

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **APO-TERBINAFINE**

**Comprimés de chlorhydrate de terbinafine**

**250 mg terbinafine (sous forme de chlorhydrate de terbinafine)**

**Antifongique**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :  
14 octobre 2016**

**Numéro de contrôle : 198843**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	24
TOXICOLOGIE.....	26
RÉFÉRENCES.....	32
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>37</b>



## APO-TERBINAFINE

Comprimés de chlorhydrate de terbinafine  
250 mg terbinafine (sous forme de chlorhydrate de terbinafine)

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 250 mg	<i>croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, méthylcellulose et stéarate de magnésium.</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-TERBINAFINE (chlorhydrate de terbinafine) est indiqué dans le traitement des infections fongiques de la peau et des ongles provoquées par des dermatophytes, tels que *Trichophyton* (p. ex. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* et *Epidermophyton floccosum*.

APO-TERBINAFINE est indiqué dans le traitement des onychomycoses (infections fongiques de l'ongle) causées par des dermatophytes.

Avant d'amorcer le traitement par les comprimés APO-TERBINAFINE, il faut prélever des échantillons d'ongles ou de peau aux fins des analyses de laboratoire (préparation d'hydroxyde de potassium [KOH], culture fongique ou biopsie de l'ongle), dans le but de confirmer le diagnostic d'onychomycose ou de dermatomycose.

On peut envisager d'avoir recours aux comprimés APO-TERBINAFINE pour le traitement des dermatophyties graves (tinea corporis, tinea cruris et tinea pedis) qui sont rebelles au traitement topique.

Remarque : La forme orale de la terbinafine n'est pas efficace contre le pityriasis versicolor (également connu sous le nom de tinea versicolor en anglais).

## CONTRE-INDICATIONS

APO-TERBINAFINE (chlorhydrate de terbinafine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la terbinafine ou à un des excipients d'APO-TERBINAFINE (voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

Les comprimés APO-TERBINAFINE (chlorhydrate de terbinafine) sont contre-indiqués chez les patients atteints d'hépatopathie chronique ou évolutive (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Les comprimés de chlorhydrate de terbinafine sont contre-indiqués chez les patients atteints d'une hépatopathie évolutive ou chronique préexistante. Des effets indésirables hépatiques graves et mettant en danger la vie du patient (y compris une insuffisance hépatique entraînant la mort ou nécessitant une greffe de foie) ont été signalés chez des patients qui étaient atteints ou non d'une maladie du foie préexistante et qui prenaient des comprimés de chlorhydrate de terbinafine pour traiter une onychomycose ou une dermatomycose.

Des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique rendant compte de l'état initial du foie doivent être recommandés avant le début du traitement par les comprimés de chlorhydrate de terbinafine. On doit interrompre le traitement par les comprimés APO-TERBINAFINE si des signes biochimiques ou cliniques d'affection hépatique se manifestent (voir la section Fonction hépatique ci-dessous).

### Fonction hépatique

L'emploi des comprimés chlorhydrate de de terbinafine) est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hépatopathie chronique ou évolutive. Avant de prescrire les comprimés APO-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 d'APO-TERBINAFINE sur-le-champ. On doit aviser les patients à qui l'on prescrit des comprimés APO-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 de la terbinafine par voie orale et de se soumettre sur-le-champ à une évaluation de leur fonction hépatique (voir les sections **Surveillance et analyses de laboratoire** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Fonction rénale+**

Le comportement pharmacocinétique de la terbinafine a été étudié chez des patients dont la fonction rénale était altérée (clairance de la créatinine  $\leq 50$  mL/min). À la lumière des résultats de cette étude, on en est venu à la conclusion que l'emploi de la terbinafine n'est pas recommandé chez les patients dont la fonction rénale est altérée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

### **Métabolisme**

Des études *in vitro* et *in vivo* ont révélé que la terbinafine inhibe la biotransformation assumée par l'isoenzyme CYP2D6. Par conséquent, il convient de surveiller les patients qui reçoivent en concomitance un médicament essentiellement biotransformé par cette enzyme - par exemple, certains produits appartenant aux classes suivantes : antidépresseurs tricycliques,  $\beta$ -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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **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 chlorhydrate de terbinafine. Si une éruption cutanée évolutive survient, il faut mettre fin au traitement par les comprimés APO-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.

### **Fonction visuelle**

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

### **Système 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 APO-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 APO-TERBINAFINE chez les patients présentant des signes et des symptômes évoquant le lupus érythémateux.

### **Fonction hématologique**

De très rares cas de dyscrasies sanguines (neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, pancytopénie) ont été signalés chez des patients ayant pris des comprimés de chlorhydrate de terbinafine. On doit rechercher la cause de toute dyscrasie sanguine survenant chez un patient traité par les comprimés APO-TERBINAFINE et envisager la possibilité de modifier son schéma médicamenteux, y compris de mettre fin à son traitement par les comprimés d'APO-TERBINAFINE.

### **Fonction neurologique, sens spéciaux**

#### Perturbations sensorielles

Des perturbations des sens de la vue, de l'ouïe et du toucher ont été signalées (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). En cas de trouble visuel ou auditif, il faut cesser la prise des comprimés APO-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 APO-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 des comprimés APO-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 APO-TERBINAFINE. La perturbation olfactive peut disparaître après l'arrêt du traitement, mais elle peut aussi se prolonger (durant plus de 1 an) ou être permanente. Si des symptômes d'une perturbation de l'odorat se manifestent, il faut cesser l'emploi des comprimés APO-TERBINAFINE.

## **Psychiatrie**

### **Anxiété et symptômes de dépression**

De l'anxiété et des symptômes de dépression ont été signalés après la commercialisation de la terbinafine, que ce soit à la suite d'une perturbation du goût, mais aussi indépendamment d'une telle perturbation. Si des symptômes de dépression se manifestent, il faut cesser l'emploi des comprimés APO-TERBINAFINE.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Dans une étude sur la carcinogénèse s'échelonnant sur la durée de vie des animaux (123 semaines), une augmentation des tumeurs hépatiques a été observée chez les rats mâles recevant la dose la plus élevée (69 mg/kg). 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 à l'espèce, puisqu'ils n'ont pas été observés chez la souris ni chez le singe.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Il est conseillé de mesurer les taux sériques de transaminases (ALAT et ASAT) chez tous les patients avant qu'ils commencent à prendre les comprimés APO-TERBINAFINE.

### **Généralités :**

#### **Populations particulières**

**Femmes aptes à procréer :** On a signalé des cas d'irrégularité menstruelle chez des patientes prenant APO-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.

**Femmes enceintes :** Selon les études réalisées sur la fœtotoxicité animale, la terbinafine est dépourvue de pouvoir tératogène, embryotoxique ou fœtotoxique. Cela dit, il n'existe que très peu de documentation sur l'expérience clinique acquise avec la terbinafine chez les femmes enceintes. Par conséquent, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques, les comprimés APO-TERBINAFINE ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.

**Femmes qui allaitent :** Comme la terbinafine passe dans le lait maternel, la femme recevant la forme orale d'APO-TERBINAFINE ne doit pas allaiter.

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

**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 post-commercialisation s'est révélée un peu plus importante chez les personnes âgées aux doses normales pour adultes. Cela dit, le taux global d'effets indésirables possiblement ou probablement liés à la terbinafine ne semblait être pas être différent comparativement à la population en général. Avant de prescrire des comprimés à des patients de ce groupe d'âge, il faut prendre en considération la possibilité d'une insuffisance hépatique ou rénale déjà installée (voir la section **PHARMACOCINÉTIQUE**).

**Enfants :** L'innocuité et l'efficacité de la terbinafine n'ont pas été établies chez l'enfant. APO-TERBINAFINE doit être gardé hors de la portée des enfants.

### **Risques professionnels**

#### **Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines**

Aucune étude portant sur les effets du traitement par les comprimés de chlorhydrate 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.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

*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).*

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

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 APO-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 (sensation de plénitude, perte d'appétit, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales légères et diarrhée), 3 % ont présenté des éruptions cutanées ou une urticaire, et 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 I**

Appareil ou système / Effet indésirable	TERBINAFINE* 250 mg (n = 998)	
	Nombre	(%)
<b>PEAU (résultat global)</b>	27	2,7 %
Érythème ou éruption cutanée	9	0,9
Urticaire	5	0,5
Eczéma	1	0,1
Prurit	4	0,4
Autres	8	0,8
<b>APPAREIL DIGESTIF (résultat global)</b>	52	5,2
Diarrhée 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
<b>SNC (résultat global)</b>	12	1,2
Céphalée	9	0,9
Problèmes de concentration	2	0,2
Autres	1	0,1
<b>AUTRES (résultat global)</b>	11	1,1
Lassitude, fatigue	3	0,3
Douleurs (dos, genoux, jambes, pieds, reins)	1	0,1
Altération gustative ou sécheresse de la bouche	1	0,1
Autres	6	0,6
<b>PARAMÈTRES DE LABORATOIRE (résultat global)</b>	2	0,2
Hypoglycémie	1	0,1
Augmentation des enzymes hépatiques	1	0,1
<b>TOTAL</b>	104	10,4

#### **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (<1%)**

Parmi les effets indésirables peu fréquents, soulignons les suivants :

Peu courants :                   Paresthésie et hypoesthésie

Rares : Des réactions hépatobiliaires idiosyncrasiques et symptomatiques (dont les deux tiers étaient de nature essentiellement cholestatique, tandis que les autres étaient liées à des lésions hépatovésiculaires 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 du taux d'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 **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 post-commercialisation 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. Le risque relatif de lésion hépatique aiguë dans ce groupe était jugé 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 considérée comme l'agent causal possible, s'établissait à environ 1 cas sur 37 000. La fréquence globale des réactions hépatobiliaires, y compris des élévations des taux d'enzymes hépatiques, 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).

### **Effets du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été signalés spontanément après la commercialisation de la comprimés de chlorhydrate de 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, pancytopenie, 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 APO-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 de chlorhydrate de terbinafine.

Troubles ophtalmologiques : perturbation visuelle, vision floue, diminution de l'acuité visuelle.

Troubles auriculaires et labyrinthiques : hypoacousie, trouble de l'ouïe, acouphène.

Troubles vasculaires : 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.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, sous Biotransformation et excrétion**).

### Interactions médicament-médicament

#### 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 :**

La cimétidine a ralenti la clairance de la terbinafine de 33 %.

Au cours d'une étude ouverte, croisée en 3 phases, à dose unique et avec répartition aléatoire (sevrage thérapeutique de 7 jours), menée chez des hommes en bonne santé ( $n = 18$ ) qui ont reçu de la terbinafine à 750 mg, du fluconazole à 100 mg ou de la terbinafine à 750 mg associée à du fluconazole à 100 mg, le fluconazole a fait augmenter la  $C_{\max}$  et l'ASC de la terbinafine de 52 % et de 69 %, respectivement. Il est probable que l'inhibition des enzymes CYP2C9 et CYP3A4 intervienne dans cette interaction.

La théophylline a augmenté la  $C_{\max}$  et l'ASC de la terbinafine de 25 % chacune, et a réduit la clairance de la terbinafine administrée par voie orale de 24 % dans le cadre d'une étude ouverte, croisée en 3 phases, à dose unique et avec répartition aléatoire, menée chez des hommes et des femmes en bonne santé ( $n = 18$ ) à qui on a administré par voie orale l'un des traitements suivants : terbinafine à 250 mg; théophylline à 375 mg; ou terbinafine à 250 mg plus théophylline à 375 mg.

Compte tenu de cette inhibition théorique des enzymes CYP2C9 et CYP3A4, le kétoconazole pourrait entraîner une hausse de l'exposition générale à la terbinafine (aucune étude n'a été menée).

Compte tenu de cette inhibition théorique des enzymes CYP2C9 et CYP3A4, l'amiodarone pourrait faire augmenter l'exposition générale à la terbinafine (aucune étude n'a été menée).

Le cotrimoxazole (association triméthoprime-sulfaméthoxazole) n'a pas modifié les caractéristiques pharmacocinétiques de la terbinafine lors d'une étude ouverte, croisée en 3 phases, à dose unique et avec répartition aléatoire (sevrage thérapeutique de 7 jours), menée chez des hommes et des femmes en bonne santé ( $n = 18$ ) qui ont reçu l'un des traitements suivants :

terbinafine à 750 mg; triméthoprime à 160 mg plus sulfaméthoxazole à 800 mg; ou terbinafine à 750 mg plus triméthoprime à 160 mg plus sulfaméthoxazole à 800 mg.

On a constaté que la zidovudine n'a eu aucun effet sur les caractéristiques pharmacocinétiques de la terbinafine au cours d'une étude ouverte, croisée en 3 phases, à dose unique et avec répartition aléatoire (sevrage thérapeutique de 7 jours), menée chez des hommes et des femmes en bonne santé (n = 18) qui ont reçu l'un des traitements suivants : terbinafine à 750 mg; zidovudine à 200 mg; ou terbinafine à 750 mg plus zidovudine à 200 mg.

**Les produits médicaux suivants peuvent réduire l'effet de la terbinafine ou en abaisser la concentration plasmatique :**

La rifampicine a amplifié la clairance de la terbinafine de 100 %.

**Effets de la terbinafine sur d'autres produits médicaux :**

D'après les résultats d'études réalisées *in vitro* et chez des volontaires sains, la terbinafine est dotée d'un pouvoir d'inhibition ou d'amplification négligeable sur la clairance de la plupart des médicaments dont la biotransformation est assurée par le système du cytochrome P450 (p. ex., la terféndine, le triazolam, le tolbutamide ou les contraceptifs oraux), sauf ceux qui sont biotransformés par l'enzyme CYP2D6 (voir ci-dessous).

La terbinafine ne nuit pas à la clairance de la phénazone ou de la digoxine.

La terbinafine n'a pas modifié les caractéristiques pharmacocinétiques du fluconazole au cours d'une étude ouverte, croisée en 3 phases, à dose unique et avec répartition aléatoire (sevrage thérapeutique de 7 jours), menée chez des hommes en bonne santé qui ont reçu l'un des traitements suivants : terbinafine à 750 mg; fluconazole à 100 mg; ou terbinafine à 750 mg plus fluconazole à 100 mg.

La terbinafine n'a pas modifié les caractéristiques pharmacocinétiques du cotrimoxazole (association triméthoprime-sulfaméthoxazole) lors d'une étude ouverte, croisée en 3 phases, à dose unique et avec répartition aléatoire (sevrage thérapeutique de 7 jours), menée chez des hommes et des femmes en bonne santé (n = 18) qui ont reçu l'un des traitements suivants : terbinafine à 750 mg; triméthoprime à 160 mg plus sulfaméthoxazole à 800 mg; ou terbinafine à 750 mg plus triméthoprime à 160 mg plus sulfaméthoxazole à 800 mg.

La terbinafine a abaissé la  $C_{max}$  et la clairance de la zidovudine administrée par voie orale de 25 % et de 15 %, respectivement, et a augmenté l'ASC de la zidovudine de 15 %, sans toutefois modifier sa demi-vie d'élimination plasmatique, au cours d'une étude ouverte, croisée en 3 phases, à dose unique et avec répartition aléatoire (sevrage thérapeutique de 7 jours), menée chez des hommes et des femmes en bonne santé (n = 18) qui ont reçu l'un des traitements suivants : terbinafine à 750 mg; zidovudine à 200 mg; ou terbinafine à 750 mg plus zidovudine à 200 mg.

On a signalé certains cas d'irrégularités menstruelles et de grossesses chez des patientes prenant des comprimés de chlorhydrate de terbinafine en concomitance avec des contraceptifs oraux, bien qu'il semble que la fréquence de ces troubles ne soit pas plus élevée que chez les patientes recevant uniquement des contraceptifs oraux.

L'administration d'une dose unique de terbinafine n'a pas modifié de manière significative les caractéristiques pharmacocinétiques de la théophylline dans le cadre d'une étude ouverte, croisée en 3 phases, à dose unique et avec répartition aléatoire, menée chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé (n = 18) à qui on a administré par voie orale l'un des traitements suivants : terbinafine à 250 mg; théophylline à 375 mg; ou terbinafine à 250 mg plus théophylline à 375 mg.

L'administration de doses multiples de terbinafine a augmenté l'ASC et la demi-vie de la théophylline de 16 % et de 24 %, respectivement, et réduit la clairance de la théophylline administrée par voie orale de 14 %, dans le cadre d'une étude ouverte, croisée en 2 phases et avec répartition aléatoire, menée chez des hommes et des femmes en bonne santé (n = 12) à qui on a administré par voie orale une dose unique de 5 mg/kg de théophylline employée seule (dose moyenne de 345 mg, plage de 307 à 397 mg), et 2 heures après la dernière des 4 doses quotidiennes de 250 mg de terbinafine.

**La terbinafine peut amplifier l'effet des produits médicinaux suivants ou en augmenter la concentration plasmatique :**

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

**Composés essentiellement biotransformés par l'isoenzyme CYP2D6**

Les études *in vitro* et *in vivo* ont révélé que la terbinafine inhibe la biotransformation médiée par l'isoenzyme CYP2D6. Cette observation peut être importante sur le plan clinique pour les composés principalement biotransformés par la CYP2D6, par exemple certains membres des classes de médicaments que sont les antidépresseurs tricycliques (TCA), les  $\beta$ -bloquants, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les antiarythmiques (classes 1A, 1B et 1C), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B - surtout s'ils sont dotés d'un intervalle thérapeutique étroit (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Des cas d'interaction entre la terbinafine et les antidépresseurs tricycliques (p. ex., nortriptyline et imipramine) ont été signalés après la commercialisation du produit.

La terbinafine a réduit la clairance de la désipramine de 82 %.

Après un traitement par la terbinafine à 250 mg administré 1 fois par jour pendant 14 jours, la terbinafine a multiplié par un facteur allant en moyenne de 16 à 97 le rapport des concentrations urinaires de dextrométhorphane et de dextrorphan, son métabolite, chez des sujets en bonne santé, transformant ainsi certains sujets qui étaient des métaboliseurs rapides de la CYP2D6 en métaboliseurs lents.

L'effet de la terbinafine sur le rapport des concentrations urinaires de dextrométhorphan et de dextrorphan, son métabolite, s'est révélé réversible, bien que l'interaction reste possible pendant plusieurs semaines après la fin d'un cycle de traitement par la terbinafine.

**La terbinafine peut réduire l'effet des produits médicaux suivants ou en abaisser la concentration plasmatique :**

La terbinafine a amplifié la clairance de la cyclosporine de 15 %.

**Interactions médicament-herbe 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.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Adulte : 125 mg, 2 fois par jour, ou 250 mg, 1 fois par jour. (Voir aussi la section **CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES**).

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.

La durée du traitement dépend de l'indication et de la gravité de l'infection.

**TABLEAU II**

<b>Indication</b>	<b>Durée du traitement</b>
Onychomycose (de la main et des orteils)*	De 6 semaines à 3 mois
Infections cutanées** <i>Tinea pedis</i> (types interdigital, plantaire et mocassin)	De 2 à 6 semaines
<i>Tinea corporis</i> et <i>tinea cruris</i>	De 2 à 4 semaines

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

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

## CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

### **Populations particulières :**

#### **Insuffisance hépatique**

L'emploi des comprimés d'APO-TERBINAFINE n'est contre-indiqué chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique ou évolutive (voir la section CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### **Insuffisance rénale**

L'emploi des comprimés de chlorhydrate de terbinafine n'a pas été adéquatement évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale et n'est donc pas recommandé dans cette population (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **SURDOSAGE**

On a signalé quelques cas de surdosage accidentel par les comprimés de chlorhydrate de terbinafine; la dose maximale ingérée est 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

La terbinafine appartient à la classe des allylamines et est dotée 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 terbinafine a un pouvoir fongicide ou fongistatique, selon l'espèce.

### **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.



## **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Après administration par voie orale, la terbinafine est bien absorbée (plus de 70 %) et la biodisponibilité absolue de la terbinafine contenue dans les comprimés de chlorhydrate de terbinafine ayant subi le métabolisme de premier passage se chiffre à 50 % environ. Par suite de l'administration d'une seule dose de 250 mg de comprimés de chlorhydrate de terbinafine, les concentrations plasmatiques maximales de terbinafine ont culminé à 1,3 mcg/mL, en moyenne, 1,5 heure plus tard. Comparativement à une dose unique, la concentration maximale de terbinafine à l'état d'équilibre 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. Elle se distribue largement dans l'organisme, notamment dans les tissus adipeux. Elle se diffuse rapidement dans le derme et s'accumule dans la couche cornée lipophile. La terbinafine étant véhiculée 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.

**Biotransformation et excrétion :** Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la terbinafine est principalement excrétée 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. 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.

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

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conservez ce médicament à une température variant de 15 à 30 °C, à l'abri de la lumière.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Comprimés APO-TERBINAFINE à 250 mg : Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, à bords biseautés, portant sur un côté l'inscription « APO » et sur l'autre côté les inscriptions « TER » et « 250 » séparées par une rainure, contient du chlorhydrate de terbinafine équivalant à 250 mg de terbinafine. Offert en bouteilles de 100 et 500 comprimés, et en emballage de 14, 28 et 30 doses unitaires.

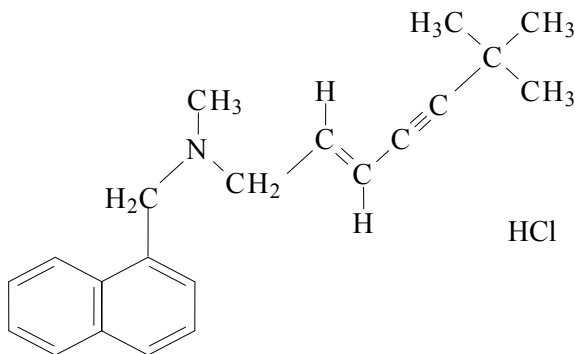
En plus de l'ingrédient actif, le chlorhydrate de terbinafine, chaque comprimé de 250 mg contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, méthylcellulose et stéarate de magnésium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Chlorhydrate de terbinafine
Nom chimique :	Chlorhydrate de (E)-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl)-N-méthyl-1-naphtalène-méthanamine
Formule moléculaire :	$C_{21}H_{25}N \cdot HCl$
Poids moléculaire :	327,90 g / mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	<p>Le chlorhydrate de terbinafine est une fine poudre cristalline blanche ou blanc cassé dont le point de fusion est de <math>\sim 205^{\circ}C</math>. Le pKa (I) est de 7,10; le pH d'une solution (0,5 %) méthanol/eau 4:6 (v/v) est de <math>\sim 4,7</math> à <math>25^{\circ}C</math>. La solubilité du chlorhydrate de terbinafine est de 0,63 % (p/v) dans l'eau, et <math>&gt; 2</math> % (p/v) dans le chloroforme.</p>
-------------------------------	---

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparée

Une étude croisée de biodisponibilité comparée, croisée en 2 phases, à dose unique, à double insu et avec répartition aléatoire, a été menée auprès de volontaires masculins sains et à jeun. Les résultats observés chez les 20 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés au tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption de la terbinafine ont été mesurés et comparés avec ceux obtenus après la prise d'une seule dose orale (1 comprimé de 250 mg) d'APO-TERBINAFINE (chlorhydrate de terbinafine) en comprimé à 250 mg (Apotex Inc.) et de Lamisil<sup>MD</sup> (chlorhydrate de terbinafine) en comprimé à 250 mg (Sandoz Canada inc.) :

<b>Tableau 3. Sommaire des données de biodisponibilité comparative</b> Terbinafine (Una seule dose de 250 mg : 1 × 250 mg) À partir des données mesurées/sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	4 134 4 317 (28)	4 290 4 416 (23)	95,9	89,8 – 102,4
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	4 416 4 611 (29)	4 578 4 718 (24)	96,0	89,9 – 102,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	827 861 (27)	838 883 (30)	99,0	90,0 – 108,8
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,81 (33)	2,07 (38)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	30,8 (12)	31,4 (16)		
* APO-TERBINAFINE (chlorhydrate de propafénone) en comprimés à 250 mg (Apotex Inc.) <sup>†</sup> Lamisil <sup>MD</sup> (chlorhydrate de terbinafine) en comprimés à 250 mg (Sandoz Canada inc.) a été acheté au Canada. ** D'après l'estimation des moindres carrés. <sup>§</sup> Exprimé en moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

## 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.

### Données démographiques et modalités de l'essai

#### Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques sur l'onychomycose

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe	Race
SF1501	Essai multicentrique, réalisé à double insu (double placebo), avec répartition aléatoire, groupes parallèles et recrutement stratifié (ongles des orteils/ongles de la main); posologie biquotidienne vs posologie unquotidienne	Comprimés de chlorhydrate de terbinafine dosés à 125 mg, administrés par voie orale 2 f.p.j., pendant une période maximale de 48 semaines (ongles des orteils) ou 24 semaines (ongles de la main)	Recrutés : 51 Évaluables : 43	45 (18-74)	Hommes = 34 Femmes = 9	Non précisée
		Comprimés de chlorhydrate de terbinafine dosés à 125 mg, administrés par voie orale 2 f.p.j., pendant une période maximale de 48 semaines (ongles des orteils) ou 24 semaines (ongles de la main)	Recrutés : 52 Évaluables : 48	45 (18-74)	Hommes = 34 Femmes = 14	Non précisée

### Résultats d'étude

#### Résultats de l'étude SF1501 sur l'onychomycose

Principaux critères d'évaluation	2 f.p.j.	1 f.p.j.
	Nombre de patients (%)	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 24 <sup>e</sup> semaine – toutes les infections	Ongles des orteils	
	24/32 (75 %)	26/37 (70 %)
	Ongles de la main	
	10/11 (91 %)	10/11 (91 %)

Cette étude n'a fait ressortir aucune différence significative entre le traitement biquotidien et le traitement 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.

#### Résultats de l'étude SFO0423 sur l'onychomycose

Critères d'évaluation principaux	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 24 <sup>e</sup> semaine* – toutes les infections	Ongles des orteils	
	11/20 (55%)	5/12 (42%)
	Ongles de la main	
	7/9 (78%)	8/10 (80%)
Guérison mycologique (résultats négatifs à l'épreuve au KOH et des cultures fongiques) à la 24 <sup>e</sup> semaine	Ongles des orteils	
	12/20 (60%)	5/12 (42%)
	Ongles de la main	
	7/9 (78%)	7/10 (70%)

\*Aucun critère d'évaluation combinant les aspects cliniques et mycologiques n'a pas été précisé dans le protocole.

Dans le groupe de sujets traités par 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 Pedis*

#### Données démographiques et modalités de l'essai

#### Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques sur le tinea pedis

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe	Race
39-40OR	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo	Comprimés de chlorhydrate 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 (20-64)	Hommes = 15 Femmes = 8	92 % de race blanche
			Terbinafine Recrutés : 24 Évaluables : 18	40 ans (20-68)	Hommes = 13 Femmes = 5	

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe	Race
SF 0508	Essai multicentrique réalisé à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo	2 comprimés de chlorhydrate 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 (19-72)	Hommes = 20 Femmes = 6	79 % de race blanche
			Terbinafine Recrutés : 19 Évaluables : 14	45 ans (20-82)	Hommes = 23 Femmes = 4	

## Résultats d'étude

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

Principaux critères d'évaluation	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 négligeables) 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.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La terbinafine inhibe de manière spécifique la biosynthèse de l'ergostérol fongique au moment de l'époxydation du squalène, ce qui provoque un déficit en ergostérol (composant essentiel de la membrane fongique) et une accumulation intracellulaire du précurseur, le squalène. 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.

Le modèle à deux compartiments est celui qui décrit le mieux la pharmacocinétique de la forme orale de la terbinafine dans le plasma. Plus de 80 % de la dose est absorbée, la clairance du médicament est élevée, et celui-ci est largement métabolisé dans le foie et largement distribué dans les tissus. La concentration plasmatique maximale est proportionnelle à la dose et est atteinte, quelle que soit la dose, en 2 heures environ.

La concentration moyenne de la terbinafine (en mcg/g) a été mesurée dans la couche cornée, le derme et l'épiderme, les poils, les cheveux, la sueur ainsi que le sébum pendant et après un traitement par 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.

<b>Jour</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>16</b>
Couche cornée	0,11	0,86	2,84	9,05	5,08	3,06
Derme/épiderme	0	0,05	0,23	0,35	0,11	0,14
Sébum	0	38,2	43,1	39,7	45,1	18,8
Poils/cheveux	0,02	0,24	1,30	2,60	2,11	1,35
Sueur	0	0	0	0	0	0

Le modèle de distribution tissulaire laisse envisager une diffusion rapide du médicament à travers le derme et les couches profondes de l'épiderme jusqu'à la couche cornée, où la concentration maximale a été atteinte le 12<sup>e</sup> jour et la demi-vie a été de 3 à 4 jours. Voilà qui donne à penser que, pour la plupart des dermatophytes, la concentration de terbinafine demeurerait supérieure à la CMI pendant trois semaines. La sécrétion dans le sébum constitue une autre voie de distribution vraisemblablement importante dans le traitement des dermatomycoses; en effet, les concentrations du médicament dans le sébum étaient élevées et sont demeurées présentes plusieurs jours après l'arrêt du traitement.



Dans une étude sur l'efficacité de la terbinafine dans le traitement des onychomycoses, les concentrations plasmatiques ont été mesurées mensuellement chez 9 patients : la moitié des sujets recevaient 250 mg de terbinafine, une fois par jour, le soir, et l'autre moitié, 125 mg, deux fois par jour. L'état d'équilibre pharmacocinétique a été atteint au plus tard après quatre semaines de traitement, soit au moment de la première évaluation. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, à savoir 0,22 – 0,56 mcg/mL dans le groupe ayant pris le médicament deux fois par jour et 0,15 – 0,35 mcg/mL chez les patients l'ayant pris une fois par jour, n'ont pas augmenté au fil du temps.

## **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, 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 *Dematiium*. Les blastospores de diverses espèces et souches de levures sont nettement moins sensibles à la terbinafine, les CMI allant de 0,1 à > 128 mcg/mL.

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

	<b>Champignon</b>	<b>Éventail des CMI (mcg/mL)</b>
I.	<b>Dermatophytes</b> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton verrucosum</i> <i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Microsporum canis</i> <i>Microsporum gypseum</i> <i>Microsporum persicolor</i>	0,001 - 0,01 0,001 - 0,01 0,001 - 0,006 0,001 - < 0,06 0,005 - 0,01 0,005 - 0,01 0,002 - 0,003
II.	<b>Champignons filamenteux</b> Genre <i>Aspergillus</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus terreus</i> <i>Pseudallescheria boydii</i> Genres <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> Genre <i>Acremonium</i> <i>Curcularia fallax</i> Genre <i>Fusarium</i> <i>Hendersonula toruloidea</i> <i>Lasiodiplodia theobromae</i> Genre <i>Paecilomyces</i> <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Scytalidium hyalinum</i>	0,0051 - 5,0 0,01 - 0,5 0,02 - 5,0 0,005 - 0,5 0,05 - 5,0 32,00 - > 64,0 64,0 - > 125,00 1,0 - 4,0 0,25 - 0,5 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.	<b>Champignons dimorphes</b> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Sporothrix schenckii</i>	0,05 - 0,39 0,05 - 0,2 0,05 - 0,2

	Champignon	Éventail des CMI (mcg/mL)
IV.	<b>Levures pathogènes</b> <i>Cryptococcus neoformans</i> Genre <i>Pityrosporum</i>	0,25 - 2,0 0,2 - 0,8
V.	<b>Dematium</b> Complexe <i>phæchyphomycose</i> * Complexe <i>chromoblastomycose</i> **	< 0,06 - 0,5 0,06 - 2,0

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

\*\* = Genres *Fonseceas pedrosoi*, *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*.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

ESPÈCE	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub>
Souris	M, F	Orale	> 4 g/kg
	M, F	Intraveineuse	393 mg/kg
	M, F	Solution à 1 % par voie orale	> 250 mg/kg
Rat	M, F	Orale	> 4 g/kg
	M, F	Intraveineuse	213 mg/kg
	M, F	Crème à 1 % par voie orale	25 mg/kg (aucune mortalité)
	M, F	Solution à 1 % par voie orale	> 200 mg/kg
Lapin	M, F	Topique (suspension)	> 1,5 g/kg

### Toxicité à long terme

## TOXICITÉ À LONG TERME

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMIN.	DOSES (mg/kg)	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 peroxyosomes. 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 rats traités de leur 15 <sup>e</sup> à leur 70 <sup>e</sup> jour. Une mort signalée dans le groupe recevant de faibles doses. Légère augmentation 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 du taux de triglycérides chez les femelles de tous les groupes.

## ÉTUDES DE REPRODUCTION

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMIN.	DOSES (mg/kg)	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 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> 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 15 <sup>e</sup> jour après l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour du postpartum	Orale	30, 100, 300	Les rates inséminées et traitées par la terbinafine ont bien toléré toutes les doses. On n'a pas observé de signe clinique ni d'altération notable des fonctions reproductrices dans quelque groupe que ce soit.
	Étude sur la toxicité pour l'embryon Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> 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 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> 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 deux d'entre elles, en raison de leur piètre état de santé. On n'a observé aucune altération notable des fonctions reproductrices, peu importe la dose administrée.

## 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.

## POUVOIR CARCINOGENÈ

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMIN.	DOSES (mg/kg)	RÉSULTATS
SOURIS	100 semaines	Orale	M : 14, 40; 130 F : 16, 60, 156	On a observé une légère inhibition du gain pondéral corporel chez les femelles recevant des doses moyennes ou élevées. Les examens macroscopiques et microscopiques n'ont mis en évidence aucune néoplasie ni autre manifestation imputable à la terbinafine.
RAT	123 semaines	Orale	M : 6,9, 20, 69 F : 9,6, 28, 97	On a noté, à l'ophtalmoscopie, une ↑ de l'incidence de cataractes chez les mâles recevant de fortes doses. Aucun changement de la cataracte lié au traitement ne s'est produit après 52 semaines, et on sait que ces altérations oculaires se manifestent spontanément chez le rat âgé. On a observé une ↑ de l'incidence d'hypertrophie et de nodules hépatiques chez les animaux (surtout les mâles) traités par de fortes doses. Une ↑ légère de l'incidence de tumeurs hépatocellulaires a été notée chez les mâles recevant des doses élevées. Chez les femelles de ce même groupe, l'étendue et l'incidence de la nécrose hépatocellulaire ont été légèrement plus élevées, ce qui donne à penser que la dose la plus élevée correspondait au seuil d'innocuité.

### 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 4 semaines, axée sur les altérations hépatiques chez le rat

#### ÉTUDE DE TOXICITÉ ORALE 4 SEMAINES, AXÉE SUR LES ALTÉRATIONS HÉPATIQUES CHEZ LE RAT

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMIN.	DOSES (mg/kg)
RAT	4 semaines	Orale	M : 100, 465; F : 108, 530
<b>RÉSULTATS</b>			
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 taux de glucose sérique (chez les deux sexes) et de triglycérides sériques (chez les deux sexes) ainsi qu'une hausse du taux de SGPT, de phosphatases alcalines sériques (femelles) et d'azote uréique du sang (mâles). Le taux de corticostérone plasmatique était significativement plus bas chez les animaux traités par des doses élevées, alors que les taux de testostérone et d'œstradiol plasmatiques étaient significativement plus élevés chez les mâles et les femelles, respectivement, des groupes recevant de faibles doses.		

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMIN.	DOSES (mg/kg)
PARAMÈTRES HÉPATIQUES	On a observé une augmentation du contenu du cytochrome P-450 (mâles recevant de fortes doses), du contenu du cytochrome b <sub>5</sub> (mâles et femelles recevant de fortes doses) ainsi que de l'activité de la cytochrome b <sub>5</sub> -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 <i>POST-MORTEM</i>	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 augmentation 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**

#### **EFFETS D'UN TRAITEMENT DE 13 SEMAINES SUR CERTAINS PARAMÈTRES TOXICOLOGIQUES CHEZ LE RAT**

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

### Étude de toxicité orale de 4 semaines chez la souris

#### ÉTUDE DE TOXICITÉ ORALE DE 4 SEMAINES CHEZ LA SOURIS

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMIN.	DOSES (mg/kg)	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 b <sub>5</sub> (pertinente sur le plan biologique uniquement chez les animaux recevant de fortes doses, et plus marquée chez les mâles) ainsi que de l'activité de l'éthoxy-coumarine-O-dééthylase. Le marqueur peroxysomial, la palmitoyl-CoA-époxydase, s'est légèrement accru dans tous les groupes (chez les deux sexes); on n'a noté aucune modification de la taille ni du nombre des peroxysomes. Il semblait y avoir un lien entre l'intensité de la stimulation de certains systèmes enzymatiques importants du foie et l'hypertrophie centro-lobulaire modérée du foie observée lors de l'examen histologique (et, de façon plus générale, l'accroissement du poids du foie). Des examens endocrinologiques ont révélé un taux de corticostérone plus élevé, en conditions basales, chez certains animaux recevant de faibles ou de fortes doses.

### Étude préliminaire de toxicité chez le singe

#### ÉTUDE PRÉLIMINAIRE DE TOXICITÉ CHEZ LE SINGE

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMIN.	DOSES (mg/kg)	RÉSULTATS
SINGE	28 jours	Par gavage	500	Des vomissements et du ptyalisme ont été observés à plusieurs occasions. La femelle a perdu du poids de manière constante au cours des 3 premières semaines et en a repris quelque peu par la suite. Le poids du foie s'est accru chez les deux animaux traités, mais aucune modification histopathologique n'a été décelée. On n'a observé aucun changement médicamenteux dans la population peroxysomiale ni dans l'ultrastructure cellulaire en général. On a noté un accroissement de l'activité de la palmitoyl-CoA-époxydase hépatique, ce qui témoigne d'une intensification de l'oxydation peroxysomiale des acides gras. L'hydrolase époxyde cytosolique n'était pas assez active pour être détectée.

### **Étude de toxicité orale de 32 semaines chez le singe**

#### **ÉTUDE DE TOXICITÉ ORALE DE 32 SEMAINES CHEZ LE SINGE**

ESPÈCE	DURÉE DU TRAITEMENT	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg)	RÉSULTATS
SINGE	32 semaines	Orale	50, 150, 300	Des lésions oculaires ont été observées après 26 semaines de traitement. L'ophtalmoscopie a révélé des taches blanches sur la rétine des singes traités par des doses moyennes ou élevées. Ces modifications n'ont pas été observées lors des examens antérieurs. On n'a noté aucun changement morphologique dans les couches rétinienne. Après le retrait de la terbinafine, les modifications précitées ont régressé (complètement après une période de récupération de 13 semaines).

#### **Évaluation de l'activité tumorigène sur les foyers hépatiques 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 foyers prénéoplasiques présumés). On a noté une augmentation significative des foyers/cm uniquement chez les animaux traités par de 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 avec 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.

#### **Test de mutagénicité sur *Salmonella typhimurium***

On a évalué l'activité génétique de la terbinafine sur des morceaux de foie provenant de rats mâles ayant reçu 69 mg/kg/jour de terbinafine pendant 13 semaines 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.