < 1/10), peu fréquent (? 1/1000, < 1/100), rare (? 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), 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 la terbinafine.

Infections et infestations	
Très rare :	éruption pustuleuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent :	anémie
Très rare :	neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare :	réaction anaphylactique, angioedème, lupus érythémateux cutané et systémique
Fréquence indéterminée :	réaction de type maladie sérique
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 indéterminée :	anosmie y compris anosmie permanente, hyposmie
Affections oculaires	
Fréquent :	vision trouble, déficience visuelle, diminution de l'acuité visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	acouphènes
Fréquence indéterminée :	hypoacousie, altération de l'audition
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée :	vascularite
Affections gastro?intestinales	
Très fréquent :	distension abdominale, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, diarrhée
Fréquence indéterminée :	pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare :	insuffisance hépatique dont certains cas ont exceptionnellement conduit à la trans au décès, hépatite, ictère, cholestase, augmentation des taux d'enzymes hépatiq
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	rash, urticaire
Peu fréquent :	réactions de photosensibilité, photodermatose, réaction allergique de photosensibil
Très rare :	syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), exanthématique aiguë généralisée (PEAG), érythème polymorphe, toxidermie, dermatite bulleuse, éruption vésiculaire, éruption psoriasiforme ou exacerbation de psoriasis
Fréquence indéterminée :	syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie 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. Les cas 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 : <https://signalement.social-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 allylamine. 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 BIOGARAN 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

Toxicité à doses répétées

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/jour. A des doses orales fortes, le foie a été identifié comme un organe cible possible, ainsi que les reins.

Au cours d'une étude à doses répétées de 32 semaines menée chez le singe à forte dose, des troubles de la réfraction de la rétine ont été observés aux doses les plus fortes (dose sans effet toxique 50 mg/kg/jour). 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. Lors d'études d'une durée de 4 semaines, l'administration de terbinafine par voie intraveineuse a entraîné des troubles du système nerveux central, notamment hypoactivité, ataxie et convulsions chez le rat (> 30 mg/kg/jour) et chez le

singe (75 mg/kg/jour).

Mutagénicité et carcinogénicité

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

Une étude de carcinogénicité orale conduite pendant deux ans chez la souris n'a révélé aucune manifestation néoplasique ou autre anomalie susceptible d'être attribuée au traitement jusqu'à des doses allant jusqu'à 130 (mâles) et 156 (femelles) mg/kg/jour. Une étude de cancérogénicité menée pendant deux ans chez des rats n'a révélé une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques observées chez les mâles à la dose la plus élevée de 69 mg/kg/jour.

Les altérations observées peuvent être associées à une prolifération de peroxyosomes 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.

Toxicité sur la reproduction

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

Cellulose microcristalline, hypromellose (E464), carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 84 ou 90 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 MARCHE

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

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

- 34009 374 988 5 2 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 374 989 1 3 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 568 998 6 9 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 568 999 2 0 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.