MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]pms-TERBINAFINE

Comprimés de terbinafine

Comprimés, 250 mg, sous forme de chlorhydrate de terbinafine, par voie orale

USP

Antifongique Code ATC : D01AE15

PHARMASCIENCE INC.
6111 Avenue Royalmount,
Bureau 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de l'autorisation initiale :
26 avril 2007

Date de révision :
8 avril 2025

N° de contrôle de la présentation : 291540

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de l'autorisation

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 6

4.5 Dose omise 6

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 10

7.1.1 Femmes enceintes 10

7.1.2 Femmes qui allaitent 10

7.1.3 Enfants 10

7.1.4 Personnes âgées 10

8 EFFETS INDÉSIRABLES 11

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques 11

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 13

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 15
9.4 Interactions médicament-médicament 15
9.5 Interactions médicament-aliment 20
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 20
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 20
10.1 Mode d'action 20
10.2 Pharmacodynamie 21
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 23
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 23
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 24
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 24
14 ÉTUDES CLINIQUES 25
14.1 Études cliniques par indication 25
14.3 Études comparatives de biodisponibilité 34
SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ 34
15 MICROBIOLOGIE 35
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 37
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-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 pms-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.
- peut être envisagé pour le traitement des dermatophyties graves (tinea corporis, tinea cruris et tinea pedis) qui sont rebelles au traitement topique.

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : *Santé Canada ne dispose d'aucune donnée ; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.*

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir 7.1.4 Personnes âgées)

2 CONTRE-INDICATIONS

- pms-TERBINAFINE est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la terbinafine ou à un des excipients, ou à un des composants du contenant. Voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- pms-TERBINAFINE est contre-indiqué chez les patients atteints 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

- **FONCTION HÉPATIQUE :** pms-TERBINAFINE est contre-indiqué 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 pms-TERBINAFINE. On doit interrompre le traitement par pms-TERBINAFINE si des signes biochimiques ou cliniques d'affection hépatique se manifestent. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Populations particulières

- **Insuffisance hépatique :** L'emploi de pms-TERBINAFINE est contre-indiqué chez les patients atteints d'une 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 Posologie 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** Tinea pedis (types interdigital, plantaire et mocassin)	De 2 à 6 semaines
Tinea corporis, tinea cruris	De 2 à 4 semaines

* Chez les patients qui présentent une infection des ongles de la main ou des orteils (sauf le gros orteil) ou chez les jeunes patients, un traitement de moins de trois mois peut être

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

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

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 omise

Si le patient oublie une dose de pms-TERBINAFINE, il faut lui conseiller de prendre cette dose dès qu'il constate son oubli, à moins que l'heure de la dose suivante soit très proche (moins de 4 heures). Dans ce cas, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée ; il doit plutôt continuer de prendre son médicament suivant son horaire habituel. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser celle qui a été oubliée.

5 SURDOSAGE

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

TABLEAU 2 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage.

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimé, 250 mg	Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose et stéarate de magnésium.

pms-TERBINAFINE: Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, non enrobé, portant l'inscription d'un logo « P » sur un côté et une barrette de rupture médiane de l'autre. Disponible en bouteille de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Cancérogenèse et mutagenèse

Dans une étude sur la carcinogenèse 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 de véhicules et utilisation de machines

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

Endocrinien/métabolisme

Des études in vitro et in vivo ont révélé que la terbinafine inhibe la biotransformation assurée par l'isoenzyme CYP2D6. Par conséquent, il convient de surveiller les patients qui reçoivent également un médicament essentiellement biotransformé par cette enzyme ; par exemple, certains produits appartenant aux classes suivantes : antidépresseurs tricycliques, β-bloquants, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), antiarythmiques des classes 1A, 1B et 1C, inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B ; si le médicament en question est doté d'un intervalle thérapeutique étroit. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Hématologique

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 le pms-TERBINAFINE.

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'emploi de pms-TERBINAFINE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hépatopathie chronique ou évolutive. Avant de prescrire le pms-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 pms-TERBINAFINE sur-le-champ. On doit aviser les patients à qui l'on prescrit pms-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 de cesser de prendre pms-TERBINAFINE par voie orale et de se soumettre sur-le-champ à une évaluation de leur fonction hépatique. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire ; 8 EFFETS INDÉSIRABLES.

Immunitaire
Des baisses passagères du nombre absolu de lymphocytes ont été observées au cours d'essais cliniques contrôlés. La portée clinique de cette observation est inconnue. Toutefois, en présence d'immunodéficience connue ou soupçonnée, les médecins doivent envisager de surveiller l'hémogramme des sujets qui suivent un traitement par pms-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 la terbinafine. On doit mettre un terme au traitement par pms-TERBINAFINE chez les patients présentant des signes et des symptômes évoquant le lupus érythémateux.

Surveillance et tests 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 le pms-TERBINAFINE.

Neurologique
Perturbations sensorielles :
Des perturbations des sens de la vue, de l'audition et du toucher ont été rapportées. Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES. En cas de trouble visuel ou auditif, il faut cesser la prise de pms-TERBINAFINE.

Perturbations gustatives, y compris perte du goût :
Des perturbations gustatives, y compris la perte du goût, ont été signalées lors de l'utilisation des comprimés de terbinafine. Elles peuvent s'avérer assez graves pour causer une réduction de la consommation de nourriture, une perte de poids et des symptômes de dépression. Ce dérangement se rétablit habituellement dans un intervalle de plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Des cas isolés de perturbations gustatives prolongées ont également été signalés. Si des symptômes d'une perturbation du goût se manifestent, il faut cesser l'emploi de pms-TERBINAFINE.

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

Ophtalmologique
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.

Psychiatrique
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 de pms-TERBINAFINE.

Rénal
Le comportement pharmacocinétique de la terbinafine a été étudié chez des patients dont la fonction rénale était altérée (clairance de la créatinine de 50 mL/min ou moins). À la lumière des résultats de cette étude, on en est venu à la conclusion que l'emploi de pms-TERBINAFINE n'est pas recommandé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Voir 10.3 Pharmacocinétique.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes
Veuillez voir 7.1.1. Populations particulières

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

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

- **Fertilité :** Aucun effet de la terbinafine sur la fertilité n'a été constatée dans le cadre d'études chez l'animal (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE), et aucune donnée ne

suggère d'effet sur 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 le pms-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 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes
Selon les études de 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 la terbinafine chez les femmes enceintes. Par conséquent, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques, pms-TERBINAFINE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent
Comme la terbinafine passe dans le lait maternel, la femme recevant pms-TERBINAFINE ne doit pas allaiter.

7.1.3 Enfants
L'innocuité et l'efficacité de la terbinafine n'ont pas été établies chez l'enfant. pms-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 postcommercialisation s'est révélée un peu plus importante aux doses normales recommandées chez l'adulte. Cela dit, le taux global d'effets indésirables possiblement ou probablement liés à la terbinafine semble être le même que dans le reste de la population. En cas de prescription de pms-TERBINAFINE aux patients dans cette tranche d'âge, l'éventualité d'une insuffisance préexistante de la fonction hépatique ou rénale doit être envisagée (voir 10.3 Pharmacocinétique).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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 mettant en danger la vie du patient, dont certains ont entraîné la mort ou 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 le cadre d'essais cliniques

Catégorie Effet indésirable	Terbinafine- 250 mg (n = 998)	
	Nombre	(%)
PEAU (résultat global)	27	2,7
Érythème ou éruption cutanée	9	0,9
Urticaire	5	0,5
Eczéma	1	0,1
Prurit	4	0,4
Autres	8	0,8
APPAREIL DIGESTIF (résultat global)	52	5,2
Diarrhée ou crampes	10	1,0
Nausées ou vomissements	11	1,1
Plénitude gastrique	5	0,5
Malaise	1	0,1
Irritation GI, dyspepsie, gastrite	22	2,2
Autres	3	0,3
SNC (résultat global)	12	1,2
Céphalées	9	0,9
Problèmes de concentration	2	0,2
Autres	1	0,1
AUTRES (résultat global)	11	1,1
Lassitude, fatigue	3	0,3
Douleurs (dos, genoux, jambes, pieds, reins)	1	0,1
Altération gustative ou sécheresse de la bouche	1	0,1
Autres	6	0,6
PARAMÈTRES DE LABORATOIRE (résultat global)	2	0,2
Hypoglycémie	1	0,1
Augmentation des enzymes hépatiques	1	0,1
TOTAL	104	10,4

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Parmi les effets indésirables peu fréquents (< 1 %), soulignons les suivants :

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 hépato-vésiculaires ou les deux à la fois) ont été signalées en relation avec le traitement par la terbinafine, y compris de très rares cas d'insuffisance hépatique grave (certains s'étant soldés par une greffe du foie ou le décès du sujet). Des symptômes prodromiques vagues (nausées, anorexie, fatigue, malaise général) ont également été observés. Une augmentation des enzymes hépatiques est survenue chez des patients qui ne présentaient pas de symptômes de même que chez des patients présentant des symptômes plus spécifiques d'un dysfonctionnement hépatique (ictère, douleur dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, prurit, selles pâles et urines foncées. 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 1 624 patients traités par la terbinafine) laisse croire à une augmentation de 1,4 % vs 3,4 % des indicateurs de la fonction hépatique (APase, SGPT [ASAT], SGOT [ALAT], g-GT, bilirubine plus de 2 fois supérieure à la normale). Dans le cadre d'une étude européenne postcommercialisation menée chez 25 884 patients, une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques a été signalée chez 0,17 % des sujets traités. La fréquence des troubles hépatiques symptomatiques possiblement associés à la terbinafine s'établissait à 1 cas sur 13 000. On considère que le risque relatif de lésion hépatique aiguë dans ce groupe était 4,2 fois supérieur à l'incidence de base.

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés spontanément après la commercialisation de la terbinafine et sont classés par système. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec précision.

- Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie, pancytopénie, purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). Le mécanisme de déclenchement du PTT et le rôle de la terbinafine n'ont pas été élucidés.
- Troubles 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 cutanés et sous-cutanés ci-dessous), et déclenchement ou exacerbation de formes chronique et disséminée du lupus érythémateux.
- Troubles psychiatriques : anxiété et symptômes de dépression en raison de la perturbation du goût. De l'anxiété et des symptômes de dépression sans lien avec la perturbation du goût ont également été signalés lors de la prise des comprimés LAMISIL.
- Troubles ophtalmologiques : perturbation visuelle, vision floue, diminution de l'acuité visuelle.
- Troubles auriculaires et labyrinthiques : hypoacousie, trouble de l'ouïe, acouphène.
- Troubles vasculaires : vascularite.
- Troubles du système nerveux : étourdissements, anosmie, y compris une anosmie permanente, hyposmie, dysgueusie (agueusie et hypogueusie se résorbant généralement en l'espace de quelques semaines suivant l'arrêt du traitement. Des cas isolés d'hypogueusie prolongée ont été signalés).
- Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.
- Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse, arthrite.
- Troubles généraux et touchant le point d'administration : affection pseudogrippale, pyrexie.
- Résultats des analyses et des examens : taux sanguin accru de créatine phosphokinase, perte de poids (secondaire à la dysgueusie).
- Troubles cutanés et sous-cutanés : syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, pustulose exanthématique aiguë généralisée, toxidermie, dermatite exfoliative, dermatite bulleuse, éruptions psoriasiformes ou exacerbation du psoriasis, réactions de photosensibilité (p. ex. photodermatose, réaction allergique de photosensibilité et lucite polymorphe) et alopécie.

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-450 se trouvant dans le foie et les intestins. L'administration concomitante de tels médicaments peut donc avoir une incidence sur l'élimination métabolique des médicaments et se traduire, dans certains cas, par une augmentation ou une diminution de la biodisponibilité, d'où la nécessité éventuelle d'adapter la posologie (voir 10.3 Pharmacocinétique).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans les tableaux 6-A et 6-B sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

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 4-A Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Remarque clinique
Cimétidine	EC	Ralentissement de 33 % de la clairance de la terbinafine	
Fluconazole	EC	Augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la terbinafine de 52 % et de 69 %, respectivement, au cours d'une étude menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et permutation sur 3 périodes (entrecoupées par une période d'élimination de 7 jours) comportant l'administration, à 18 hommes en bonne santé, de 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. Il est probable que l'inhibition des enzymes CYP2C9 et CYP3A4 intervienne dans cette interaction.	

Théophylline	EC	Augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la terbinafine de 25 % chacune, et baisse de la clairance orale de la terbinafine de 24 % au cours d'une étude menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et permutation sur 3 périodes comportant la prise orale, par 18 hommes et femmes en bonne santé, de doses uniques de 250 mg de terbinafine, de 375 mg de théophylline et de 250 mg de terbinafine en association avec 375 mg de théophylline.	
Kétoconazole	T	Augmentation possible de l'exposition générale à la terbinafine, compte tenu de l'inhibition théorique des enzymes CYP2C9 et CYP3A4 (aucune étude n'a été menée)	
Amiodarone	T	Augmentation possible de l'exposition générale à la terbinafine, compte tenu de l'inhibition théorique des enzymes CYP2C9 et CYP3A4 (aucune étude n'a été menée)	
Cotrimoxazole (association triméthoprime-sulfaméthoxazole)	EC	Absence d'altération des paramètres pharmacocinétiques de la terbinafine au cours d'une étude menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et permutation sur 3 périodes (entrecoupées par une période d'élimination de 7 jours) comportant l'administration, à 18 hommes et femmes en bonne santé, de doses uniques de 750 mg de terbinafine, de 160 mg de triméthoprime en association avec 800 mg de sulfaméthoxazole, et de 750 mg de terbinafine en association avec 160 mg de trimethoprime et 800 mg de sulfaméthoxazole	
Zidovudine	ET	Absence d'altération des paramètres pharmacocinétiques de la terbinafine au cours d'une étude menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et permutation sur 3 périodes (entrecoupées par une période d'élimination de 7 jours) comportant l'administration, à 18 hommes et femmes en bonne santé, de 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.	

Rifampine	EC	Diminution possible de l'effet ou de la concentration plasmatique de la terbinafine (augmentation de 100 % de la clairance de la terbinafine)	

EC : essai clinique ; T : théorique.

Effets de la terbinafine sur d'autres produits médicinaux :

TABLEAU 4-B Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Remarque clinique
Médicaments biotransformés par le système du cytochrome P450 (p. ex. terfénadine, triazolam, tolbutamide ou contraceptifs oraux)	RC, EC	D'après les résultats d'études réalisées in vitro et chez des volontaires sains, le pouvoir d'inhibition ou d'amplification de la terfinabine sur la clairance de ces agents est négligeable, sauf si ces agents sont biotransformés par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 (voir ci-dessous). On a rapporté des cas d'irrégularité menstruelle chez des femmes qui prenaient des comprimés Lde terbinafine avec des contraceptifs oraux, mais ces troubles ne sont pas plus fréquents que chez les femmes prenant uniquement des contraceptifs oraux.	
Composés biotransformés principalement par la CYP2D6 (p. ex. certains membres des classes suivantes : antidépresseurs tricycliques [ATC], bêtabloquants, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], antiarythmiques [classes 1A, 1B et 1C] et	T, EC	D'après des études in vitro et in vivo, la terbinafine inhibe la biotransformation dépendant de la CYP2D6. Cette observation peut avoir une portée clinique pour les composés biotransformés principalement par la CYP2D6 (p. ex. certains membres des classes de médicaments suivantes : ATC, bêtabloquants, ISRS, antiarythmiques [classes 1A, 1B et 1C] et IMAO de type B), surtout si leur intervalle thérapeutique est étroit (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On a rapporté des interactions entre la	

inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO] de type B)		terbinafine et des ATC (p. ex. nortriptyline et imipramine) après la commercialisation de la terbinafine.	
Antipyrine ou digoxine	EC	Absence d'effet sur la clairance de l'antipyrine ou de la digoxine	
Désipramine	EC	Baisse de 82 % de la clairance de la désipramine	
Dextromethorphane ou dextrorphane	EC	Après l'administration de 250 mg de terfinabine 1 fois par jour pendant 14 jours à des sujets en bonne santé, multiplication par un facteur allant de 16 à 97 en moyenne du rapport des concentrations urinaires de dextrométhorphane et de dextrorphane, son métabolite, transformant certains métaboliseurs rapides de la CYP2D6 en métaboliseurs lents. Cet effet s'est révélé réversible, mais le risque d'interaction peut durer plusieurs semaines après la fin d'un cycle de traitement par la terbinafine.	
Cyclosporine	EC	Augmentation de 15 % de la clairance de la cyclosporine	
Fluconazole	EC	Absence d'altération des paramètres pharmacocinétiques du fluconazole au cours d'une étude menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et permutation sur 3 périodes (entrecoupées par une période d'élimination de 7 jours) comportant l'administration, à des hommes en bonne santé, de 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	

Cotrimoxazole (association triméthoprime-sulfamethoxazole)	CT	Absence d'altération des paramètres pharmacocinétiques du cotrimoxazole au cours d'une étude menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et permutation sur 3 périodes (entrecoupées par une période d'élimination de 7 jours) comportant l'administration, à 18 hommes et femmes en bonne santé, de doses uniques de 750 mg de terbinafine, de 160 mg de triméthoprime en association avec 800 mg de sulfaméthoxazole et de 750 mg de terbinafine en association avec 160 mg de trimethoprime et 800 mg de sulfaméthoxazole	
Zidovudine	EC	Baisses respectives de 25 % et de 15 % de la C_{max} et de la clairance orale de la zidovudine, et hausse de 15 % de l'ASC de la zidovudine, sans altération de la demi-vie d'élimination plasmatique, au cours d'une étude menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et permutation sur 3 périodes (entrecoupées par une période d'élimination de 7 jours) comportant l'administration, à 18 hommes et femmes en bonne santé, de 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.	
Théophylline	EC	Après la prise orale d'une dose unique de terfinabine : absence d'altération significative des paramètres pharmacocinétiques de la théophylline au cours d'une étude menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et permutation sur 3 périodes comportant la prise orale, par 18 hommes et femmes en bonne santé, de doses uniques de 250 mg de terbinafine, de 375 mg de théophylline et de 250 mg	

		terbinafine en association avec 375 mg de théophylline Après la prise orale de doses multiples de terfinabine : augmentations respectives de 16 % et de 24 % de l'ASC et de la demi-vie de la théophylline, et baisse de 14 % de la clairance orale de la théophylline, au cours d'une étude menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et permutation sur 2 périodes comportant la prise orale, par 12 hommes et femmes en bonne santé, d'une dose unique de 5 mg/kg de théophylline seule (moyenne de 345 mg, extrêmes de 307 et 397), 2 heures après la prise de la dernière de 4 doses quotidiennes de 250 mg de terbinafine	

C : essai clinique; RC : rapport de cas; T : théorique.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

La terbinafine inhibe de manière spécifique la biosynthèse de l'ergostérol fongique au moment de la squalène époxydation, ce qui provoque un déficit en ergostérol, composant essentiel de la membrane fongique, et une accumulation intracellulaire du précurseur, le squalène. Cette dernière est, semble-t-il, responsable de l'activité fongicide primitive de la terbinafine, la rupture de la membrane cellulaire et la perturbation de la synthèse de la paroi cellulaire qui s'ensuivent ayant été observées dans des études ultrastructurales portant sur des champignons

traités par la terbinafine. Par ce mécanisme, la terbinafine se distingue des antimycosiques azolés, qui interviennent plus tardivement dans la biosynthèse de l'ergostérol en inhibant la 14%-déméthylase, une enzyme du cytochrome P-450 sur laquelle la terbinafine n'a aucun effet. Contrairement à de nombreux dérivés azolés, la terbinafine ne se lie pas au cytochrome P-450 dans les tissus stéroïdogènes des mammifères.

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. L'enzyme squalène-époxydase n'est pas liée au système cytochrome P450.

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

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 LAMISIL ayant subi le métabolisme de premier passage se chiffre à 50 % environ. Par suite de l'administration d'une seule dose de 250 mg de comprimés LAMISIL, les concentrations plasmatiques de terbinafine ont culminé à 1,3 μg/mL, en moyenne, 1,5 heure plus tard. Comparativement à une dose unique, la concentration maximale de terbinafine à l'état d'équilibre (l'état d'équilibre étant atteint dans une proportion de 70 % après environ 28 jours) était, en moyenne, 25 % plus élevée et l'ASC des concentrations plasmatiques, multipliée par un facteur de 2,3. Compte tenu de l'augmentation de l'ASC des concentrations plasmatiques, on peut en déduire que la demi-vie résultante est d'environ 30 heures. Les aliments exercent un effet modéré sur la biodisponibilité de la terbinafine (augmentation de l'ASC de moins de 20 %), qui n'est pas suffisant pour commander un ajustement de la posologie.

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

Métabolisme : Lorsqu'ils sont administrés par voie orale, 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 biotransformée par le foie. Au moins 7 isoenzymes du cytochrome P450 interviennent dans cette biotransformation, les plus actives étant CYP 2C9, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C8 et CYP 2C19. Cette biotransformation aboutit à la formation de métabolites dépourvus d'activité antifongique, qui sont surtout excrétés dans l'urine. Aucun

changement lié à l'âge et pertinent sur le plan clinique n'a été observé au chapitre des concentrations plasmatiques de terbinafine à l'état d'équilibre.

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 demi-vie d'élimination de la terbinafine est de 17 heures.

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

TABLEAU 5

Jour	**0**	**2**	**6**	**12**	**13**	**16**
Couche cornée	0,11	0,86	2,84	9,05	5,08	3,06
Derme /Épiderme	0	0,05	0,23	0,35	0,11	0,14
Sébum	0	38,2	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 12e jour et la demi-vie a été de 3 à 4 jours. Voilà qui donne à penser que, pour la plupart des dermatophytes, la concentration de terbinafine demeurerait supérieure à la CMI pendant trois semaines. La sécrétion dans le sébum constitue une autre voie de distribution vraisemblablement importante dans le traitement des dermatomycoses ; en effet, les concentrations du médicament dans le sébum étaient élevées et sont demeurées présentes plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

Dans une étude sur l'efficacité de la terbinafine dans le traitement des onychomycoses, les concentrations plasmatiques ont été mesurées mensuellement chez 9 patients : la moitié des sujets recevaient 250 mg de terbinafine, une fois par jour, le soir, et l'autre moitié, 125 mg, deux fois par jour. L'état d'équilibre pharmacocinétique a été atteint au plus tard après quatre

semaines de traitement, soit au moment de la première évaluation. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, à savoir 0,22 – 0,56 µg/mL dans le groupe ayant pris le médicament deux fois par jour et 0,15 – 0,35 µg/mL chez les patients l'ayant pris une fois par jour, n'ont pas augmenté au fil du temps.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Insuffisance hépatique :** Suivant l'administration d'une dose unique de 250 mg à 12 patients alcooliques souffrant d'une cirrhose du foie, la clairance totale de la terbinafine a été réduite d'environ 40 %.

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température comprise entre 15 et 30°C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Gardez les comprimés à l'abri de la lumière.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de terbinafine

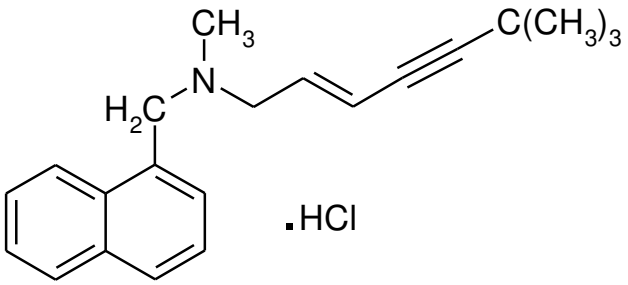
Nom chimique : Chlorhydrate de (E)-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-inyl)-N-méthyl-1-naphtalène-méthanamine

Formule moléculaire : $C_{21}H_{25}N$**.** HCl,

Masse moléculaire : Base terbinafine 291,43 g/mol

Chlorhydrate de terbinafine: 328 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de terbinafine est une poudre finement cristalline de couleur blanche à blanchâtre. Il est soluble dans le méthanol, le chlorure de méthylène et le chloroforme, et faiblement soluble dans l'acétone. La solubilité dans l'eau est de 0,63 % (p/v).

Valeurs du pH et du pKa : La valeur du pKa (I) est de 7,10 et le pH d'une solution (0,5%) dans un mélange de méthanol et d'eau à 4:6 (v/v) est d'environ 4,7 à 25ºC.

Intervalle de fusion: 200 ºC à 208 ºC

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

14.2 Onychomycose

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

TABLEAU 6 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur la terbinafine par voie orale dans le traitement de l'onychomycose

Nº d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe	Race (% de sujets de race blanche)
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 uniquotidienne	Comprimés de terbinafine dosés à 125 mg, administrés par voie orale 2 f.p.j., pendant 48 semaines (ongles des orteils) ou 24 semaines (ongles de la main) tout au plus	51 sujets recrutés 43 sujets évalua-bles	45 (de 18 à 74 ans)	Hommes = 34 Femmes = 9	Non précisée
		Comprimés de terbinafine : 2 comprimés à 125 mg, 1 f.p.j., pendant 48 semaines (ongles des orteils) ou 24 semaines (ongles de la main) tout au plus	52 sujets recrutés 48 sujets évalua-bles	45 (de 18 à 74 ans)	Hommes = 34 Femmes = 14	Non précisée
SF00423	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlé par la griséofulvine	Capsules de terbinafine : Capsules à 250 mg administrées par voie orale 2 f.p.j., pendant 3 à 6 mois	47 sujets recrutés 29 sujets évalua-bles	44.6 (de 21 à 76 ans)	Hommes = 24	100 % de sujets de race blanche

		Capsules de griséofulvine : Capsules à 250 mg administrées par voie orale 2 f.p.j. pendant 6 mois tout au plus (la durée normale du traitement est de 12 mois tout au plus)	34 sujets recrutés 22 sujets évalua-bles	43.5 (de 20 à 61 ans)	Homme s = 15	100 % de sujets de race blanche

Résultats d'étude:

TABLEAU 7 Résultats de l'étude SF1501 sur l'onychomycose

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

Paramètre(s) primaire(s)	Terbinafine Nombre de patients (%)	Agent de comparaison Nombre de patients (%)
Traitement efficace (résultat négatif à l'examen mycologique et croissance continue ou limitée des ongles) à la fin du traitement, soit à la 24e semaine* – toutes les infections	Ongles des orteils	
	11/20 (55 %)	5/12 (42 %)
	Ongles de la main	
	7/9 (78 %)	8/10 (80 %)
Guérison mycologique (résultats négatifs à l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) à la 24e 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 été précisé dans le protocole.

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

Tinea corporis et tinea cruris

Données démographiques et modalités de l'essai :

TABLEAU 9 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais essais cliniques portant sur la terbinafine par voie orale pour le traitement du tinea corporis et du tinea cruris

Nº d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen, toutes études confondues (tranche)	Sexe	Race (% de sujets de race blanche)
Contrôlées par placebo : SFO041B 5-OR SFO04	Essai monocentrique ou multicentrique, réalisé à	Capsules à 125 mg de terbinafine administrées par voie orale 2 f.p.j., pendant 4	79 sujets recrutés 62 sujets	De 34 à 40 ans (de 18 à 74 ans)	Hommes = 50 Femmes = 11	De 71 à 100 %

1C	double insu, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlé par placebo	semaines; suivi de 2 semaines	évaluables			
		Placebo d'aspect identique	77 sujets recrutés 62 sujets évaluables	De 37 à 42 ans (de 18 à 70 ans)	Hommes = 49 Femmes = 13	
Contrôlées par la griséofulvine : 11-OR SFO044	Essai monocentrique ou multicentrique, réalisé à double insu (double placebo), avec répartition aléatoire, groupes parallèles, et contrôlé par la griséofulvine	Capsules de terbinafine à 125 mg et placebo administrés par voie orale, 2 f.p.j., pendant 6 semaines au maximum; suivi de 2 à 6 semaines	189 sujets recrutés 174 sujets évaluables	De 37 à 38 ans (de 17 à 69 ans)	Hommes = 105 Femmes = 69	De 85 à 99 %
		2 capsules de griséofulvine à 250 mg, administrées par voie orale 2 f.p.j., pendant 6 semaines au maximum; suivi de 2 à 6 semaines	192 sujets recrutés 170 sujets évaluables	De 31 à 34 ans (de 17 à 85 ans)	Hommes = 107 Femmes = 63	
Contrôlées par le kétoconazole : SF3006 SF0047	Essai monocentrique ou multicentrique, réalisé à double insu (double placebo), avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlé par le kétoconazole	Capsules de terbinafine à 125 mg et placebo administrés par voie orale 2 f.p.j., pendant 6 semaines au maximum; suivi de 4 à 8 semaines	73 sujets recrutés 65 sujets évaluables	De 34 à 48 ans (de 18 à 80 ans)	Hommes = 40 Femmes = 25	De 60 à 92 %
		Capsules de kétoconazole à 200 mg, administrées par voie orale 1 f.p.j. (ou placebo pris 1 f.p.j.), pendant 6 semaines au maximum; suivi de 2 à 6 semaines	71 sujets recrutés 62 sujets évaluables	De 31 à 43 ans (de 16 à 70 ans)	Hommes = 40 Femmes = 22	

Résultats d'étude :

TABLEAU 10 Résultats combinés des études contrôlées par placebo ayant porté sur le tinea corporis et le tinea cruris (SF 0041 B, 5-OR et SF 0041C)[1]

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

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

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

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)[1]

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

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

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)[1]

Paramètre(s) primaire(s)	Terbinafine Nombre (%)	Agent de comparaison Nombre (%)
Guérison mycologique (résultats négatifs à l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) au moment de l'examen de suivi	28 – 36 (100 et 97 %)	23 – 31 (92 et 86 %)
Traitement efficace (guérison mycologique et absence de signes ou de symptômes, ou présence de signes ou de symptômes négligeables) au moment de l'examen de suivi	28 – 35 (100 et 95 %)	23 – 29 (92 et78 %)

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

Tinea pedis

Données démographiques et modalités de l'essai :

TABLEAU 13 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur le tinea pedis

Nº d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe	Race (% de sujets de race blanche)
39-40OR	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo	Comprimés de terbinafine à 125 mg (ou placebo d'aspect identique), administrés 2 f.p.j. pendant 6 semaines; suivi de 2 semaines	Terbinafine Recrutés : 26 Évaluables : 23	37 ans (de 20 à 64 ans)	Hommes = 15 Femmes =8	92 % de sujets de race blanche
			Placebo Recrutés : 24 Évaluables : 18	40 ans (de 20 à 68 ans)	Hommes = 13 Femmes =5	
SF 0508	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo	2 comprimés de terbinafine à 125 mg (ou placebo d'aspect identique), administrés 1 f.p.j. pendant 2 semaines; suivi de 6 semaines	Terbinafine Recrutés : 18 Évaluables : 14	39 ans (de 19 à 72 ans)	Hommes = 20 Femmes = 6	79 % de sujets de race blanche
			Placebo Recrutés : 19 Évaluables : 14	45 ans (de 20 à 82 ans)	Hommes =23 Femmes = 4	
SF 0025	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par la griséofulvine	Capsules de terbinafine à 125 mg, administrées 2 f.p.j., pendant 6 semaines; suivi de 2 semaines	Recrutés : 39 Évaluables : 33	38 ans (de 18 à 79 ans)	Hommes = 17 Femmes = 16	95 % de sujets de race blanche
		Capsules de griséofulvine à 250 mg, administrées 2 f.p.j., pendant 6 semaines; suivi de 2 semaines	Recrutés : 37 Évaluables : 33	35 ans (de 14 à 59 ans)	Hommes = 18 Femmes = 15	
20-OR	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition	Capsules de terbinafine à 125 mg, administrées 2 f.p.j., pendant 6 semaines; suivi de 2 semaines	Recrutés : 18 Évaluables : 16	38 ans (de 22 à 63 ans)	Hommes = 11 Femmes = 5	82 % de sujets de race blanche

	aléatoire et contrôlé par la griséofulvine	Capsules de griséofulvine à 250 mg, administrées 2 f.p.j., pendant 6 semaines; suivi de 2 semaines	Recrutés : 18 Évaluables : 12	36 ans (de 20 à 49 ans)	Hommes = 9 Femmes = 3	

Résultats d'étude :

TABLEAU 14 Résultats des études contrôlées par placebo et ayant porté sur le tinea pedis (39-40OR et SFO508)

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

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

† $p < 0{,}001$, selon la méthode exacte de Fisher, unilatérale

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

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)

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

* Signification statistique non précisée
† *p* = 0,054, selon la méthode exacte de Fisher

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

†**pms-TERBINAFINE** 125 mg, comprimés ne sont actuellement pas disponibles sur le marché canadien.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité de type croisé, à l'insu, aléatoire, à deux bras, à dose unique, de comprimés de 250 mg de pms-TERBINAFINE (Pharmascience inc.) par rapport à des comprimés de 250 mg LAMISIL[MD] (Norvartis Pharma Canada) a été réalisé chez 24 sujets sains, masculins, sous conditions de jeûne. Le tableau ci-dessous présente un résumé des données comparatives de biodisponibilité des sujets inclus dans les données pharmacocinétiques :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Terbinafine (1 x 250 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	**Test[1]**	**Reference[2]**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance 90%[#]**
ASC_{0-72} (ng·h/mL)	4277,83 4524,73 (34,18)	4465,34 4783,97 (37,01)	96,0	88,6-104,1
ASC_{I} (ng·h/mL)	4715,45 4996,28 (34,62)	4809,27 5152,59 (36,69)	96,0	87,7-105,1
C_{max} (ng/mL)	1038,47 1092,10 (31,75)	954,80 1022,61 (35,90)	109,4	98,3-121,7
T_{max}[3] (h)	1,33 (1,00-2,33)	2,00 (1,00-3,00)		
$T_{½}$[4] (h)	21,12 (50,88)	23,36 (45,35)		

[1] pms-TERBINAFINE (terbinafine, sous forme de chlorhydrate de terbinafine) 250 mg en comprimés, (Pharmascience Inc)
[2]LAMISIL[MD] (terbinafine sous forme de chlorhydrate de terbinafine) 250 mg en comprimés, (Novartis Pharma Canada inc.)
[3]Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.
[4]Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

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

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

Champignon	Éventail des CMI (µg/mL)
I. Dermatophytes	
Trichophyton mentagrophytes	0.001-0.01
rubrum	0.001- 0.01
rubrum verrucosum	0.001- 0.006
Epidermophyton floccosum	0.001-<0.06
Microsporum canis	0.005-0.01
Microsporum gypseum	0.005-0.01
Microsporum persicolor	0.002-0.003
II. Champignons filamenteux	
Genre Aspergillus	0.005-5.0
Aspergillus flavus	0.01-0.5
Aspergillus fumigatus	0.02-5.0
Aspergillus niger	0.005-0.5
Aspergillus terreus	0.05-5.0
Pseudallescheria boydii	32.00->64.0
Genres Mucor, Rhizopus	64.0->128.00
Genre Acremonium	1.0-4.0
Curcularia fallax	0.25-0.5
Genre Fusarium	

Hendersonula toruloidea Lasiodiplodia theobromae Genre Paecilomycea Scopulariopsis brevicaulis Scytalidium hyalinum	32.0->64.0 1.0-4.0 0.25-0.5 8.0-64.0 0.5-8.8 1.0-4.0
III. Champignons dimorphes	
Blastomyces dermatitidis Histoplasma capsulatum Sporotrichum schenkii	□ 0,05-0,39 □ 0,05-0,2 □ 0,05-2,0
IV. Levures pathogènes	
Candida albicans (levuriforme) Candida albicans (forme filamenteuse) Candida parapsilosis Candida tropicalis Candida pseudotropicalis Candida krusei Candida guilliermondii Candida glabrata (T. glabrata) Cryptococcus neoformans Genre Pityrosporum	6.25->128.0 0.098-0.78 0.1-3.13 10.0-128.0 0.5-50.0 50.0->100.0 6.25-100.0 >100.0->128.0 0.25-2.0 0.2-0.8
V. Dematium	
Complexe phaechyphomycose* Complexe chromoblastomycose**	<0.06- 0.5 □ 0.06-2.0

* = *Exophiala jeanselmei*, *Wangiella dermatitidies*, *Cladosporium bantianum*
** = *Fonseceas pedrosoi*, genre *Phialophora*

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxologie générale

- Toxicité aiguë :

TABLEAU 17 TOXICITÉ AIGUË

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

- Toxicité à long terme :

TABLEAU 18 TOXICITÉ À LONG TERME

Espèce	Durée du traitement	Voie d'admin.	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
RAT	26 semaines	orale	0, 30, 100 et 300	↑ du poids du foie dans les groupes recevant des doses moyennes ou élevées; ↑ du poids des reins et du cœur dans le groupe traité par de fortes doses; ↑ du poids des glandes surrénales dans tous les groupes. Chez tous les animaux ayant bénéficié d'une période de récupération, le poids des organes a montré des signes de régression. Chez les mâles de tous les groupes, on a noté une ↑ de l'incidence et de la gravité d'une néphropathie spontanée. Chez les rates traitées par des doses moyennes ou élevées, le volume des hépatocytes centro-lobulaires s'est accru. À l'arrêt du traitement, on a observé des signes histologiques de guérison dans le foie, mais pas dans les reins.
	52 semaines	orale	M : 6,9,20,68 F : 9,3,28,95	↑ réversible du poids des reins chez les mâles recevant des doses moyennes ou élevées et du poids du foie chez les rates traitées par des doses élevées. Aucun changement histopathologique organique ou tissulaire ni signe de tumorigenèse médicamenteuse. Aucune prolifération du réticulum endoplasmique lisse ni des peroxysomes. Le seuil d'innocuité est de 68 mg/kg chez le mâle et de 95 mg/kg chez la femelle.
RAT pré-pubertaire et postpubertaire	55 jours	orale	0, 25, 75, 250	Chez des rats de 15 jours traités jusqu'à ce qu'ils atteignent 70 jours, les doses moyennes et élevées se sont révélées toxiques, comme en témoigne la mort de certains des animaux les ayant reçues. Une diminution du gain pondéral corporel moyen a également été observée dans ces groupes.
RATON	55 jours	orale	0, 10, 25, 45, 100	Médicament bien toléré chez des ratons traités de leur 15e à leur 70e 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.
LAPIN	4 semaines	topique (crème à 2 %)	10, 20, 40	Réactions d'intensité modérée (érythème) observées au lieu d'application.
	4 semaines	topique (solution à 1 %)	0, 5, 15, 30	Érythème, œdème et papules au lieu d'application dans tous les groupes, y compris le groupe placebo.
	26 semaines	topique (crème à 1 % et à 2 %)	10, 20, 40	Érythème et œdème légers dans tous les groupes, y compris le groupe placebo.

TABLEAU 19 Cancérogénicité :

Espèce	Durée	Voie d'admin.	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
SOURIS	100 semaines		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 : Autres études

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

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

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

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

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

TABLEAU 21 EFFETS D'UN TRAITEMENT DE 13 SEMAINES SUR CERTAINS PARAMÈTRES TOXICOLOGIQUES CHEZ LE RAT

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

<u>Étude de toxicité orale d'une durée de 4 semaines chez la souris</u>

TABLEAU 22 ÉTUDE DE TOXICITÉ ORALE D'UNE DURÉE DE 4 SEMAINES CHEZ LA SOURIS

Espèce	Durée	Voie d'admin.	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
SOURIS	4 semaines	orale	M : 103, 510 F : 107, 512	On a observé une légère insuffisance hépatique chez les mâles seulement. On a également noté une faible stimulation des systèmes cytochrome P-450 et cytochrome b5 (pertinente sur le plan biologique uniquement chez les animaux recevant de fortes doses, et plus marquée chez les mâles) ainsi que de l'activité de l'éthoxy-coumarine-0-dééthylase. Le marqueur peroxysomial, la palmitoyl-CoA-époxydase, s'est légèrement accru dans tous les groupes (chez les deux sexes); on n'a noté aucune modification de la taille ni du nombre des peroxysomes. Il semblait y avoir un lien entre l'intensité de la stimulation de certains systèmes enzymatiques importants du foie et l'hypertrophie centro-lobulaire modérée du foie observée à 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	Voie d'admin.	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
SINGE	28 jours	gavage	500	Des vomissements et du ptyalisme ont été observés à plusieurs occasions. La femelle a perdu du poids de manière constante au cours des 3 premières semaines et en a repris quelque peu par la suite. Le poids du foie s'est accru chez les deux animaux traités, mais aucune modification histopathologique n'a été décelée. On n'a observé aucun changement médicamenteux dans la population peroxysomiale ni dans l'ultrastructure cellulaire en général. On a noté un accroissement de l'activité de la palmitoyl-CoA-époxydase hépatique, ce qui témoigne d'une intensification de l'oxydation peroxysomiale des acides gras. L'hydrolase époxyde cytosolique n'était pas assez active pour être détectée.

<u>Étude de toxicité orale d'une durée de 32 semaines chez le singe</u>

TABLEAU 24 ÉTUDE DE TOXICITÉ ORALE D'UNE DURÉE DE 32 SEMAINES CHEZ LE SINGE

Espèce	Durée	Voie d'admin.	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
SINGE	32 semaines	orale	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 rétiniennes. Après le retrait de la terbinafine, les modifications précitées ont régressé (complètement après une période de récupération de 13 semaines).

TABLEAU 25 Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Espèce	Durée	Voie d'admin.	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
RAT	Étude sur la fertilité et la reproduction M : 63 jours avant l'accouplement F : 14 jours avant l'accouplement, jusqu'au sevrage	orale	10, 50, 250	Dans le groupe recevant de fortes doses, le taux de gestation, le nombre moyen de fœtus et de petits vivants par femelle étaient légèrement plus bas, et la mortalité prénatale et périnatale de la progéniture était plus élevée. On a observé un léger ralentissement physique et fonctionnel chez la progéniture. La fertilité et la reproduction de la progéniture étaient normales dans tous les groupes.
	Étude sur la toxicité pour l'embryon Du 6e au 15e jour suivant l'accouplement	orale	30, 100, 300	Les rates inséminées et traitées par la terbinafine ont bien toléré les doses jusqu'à concurrence de 100 mg/kg. On a noté un gain pondéral corporel plus faible à 300 mg/kg. Pas d'effet mortel ni tératogène sur l'embryon.

	Étude périnatale et postnatale Du 15e jour après l'accouplement jusqu'au 21e jour du postpartum	orale	30, 100, 300	Les rates inséminées et traitées par la terbinafine ont bien toléré toutes les doses. On n'a pas observé de signe clinique ni d'altération notable des fonctions reproductrices dans quelque groupe que ce soit.
	Étude sur la toxicité pour l'embryon Du 6e au 15e jour suivant l'accouplement	sous-cutanée	10, 30, 100	Les femelles traitées par des doses élevées ont pris moins de poids et avaient la peau irritée au point d'injection. Les rates du groupe recevant des doses moyennes ont également eu tendance à prendre moins de poids. On n'a pas observé d'effet indésirable sur la gestation ni sur le développement de l'embryon et du fœtus dans quelque groupe que ce soit.
LAPIN	Étude sur la toxicité pour l'embryon Du 6e au 18e jour suivant l'accouplement	orale	30, 100, 300	Les lapines inséminées et traitées par la terbinafine ont bien toléré les doses jusqu'à concurrence de 100 mg/kg. Dans le groupe recevant de fortes doses, on a noté une perte pondérale chez certaines femelles ; on a eu recours à l'euthanasie pour 2 d'entre elles, en raison de leur piètre état de santé. On n'a observé aucune altération notable des fonctions reproductrices, quelle qu'ait été la dose administrée.

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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]pms-TERBINAFINE
Comprimés de terbinafine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-TERBINAFINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-TERBINAFINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Ne prenez pas de pms-TERBINAFINE si vous êtes atteint d'une maladie du foie chronique ou évolutive préexistante. Une insuffisance hépatique grave et mettant en danger la vie du patient, ayant dans certains cas a entraîné la mort ou nécessité une greffe de foie, a été signalée chez des patients qui étaient atteints ou non d'une maladie du foie chronique ou évolutive préexistante et qui prenaient des comprimés de terbinafine.

Cessez de prendre pms-TERBINAFINE et consultez votre médecin immédiatement si vous faites une jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux). Voir le Tableau des effets indésirables graves et des mesures à prendre.

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

Pourquoi utilise-t-on pms-TERBINAFINE ?

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

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

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

Comment pms-TERBINAFINE agit-il ?

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

Quels sont les ingrédients de pms-TERBINAFINE ?

Ingrédient médicinal : terbinafine

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose et stéarate de magnésium.

pms-TERBINAFINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 250 mg

Ne pas utiliser pms-TERBINAFINE si :

- vous êtes allergique à la terbinafine (l'ingrédient actif antifongique) ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ces produits (voir la section Les ingrédients non médicinaux). Si vous croyez y être allergique, demandez conseil à votre médecin;
- vous avez une maladie du foie chronique ou évolutive.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-TERBINAFINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment 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, il se peut que votre médecin vous fasse subir des analyses sanguines avant et pendant le traitement par pms-TERBINAFINE pour évaluer le fonctionnement de votre foie.
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir durant votre traitement pms-TERBINAFINE;
- allaitez ou prévoyez allaiter; lorsqu'il est administré sous forme orale, LAMISIL passe dans le lait maternel;

Autres mises en garde

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

- nausées persistantes, vomissements, douleur abdominale, urines foncées, 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).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

- Si vous prenez ou avez récemment pris des contraceptifs oraux (« pilule »), dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les produits suivants pourraient interagir avec pms-TERBINAFINE :

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

Comment prendre pms-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 si vous vous sentez mieux après quelques jours. Comme les infections fongiques peuvent mettre beaucoup de temps à disparaître, l'arrêt prématuré de la prise du médicament risque d'entraîner la réapparition des symptômes et de l'infection.

Dose habituelle :
Suivez les instructions de votre médecin à la lettre. Ne dépassez pas la posologie recommandée. Si vous avez l'impression que l'effet de pms-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 pms-TERBINAFINE à la même heure tous les jours pour éviter de l'oublier.
- Vous pouvez prendre pms-TERBINAFINE à jeun ou après un repas.
- La dose demeure la même pour les patients âgés de 65 ans et plus.

Surdosage :
Parmi les symptômes causés par une surdose, on note les maux de tête, les nausées, les maux d'estomac et les étourdissements.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-TERBINAFINE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), 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. 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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-TERBINAFINE ?

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

- Effets secondaires très fréquents (*susceptibles de se manifester chez plus de 1 patient sur 10*) : maux de tête, nausées, douleur abdominale légère, estomac dérangé après les repas (brûlures d'estomac), diarrhée, distension abdominale ou ballonnements (sensation d'avoir l'estomac plein), perte d'appétit, éruptions cutanées (démangeaisons), douleurs articulaires et douleurs musculaires.
- Effets secondaires fréquents (*susceptibles de se manifester chez de 1 à 10 patients sur 100*) : troubles de l'humeur (dépression), perte ou altération du goût, étourdissements, troubles oculaires et fatigue. Si vous êtes étourdi, évitez de conduire et d'utiliser des machines.
- Effets secondaires peu fréquents (*susceptibles de se manifester chez de 1 à 10 patients sur 1000*) : pâleur anormale de la peau, des muqueuses ou du lit des ongles, fatigue, faiblesse ou essoufflement inhabituels à l'effort (signes possibles d'une maladie qui affecte le taux

de globules rouges dans le sang), anxiété, picotements ou engourdissement et perte de sensibilité cutanée, sensibilité accrue au soleil, sifflement dans les oreilles, fièvre et perte de poids.

- Effets secondaires rares *(susceptibles de se manifester chez moins de 1 à 10 patients sur 10 000)* : résultats anormaux à l'évaluation du fonctionnement du 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 des cheveux et des poils.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Communiquer avec votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
RARES			
Problèmes de foie : parfois mortels, accompagnés de symptômes tels que des nausées et des vomissements persistants, des douleurs abdominales, de la fatigue, une perte d'appétit, des urines foncées, des selles pâles ou une jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux).			✓
TRÈS RARES			
Anomalies du sang : mal de gorge, frissons, fièvre, ulcères dans la bouche, faiblesse, saignements inhabituels ou bleus anormaux, infections fréquentes			✓
Réaction allergique (réaction anaphylactique ou évoquant la maladie du sérum) et infection graves : difficulté			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Communiquer avec votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
à respirer, étourdissements, enflure touchant surtout le visage et la gorge, rougeur au visage, crampes abdominales et évanouissement ou symptômes tels que douleurs articulaires, raideur, éruption cutanée, fièvre ou enflure ou gonflement des ganglions lymphatiques			
Réactions cutanées : éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres et les yeux ou dans la bouche, exfoliation (peau qui pèle)			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) : éruption cutanée, fièvre, apparition de taches rouge violacé sous la peau			✓
Inflammation du pancréas (pancréatite) : intense douleur dans la partie supérieure de l'abdomen irradiant dans le dos			✓
Dégradation des muscles (rhabdomyolyse) : intenses crampes et douleurs musculaires, urines foncées (brun rougeâtre), fatigue inhabituelle			✓
Troubles du système immunitaire (lupus) : éruption cutanée au visage, enflure ou douleur articulaire, troubles musculaires, fatigue, fièvre			✓
Altération de l'odorat, du goût, de la vue ou de l'ouïe, ou symptômes de dépression			✓

D'autres effets secondaires non mentionnés ci-dessus pourraient survenir pendant l'emploi de pms-TERBINAFINE. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés dans ce document, dites-le à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver à des températures comprises entre 15°C et 30°C.
- Garder les comprimés à l'abri de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
-

Pour en savoir plus sur pms-TERBINAFINE :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant www.pharmascience.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience inc.

Dernière révision : 8 avril 2025