

**ANNEXE III :
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ONYCAL 250 mg, comprimés sécables, boîte de 14

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Terbinafine250,00 mg

Pour un comprimé sécable

Excipient à effet notoire: <sans objet>

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

* Onychomycoses.

* Dermatophyties cutanées (notamment dermatophytie de la peau glabre, kératodermie palmoplantaire, intertrigo interdigitoplantaire).

* Candidoses cutanées.

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

La terbinafine administrée per os est inefficace dans le Pityriasis versicolor et les candidoses vaginales.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Adulte :

Un comprimé par jour, de préférence au cours du repas.

Durée du traitement :

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

Les durées de traitement habituelles sont les suivantes :

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

Patient âgé :

Aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin de posologies différentes de celles requises chez les patients plus jeunes. La possibilité d'une altération de la fonction hépatique ou rénale doit être envisagée dans ce groupe d'âge (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active. En cas d'insuffisance hépatique, et dans l'éventualité où les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus, il est recommandé d'initier le traitement à dose plus faible. Chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante, légère ou grave, l'élimination de la terbinafine peut être réduite (cf Pharmacocinétique ; cf également Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi concernant les patients insuffisants hépatiques).

Insuffisance rénale :

Les patients avec une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine < 50 ml/min ou créatininémie > 300 µmol/l) doivent recevoir la moitié de la dose normale. Cf Contre-indications.

4.3. Contre-indications**Absolues :**

- Hypersensibilité connue à la terbinafine ou à l'un des excipients contenus dans le comprimé (cf Composition).
- Insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en dessous de 30 ml/min).

Relatives :

- Allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**Mises en garde :**

La terbinafine n'est pas recommandée chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active.

Dans l'éventualité où les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus, initier le traitement à dose plus faible en cas d'insuffisance hépatique.

Avant d'instaurer un traitement par la terbinafine, il convient de rechercher une éventuelle pathologie hépatique. Une atteinte hépatique peut survenir chez des patients avec ou sans maladie hépatique préexistante.

De très rares cas d'insuffisances hépatiques graves ont été rapportés, 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 et la relation avec la prise de terbinafine était incertaine (cf Effets indésirables).

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

Il convient donc, avant toute institution du traitement, d'informer clairement le patient de la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement et de consulter le plus rapidement possible un médecin ou un service d'urgences en cas de survenue de symptômes tels que fièvre, angine ou autre infection, atteinte cutanée rapidement extensive, disséminée ou touchant les muqueuses, prurit, asthénie importante, urines foncées, selles décolorées, ictère.

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.

Enfant :

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 une perte réversible du goût ; le traitement par la terbinafine est déconseillé chez les personnes utilisant leurs facultés gustatives à des fins professionnelles (cf Effets indésirables).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**Nécessitant des précautions d'emploi :**

- Rifampicine : diminution des taux plasmatiques de terbinafine par augmentation de sa clairance plasmatique.
- Des données in vitro et les résultats d'une étude in vivo ont montré que la terbinafine est un inhibiteur du CYP 2D6. Ces données peuvent avoir des conséquences sur le plan clinique. Pour les médicaments principalement métabolisés par cette isoenzyme et ayant une marge thérapeutique étroite, à savoir la propafénone, le flécaïnide et le métoprolol (lorsqu'il est donné dans l'insuffisance cardiaque), leur taux sérique tend à être augmenté et une adaptation posologique peut être nécessaire.

4.6. Grossesse et allaitement**Grossesse :**

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

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

Allaitement :

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

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

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

4.8. Effets indésirables

10 % des patients ayant participé aux études cliniques ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents concernent le tractus gastro-intestinal (5 %). Les réactions indésirables sont présentées ci-dessous par système-organe-classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très rare : neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : réaction anaphylactique.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Rare : arthralgie, myalgie.
- Très rare : lupus érythémateux systémique.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalée.
- Peu fréquent : dysgueusie, agueusie.
- Très rare : paresthésie, hypoesthésie, sensation vertigineuse.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : appétit diminué.

Investigations :

- Très rare : perte de poids.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très rare : fatigue.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, gêne abdominale.

Affections hépatobiliaires :

- Rare : cholestase.
- Très rare : insuffisance hépatique, dont certains cas ont exceptionnellement conduit à la transplantation hépatique ou au décès (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très fréquent : rash, urticaire.
- Rare : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Lyell, angioedème, éruption vésiculaire.
- Très rare : lupus cutané érythémateux, psoriasis, exanthème pustuleux aigu généralisé.
- Fréquence indéterminée : alopecie.

Infections et infestations :

- Très rare : éruption pustuleuse.

4.9. Surdosage

Quelques cas de surdosage (jusqu'à 5 g) ont été rapportés, entraînant des céphalées, des nausées, des douleurs épigastriques et des vertiges.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Agent oral antifongique (code ATC : D01BA2).

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

La terbinafine est active sur les dermatophytes (trichophyton, microsporum, épidermophyton), sur les levures (candida, pityrosporum), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes.

Elle empêche la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon, par inhibition spécifique de la squalène-époxydase.

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La présence de nourriture affecte modérément la biodisponibilité de la terbinafine (ASC augmentée de moins de 20 %), ce qui ne nécessite aucune adaptation de posologie. Après administration unique d'un comprimé dosé à 250 mg, le pic plasmatique moyen (1,3 µg/ml) est atteint dans les 90 minutes suivant la prise. A l'état d'équilibre, 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 terbinafine est fortement liée aux protéines plasmatiques (99 %), de manière non saturable. Elle diffuse à travers le derme et se concentre dans le stratum corneum. Elle pénètre également dans le sébum et atteint des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux. La terbinafine est aussi présente dans l'ongle, dès les premières semaines de traitement.

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

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

Chez le patient insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 50 ml/min) ou chez le patient présentant une maladie hépatique préexistante, on peut observer une baisse d'environ 50 % de la clairance de la terbinafine. Dans ces conditions, une adaptation posologique peut s'avérer nécessaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

<Sans objet>

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, hydroxypropylméthylcellulose.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A l'abri de la lumière et à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Aluminium/PVC transparent

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

Laboratoires PHARMAGHREB
Z.I. ARIANA AÉROPORT
BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE
TEL : 00 (216) 71.940.300
FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9013681

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

AMM du 28/12/2011 / Renouvellement d'AMM du 30/11/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<Sans objet>

11. DOSIMETRIE

<Sans objet>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Uniquement sur ordonnance

Tableau C