

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**FUNGSTER 250 mg, comprimé sécable****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 281,25 mg de chlorhydrate de terbinafine équivalent à 250 mg de terbinafine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés sécables.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Traitement des onychomycoses dues à des dermatophytes sensibles à la terbinafine.

Traitement des infections fongiques de la peau dues à des dermatophytes sensibles à la terbinafine en cas de dermatophytose de la peau glabre, de dermatophytose inguinocrurale ou de dermatophytose du pied, lorsque le traitement par voie orale est jugé approprié compte tenu de la localisation, de la sévérité et de l'étendue de l'infection.

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

Il convient de tenir compte des recommandations locales officielles concernant l'utilisation et la prescription appropriées des antifongiques.

4.2. Posologie et mode d'administration**Posologie**

Adultes :

Un comprimé par jour.

Mode d'administration

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

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

- Dermatophytose du pied (de type interdigital, plantaire/mocassin) : 2 à 6 semaines.
- Dermatophytose de la peau glabre ou dermatophytose inguinocrotale : 2 à 4 semaines.
- Onychomycose : la durée du traitement est généralement comprise entre 6 semaines et 3 mois. Un traitement de 6 semaines pour les onychomycoses des ongles des mains est le plus souvent suffisant. Concernant les onychomycoses des ongles des pieds, un traitement de 12 semaines est le plus souvent suffisant, bien que quelques patients dont les ongles poussent lentement peuvent nécessiter un traitement plus long (6 mois ou plus). La disparition complète des signes cliniques peut ne survenir que plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Cela correspond au temps nécessaire à la croissance d'un ongle sain.

Populations spéciales

Patients âgés

Aucun élément ne suggère que les patients âgés nécessitent des posologies différentes de celles utilisées chez les patients plus jeunes. La possibilité d'une altération de la fonction hépatique ou rénale doit être envisagée dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

L'utilisation de terbinafine n'est pas recommandée chez les patients présentant une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine < 50 ml/minute ou créatininémie > 300 µmol/l) car elle n'a pas été étudiée de manière adéquate (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la terbinafine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie hépatique chronique ou active (voir rubrique 4.4)
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- En association avec la tétrabénazine (voir rubrique 4.5)
- Allaitement

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Avant d'initier un traitement par la terbinafine, il convient d'informer le patient de la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement et de consulter le plus rapidement possible un médecin ou un service d'urgences en cas de survenue de signes ou de symptômes persistants

et sans cause apparente tels que : nausées, diminution de l'appétit, fatigue, vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, fièvre, angine ou autre infection, atteinte cutanée rapidement extensive, disséminée ou touchant les muqueuses, prurit, asthénie importante, ictère, urines foncées ou selles décolorées.

Fonction hépatique

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

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

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

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

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

Effets dermatologiques

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

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

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

Lupus érythémateux ou psoriasis préexistant

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

Effets hématologiques

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

Altération de la fonction rénale

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

Enfants

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

Précautions d'emploi

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

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

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

Des études in vitro et in vivo ont montré que la terbinafine inhibe le métabolisme médié par la CYP2D6 et a un impact négligeable sur la clairance de la plupart des médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. Les patients bénéficiant d'un traitement concomitant par des médicaments principalement métabolisés par CYP2D6 et disposant d'une marge thérapeutique étroite doivent faire l'objet d'une surveillance (voir ci-dessous).

La clairance plasmatique de la terbinafine peut être accélérée par les médicaments inducteurs du métabolisme et ralentie par les médicaments inhibant le cytochrome P450. En cas de prise concomitante de ces médicaments, il peut être nécessaire d'ajuster en conséquence la dose de terbinafine.

Associations contre-indiquées

+ Tétrabénazine

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

Associations déconseillées

+ Codéine

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

+ Méquitazine

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

+ Tamoxifène

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

+ Tramadol

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Ciclosporine

Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine.

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

+ Métoprolol

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

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

+ Propafénone

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

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

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'études cliniques adéquates ou bien contrôlées menées avec la terbinafine chez la femme enceinte.

Les résultats d'une étude de cohorte observationnelle, basée sur l'utilisation de registres et portant sur 891 grossesses exposées, ne montrent pas d'augmentation du risque de malformations majeures ou d'avortements spontanés chez les femmes exposées à la terbinafine par voie orale pendant la grossesse par rapport aux femmes non exposées.

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

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

Allaitement

La terbinafine est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, ce produit ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

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

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

4.8. Effets indésirables

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

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

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

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

<u>Infections et infestations</u>	
Très rare :	Eruption pustuleuse
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	
Peu fréquent :	Anémie
Très rare :	Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, pancytopénie
<u>Affections du système immunitaire</u>	
Très rare :	Réaction anaphylactique, angi?dème, lupus érythémateux cutané et systémique
Fréquence indéterminée :	Réaction de type maladie sérique
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	
Très fréquent :	Appétit diminué
<u>Affections psychiatriques</u>	
Fréquent :	Dépression
Peu fréquent :	Anxiété
<u>Affections du système nerveux</u>	
Très fréquent :	Céphalée
Fréquent :	Dysgueusie*, agueusie*, sensation vertigineuse

Peu fréquent :	Paresthésie, hypoesthésie
Fréquence indéterminée :	Anosmie y compris anosmie permanente, hyposmie
<u>Affections oculaires</u>	
Fréquent :	Vision trouble, déficience visuelle, diminution de l'acuité visuelle
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>	
Peu fréquent :	Acouphènes
Fréquence indéterminée :	Hypoacousie, altération de l'audition
<u>Affections vasculaires</u>	
Fréquence indéterminée :	Vascularite
<u>Affections gastro-intestinales</u>	
Très fréquent :	Distension abdominale, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, diarrhée
Fréquence indéterminée :	Pancréatite
<u>Affections hépatobiliaires</u>	
Rare :	Insuffisance hépatique dont certains cas ont exceptionnellement conduit à la transplantation hépatique ou au décès, hépatite, ictère, cholestase, augmentation des taux d'enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4)
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	
Très fréquent :	Rash, urticaire
Peu fréquent :	Réactions de photosensibilité, photodermatose, réaction allergique de photosensibilité, lucite polymorphe
Très rare :	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), érythème polymorphe, toxidermie, dermatite exfoliatrice ou bulleuse, éruption vésiculaire, éruption psoriasiforme ou exacerbation de psoriasis, alopecie

Fréquence indéterminée : :	Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques).
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie
Fréquence indéterminée : :	Rhabdomyolyse
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	
Fréquent : Peu fréquent : :	Fatigue Fièvre
Fréquence indéterminée : :	Syndrome grippal
<u>Investigations</u>	
Peu fréquent : :	Perte de poids**
Fréquence indéterminée : :	Créatine phosphokinase augmentée
* Hypoguesie, voire aguesie, qui disparaît généralement dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Des cas isolés d'hypoguesie prolongée ont été rapportés. ** Perte de poids secondaire à une hypoguesie.	

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Quelques cas de surdosage (jusqu'à 5 g) ont été rapportés, entraînant des céphalées, des nausées, des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen et des sensations vertigineuses. Le traitement recommandé du surdosage consiste en une élimination du produit principalement par une administration éventuelle de charbon actif, et un traitement symptomatique si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques à usage systémique, Code ATC : D01BA02.

Mécanisme d'action

La terbinafine est une allylamine qui dispose d'une activité antifongique à large spectre. À faibles concentrations, la terbinafine dispose d'une activité fongicide contre les dermatophytes (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton) et certains champignons dimorphiques.

La terbinafine interfère spécifiquement avec la biosynthèse des stérols fongiques à une étape précoce. Ce phénomène conduit à un déficit en ergostérol et à une accumulation intracellulaire de squalène, entraînant la mort de la cellule fongique. La terbinafine agit en inhibant la squalène-époxydase présente dans la membrane de la cellule fongique.

La squalène-époxydase est une enzyme qui n'est pas liée au système du cytochrome P450. La terbinafine n'influence pas le métabolisme des hormones et des autres médicaments.

En cas d'administration par voie orale, le médicament se concentre dans la peau et l'accumulation de squalène serait liée à son activité fongicide.

Étant donné que les tests de sensibilité des dermatophytoses ne sont pas standardisés, les informations fournies ci-dessous ne visent qu'à donner des indications sur les probabilités que des micro-organismes soient ou non sensibles à la terbinafine.

La sensibilité à la terbinafine des différentes espèces de champignons, basée sur des cultures standards de champignons, est la suivante (CMI₉₀ en mg/ml) :

Micro-organisme	CMI 90 (µg/ml)
Trichophyllum rubrum	0,006
T. mentagrophytes	0,003
T. verrucosum	0,003
Microsporum canis	0,006
Pityrosporup spp.	0,78*

* La terbinafine administrée par voie orale est inactive contre le pityriasis versicolor.

Aucun cas de résistance humaine à des champignons pathogènes n'a été signalé en association avec l'utilisation de la terbinafine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Après administration unique d'un comprimé dosé à 250 mg, le pic plasmatique moyen (1,30 µg/mL) est atteint dans les 90 minutes suivant la prise.

A 28 jours, quand environ 70% de l'état d'équilibre est atteint, ce pic de concentration augmente d'environ 25%, et l'ASC plasmatique progresse d'un facteur 2,3 par comparaison à une dose unique.

Dans ces conditions, on peut estimer la demi-vie d'accumulation ou demi-vie effective à environ 30 heures.

La biodisponibilité de la terbinafine est modérément influencée par la prise de nourriture, mais pas suffisamment pour nécessiter un ajustement de la dose (augmentation de l'ASC de moins de 20%).

Distribution

La terbinafine est fortement liée aux protéines plasmatiques (99 %), de manière non saturable. La terbinafine se répand rapidement dans le derme et se concentre dans la couche cornée lipophile. La terbinafine est également sécrétée dans le sébum, atteignant ainsi des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux.

Il existe également des preuves montrant que la terbinafine est présente dans les ongles dès les premières semaines de traitement.

Biotransformation

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

Biodisponibilité

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

Elimination

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

Populations spéciales

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

Les études pharmacocinétiques à dose unique, chez le patient insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 50 mL/min) ou chez le patient présentant une maladie hépatique préexistante, ont montré une baisse d'environ 50% de la clairance de la terbinafine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité à doses répétées

Des études de toxicité à long terme (jusqu'à un an) menées chez le rat et le chien n'ont révélé aucun effet toxique manifeste chez ces deux espèces avec des doses orales allant jusqu'à environ 100 mg/kg/jour. En cas d'utilisation de fortes doses orales, le foie a été identifié comme organe cible potentiel, tout comme les reins.

Au cours d'une étude à doses répétées de 32 semaines menée chez le singe à fortes doses, des troubles de la réfraction de la rétine ont été observés aux doses les plus fortes (dose sans effet toxique de 50 mg/kg/jour). Ces troubles étaient associés à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire et ont disparu après l'arrêt de l'administration du médicament. Ils n'étaient associés à aucune altération histologique. Lors d'études d'une durée de 4 semaines, l'administration de terbinafine par voie intraveineuse a entraîné des troubles du système nerveux central, notamment hypoactivité, ataxie et convulsions chez le rat (> 30 mg/kg/jour) et chez le singe (75 mg/kg/jour).

Mutagénicité et carcinogénicité

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

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

Toxicité sur la reproduction

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou d'autres paramètres de la reproduction n'a été observé lors des études menées chez le rat ou le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Aucune précaution particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 42 ou 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/aluminium)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT

LES CAUQUILLOUS

81500 LAVAU

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

- 34009 371 185 9 0 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

- 34009 371 186 5 1 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 567 795 4 3 : 42 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 567 864 6 6 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II