

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

LAMINOX®

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DU PDODUIT

Principe actif:

Terbinafine chlorhydrate 281,25 mg (équivalent à 250 mg de terbinafine).

Excipients:

Glycolate d'amidon sodique 44,85 mg.

Voir 6.1 pour la liste des excipients.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Les comprimés LAMINOX sont de couleur blanche ou jaunâtre, ronds, convexes entaillés sur un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Onychomycoses.

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

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

Une dose quotidienne unique (1 comprimé) de LAMINOX 250 mg.

Infections cutanées :

Durée de traitement recommandée :

Dermatophytie du pied (interdigitale, plantaire / pied d'athlète) : 2-6 semaines

Dermatophytie de la peau glabre, crurale: 2-4 semaines

La disparition complète des symptômes de l'infection peut ne pas se produire avant plusieurs semaines après la guérison mycologique.

Infections des cheveux et du cuir chevelu :

Durée de traitement recommandée :

Dermatophytie du cuir chevelu : 4 semaines

Dermatophytie du cuir chevelu survient principalement chez les enfants.

Onychomycose :

La durée de traitement efficace est de 6-12 semaines pour la plupart des patients.

Onychomycose des doigts:

Dans la plupart des cas un traitement de 6 semaines est suffisant pour les mycoses des doigts

Onychomycose des orteils :

Dans la plupart des cas un traitement de 12 semaines est suffisant pour les mycoses des orteils. Certains patients avec une mauvaise croissance des ongles peuvent requérir un traitement plus long. L'effet clinique optimal est observé quelques mois après la guérison mycologique et l'arrêt du traitement. Ceci est en dépend de la période nécessaire à la croissance d'un ongle sain

4.3 Contre-indications

-Absolues :

Hypersensibilité à l'un des constituants.

Insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale sévère.

-Relatives :

Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Fonction hépatique :

LAMINOX comprimés n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique active ou chronique. Une hépato toxicité peut survenir chez les patients avec ou sans pathologie hépatique préexistante , de ce fait, un test de fonction hépatique doit être effectué avant de prescrire LAMINOX comprimés. Et par conséquent un suivi périodique de la fonction hépatique est recommandé (après 4-6 semaines de traitement). LAMINOX doit être arrêté immédiatement dans le cas d'une élévation du test de la fonction hépatique. De très rares cas d'insuffisance hépatique grave (dont certains avec une issue fatale, ou ayant requis une transplantation hépatique) ont été rapportés chez des patients traités par LAMINOX comprimés.

Dans la majorité des cas d'insuffisance hépatique les patients avaient une pathologie systémique sous-jacente et un lien de causalité avec la prise de LAMINOX comprimés n'était pas certaine. (voir rubrique 4.8 effets indésirables)

Si le patient présente un signe ou un symptôme inexplicable à type de nausée, baisse de l'appétit, fatigue , vomissement, douleurs abdominales de l'hypochondre droit, ictère, selles décolorées et urines foncés , le traitement par LAMINOX devra être arrêté et un test de la fonction hépatique devra être pratiqué

Effets dermatologiques :

Des réaction cutanées sérieuses ont été rapportés dans de très rares cas avec la prise de LAMINOX comprimé (par exemple , un syndrome de stevens-johnson, une necrolyse épidermique toxique, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et signes systémiques)

Si un rash cutané survient, LAMINOX comprimés devra être arrêté

La terbinafine doit être utilisée avec précautions chez les patients avec un psoriasis ou un lupus érythémateux car il a été rapporté lors de l'expérience post commercialisation des cas de précipitation, d'exacerbation du psoriasis et de lupus érythémateux cutané et systémique

Effets hématologiques :

De très rares cas de désordres hématologiques ont été rapportés chez les patients traités avec LAMINOX comprimés (Neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, pancytopénie)

L'étiologie de tout désordre hématologique survenant chez un patient traité par LAMINOX comprimé devra être évaluée et un éventuel changement de traitement devra être considéré, avec arrêt du traitement par LAMINOX comprimés

Fonction rénale :

Chez les patients avec insuffisance rénale(créatinine< 50mL/min ou une créatininémie> 300 micro mol /L) l'usage de terbinafine comprimés n'a pas bien été étudié , et par conséquent il n'est pas recommandé (voire rubrique 5.2 propriétés pharmacocinétiques)

Dans de rares cas, ce médicament peut provoquer une altération ou une perte réversible du goût ; la terbinafine est déconseillée chez personnes utilisant leurs facultés gustatives à des fins professionnelles.

Attention au sodium :

Ce médicament contient 44,85 mg de sodium pour chaque comprimé, ceci devra être pris en compte pour les patients ayant un régime contrôlé en sodium.

Interactions avec d'autres médicaments :

Les études in-vitro et in-vivo ont démontré que terbinafine inhibe le métabolisme Médie par le CYP2D6. Les patients qui utilisent des composées métabolisés essentiellement par le CYP2D6, tels que . certains médicaments appartenant aux classes suivantes , antidépresseurs tricycliques, bêta-bloquants, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiarythmiques, (y compris de classe 1A,1B et 1C) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase, doivent être étroitement surveillé, surtout en cas de médicaments ayant également une fenêtre thérapeutique étroite (voire rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Autres :

Le traitement devra être arrêté en cas de en cas de modifications oculaire du cristallin et de la rétine, neutropénie, pancytopénie, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

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

Effets des autres médicaments sur la terbinafine :

la clairance plasmatique de la terbinafine peut être accélérée par des médicaments qui induisent le métabolisme et peut être inhibée par les médicaments qui inhibent le CYTP450. Lorsque la co-administration de tels médicaments est nécessaire, il sera nécessaire d'ajuster la posologie de LAMINOX en conséquence.

Les médicaments suivants peuvent augmenter l'effet ou les concentrations plasmatiques de la terbinafine :

Cimétidine : diminue la clairance de la terbinafine de 30%

Fluconazole augmente la C_{max} et l'ASC de la terbinafine de respectivement 52% et 69% , du fait de l'inhibition des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 , ainsi que Kétoconazole et l'amiodarone administré concomittamment avec terbinafine.

Les médicaments suivants peuvent diminuer l'effet ou les concentrations plasmatiques de la terbinafine :

Rifampicine augmente la clairance de la terbinafine de 100%.

Effets de la terbinafine sur les autres médicaments :

La terbinafine peut augmenter l'effet ou la concentration plasmatique des médicaments suivants :

Caféine :

La terbinafine diminue la clairance de la caféine administrée en intraveineux de 21% .

Warfaine :

La terbinafine peut augmenter l'effet de la warfaine.

Composés métabolisés principalement par le CYP2D6 :

Des études in vitro et in vivo ont montré que la terbinafine inhibe le métabolisme médié par le CYP2D6.

Cette conclusion peut avoir une pertinence clinique pour composés métabolisés principalement par CYP2D6, par exemple, certains membres de la classes de médicaments suivantes, les antidépresseurs tricycliques (ATC), bêta-bloquants, inhibiteurs de la recapture sélective de sérotonine (ISRS), antiarythmiques (y compris la classe 1 A, 1B et 1C) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) de Type B, surtout si elles ont également une fenêtre thérapeutique étroite (voir 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

La terbinafine diminue la clairance du desipramine de 82% (voir 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Dans les études chez les sujet sains considérés comme des métaboliseurs rapides du dextrométhorphan (médicament antitussif et substrat du CYP2D6), la terbinafine augmente le taux du métabolite urinaire du dextrométhorphan de 16 à 97 fois environs, Ainsi, la terbinafine peut convertir les métaboliseurs rapides du CYP2D6 en métaboliseurs lents.

Informations sur les autres médicaments utilisés simultanément avec LAMINOX dont les interactions sont résultat nulles ou négligeables:

Selon les résultats d'études réalisées in vitro et chez des volontaires sains, la terbinafine montre un potentiel négligeable d'inhibition ou d'amélioration de la

clairance de la plupart des médicaments qui sont métabolisés par le cytochrome P450 (par exemple, la terfénadine, triazolam, tolbutamide ou contraceptifs oraux), à l'exception de ceux métabolisés par le CYP2D6 .

Médicaments principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP 2D6 et ayant une marge thérapeutique étroite : 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.

La terbinafine n'interfère pas avec le métabolite de l'antipyrine ou de la digoxine

L'influence de Terbinafine sur la pharmacocinétique du fluconazole n'était pas cliniquement significative. L'interaction entre la terbinafine et le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole et triméthoprime), et la zidovudine ou la théophylline qui peut être utilisé de façon concomitante n'était pas cliniquement significative.

Quelques cas de menstruations irrégulières ont été signalés chez des patients prenant LAMINOX comprimés concomitamment avec les contraceptifs oraux, bien que l'incidence de ces troubles reste au sein de l'incidence de base des patients prenant des contraceptifs oraux seuls.

La Terbinafine peut diminuer la concentration plasmatique ou l'effet des médicaments suivants:

La Terbinafine augmente la clairance de la ciclosporine de 15 %.

La Terbinafine peut diminuer les effets de la codéine et du tramadol.

Informations supplémentaires pour des populations particulières

Aucune étude clinique d'interaction pour des populations particulières n'a été menée.

Population pédiatrique :

Aucune interaction clinique n'a été étudié pour la population pédiatrique. La sécurité du médicament n'a pas été établie chez les enfants.

4.6 Grossesse et allaitement

Recommandations générales

Grossesse de catégorie: B

Les femmes en âge de procréer / contrôle des naissances (contraception)

Quelques cas de menstruations irrégulières ont été rapportées chez les patientes prenant LAMINOX comprimés simultanément avec des contraceptifs oraux, Bien que l'incidence de ces troubles reste au sein de l'incidence de base des patients prenant des contraceptifs oraux seuls.

Il n'y a pas de données à l'appui des recommandations spéciales pour les femmes de procréer.

Durant la grossesse :

En l'absence de données pertinentes et par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la terbinafine pendant la grossesse.

Durant l'allaitement :

La terbinafine étant excrétée dans le lait maternel, son utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.

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

Aucune étude sur les effets du traitement par terbinafine comprimés sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Les patients qui éprouvent un effet indésirable tel que des vertiges devraient éviter de conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

les effets indésirables rapportés à partir des essais cliniques ou de de l'expérience post commercialisation sont listés selon la méthode medDRA de système de classe d'organes, dans laquelle pour chaque système d'organe, les réaction sont classées par fréquence avec les réactions les plus fréquentes en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables des médicaments sont présentés par ordre décroissant de gravité. En outre, la catégorie de fréquence pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante (CIOMS III): Très fréquent ($\geq 1/10$); Fréquent ($\geq 1/100$ to $1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ to $1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$); Très rare ($< 1/10000$) ; inconnue (ne peut pas être estimée d'après les données actuelles disponibles)

Troubles du système sanguin et lymphatique :

Rare : anémie

Très rares : neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, lymphocytopénie , pancytopenie.

Troubles du système immunitaire

Très rare : réaction anaphylactoïde (y compris angio-œdème), lupus érythémateux cutanée et systémique.

Troubles psychiatriques

Commune : dépression

Rares : anxiété

Troubles du système nerveux

Très fréquent : céphalées

Fréquents : Dysgueusie * y compris Agueusie *, vertiges

Peu fréquent : Paresthésie, hypoesthésie

Troubles oculaires

Fréquents : Troubles visuels.

Troubles de l'oreille et oreille interne

Rare : acouphènes

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : Symptômes gastro-intestinaux (sensation de satiété, perte d'appétit, dyspepsie, nausées, douleur abdominale légère, diarrhée).

Troubles hépatobiliaires

Rare : Insuffisance hépatique, augmentation des enzymes hépatiques , hépatite, ictère, cholestase

Peau et des tissus sous-cutanés

Très fréquent ; Éruption cutanée, urticaire

Peu fréquent : Réaction de photosensibilité

Très rare : syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse toxique , pustulose exanthématique , , érythème polymorphe généralisée aiguë, érythème multiforme , éruption cutanée toxique, dermatite exfoliative, dermatite bulleuse.

En cas de rougeurs et éruption cutanée progressive, le traitement par LAMINOX doit être interrompu.

Eruptions Psoriasiforme ou d'exacerbation du psoriasis.

Troubles musculo-squelettiques, de tissu conjonctif et de troubles osseux
Très fréquent ; Réactions musculo-squelettiques (arthralgie, myalgie).

Troubles généraux et des troubles du site d'administration

Peu fréquent : Fièvre élevée

Commune : fatigue.

Investigations para cliniques :

Peu fréquent : Perte de poids **

* Hypo agueusie, y compris agueusie, qui guérissent habituellement en plusieurs semaines après l'arrêt du médicament. Des cas isolés d'hypo agueusie prolongée ont été signalés.

** Perte de poids secondaire à dysgueusie.

Autres effets indésirables des médicaments des rapports spontanés et des cas de littérature (fréquence inconnue)

Les effets indésirables suivants ont été tirés de l'expérience post commercialisation de LAMINOX via des rapports spontanés de cas et des cas cités dans la littérature médicale. Puisque ces réactions sont annoncées volontairement d'une population de taille incertaine, il est impossible d'estimer de manière fiable leur fréquence qui est donc classée comme non connu. Les effets indésirables sont listés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Autres effets indésirables des médicaments des rapports spontanés et des cas de littérature médicale (fréquence inconnue)

Troubles du système immunitaire

Réaction anaphylactique, réaction allergique de type humoral

Troubles du système nerveux

Anosmie y compris anosmie permanente, hyposmie.

Troubles oculaires

vision floue, acuité visuelle réduite.

Troubles de l'oreille et oreille interne

Une hypoacousie, déficience auditive.

Troubles vasculaires

Vascularite.

Troubles gastro-intestinaux

Pancréatite.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques.

Troubles musculo-squelettiques, de tissus conjonctif et les troubles osseux

Rhabdomyolyse.

Troubles généraux et des troubles du site d'administration

Syndrome grippal.

Investigations paramédicales

créatine phosphokinase sérique augmentée.

4.9 Surdosage et traitement

Quelques cas de surdosage (jusqu'à 5 g) ont été signalés, entraînant des céphalées, des nausées, des douleurs épigastriques et des vertiges. Le traitement recommandé consiste en une élimination du produit, une administration éventuelle de charbon actif et un traitement symptomatique si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

classe pharmaco thérapeutique :antifongique systémique
code ATC : D01 B A02

Terbinafineest une allylamine qui possède un large spectre d'activité antifongique contre les pathogènes de la peau ,des cheveux et des ongles incluant trichophyton (telle que T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum), Microsporium (telle que. M.canis), Epidermophytonfloccosum, et des levures du genre Candida (telle que . C. albicans) et Pityrosporum.

à des concentrations faibles, il présente une efficacité fongicide contre des dermatophytes, les moisissures et certains champignons dimorphes,

La terbinafine interfère spécifiquement avec la biosynthèse des stérols fongiques à une étape précoce, ceci conduit à une déficience en ergostérol et à une accumulation intracellulaire de squalène, dont le résultats est la mortde la cellule fongique, La terbinafine agit par inhibition de la squalène-époxydase dans la membrane cellulaire des champignons. Cette enzyme n'est pas liée au système du cytochromeP450.

Après utilisation orale, le produit s'accumule au niveau de la peau, des cheveux et desongles, où les concentrations sont fongicides.

Etudes cliniques :

Onychomycoses :

L'efficacité de Terbinafine comprimés dans le traitement de l'onychomycose est illustrée par la réaction des sujets atteints d'infections des ongles d'orteils et/ou des ongles des mains ayant participé à des essais cliniques contrôlés par placebo.

Le Résultat du premier essai sur l'ongle du pied, telle qu'évaluée à 12 semaines de traitement avec suivi de 36 semaines après la fin du traitement, ont démontré la guérison mycologique, définie comme l'apparition simultanée de test négatif au KOH et une culture négative, chez 70 % des sujets. Le traitement a été jugé efficace chez 59 % des sujets (guérison mycologique plus (0 % d'atteinte des ongles ou croissance d'ongle sain >5%).

; 38 % des sujets ont démontré la guérison mycologique et guérison clinique

Résultats de l'essai sur les ongles de la main, l'évaluation à 6 semaines de traitement avec 18 semaines de suivi après la fin du traitement a démontré une guérison mycologique chez 79% des sujets, un traitement efficace chez 75% des sujets, et la guérison mycologique et clinique chez 59 % des sujets.

Le délais moyen pour la résussite globale était d'approximativement 10 mois dans le premier essai sur les ongles d'orteils et de 4 mois pour l'essai concernant les ongles des mains, dans le premier essai sur les ongles d'orteils, le taux de rechute clinique était de 15% chez les sujets évalués au moins 6mois après la guériqon clinique et au moins 1an après avoir terminé le traitement avec terbinafine comprimés

Tineacapitis (teigne du cuir chevelu):

Terbinafine par voie orale (62.5 – 250mg par jour) a été administrée à un total de 117 patients dans 3 essais comparatifs sur l'efficacité, dont plus de 97%

étaient des enfants. Une dose unique de terbinafine et de griséofulvine a été administrée après le repas du soir sur une durée de 4 ou 8 semaines respectivement. L'efficacité, démontrée par un test mycologique négatif et une réduction de la symptomatologie, a été évaluée à l'examen de suivi la 8^{ème} semaine (12^{ème} semaine pour la première et la deuxième essai, 24^{ème} semaine pour le 3^{ème} essai). Un résultat négatif des tests mycologiques a été obtenu lors du suivi dans respectivement 85%, 88% et 72% des patients ayant reçu terbinafine dans les 3 essais, les taux correspondants pour la griséofulvine ont été de 73%, 89% et 69%. Un traitement efficace (test mycologique négatif et aucun, ou de légers symptômes et signes) a été obtenu chez 82%, 78% et 69% des patients traités par terbinafine, comparativement à 66%, 74% et 59% des patients ayant reçu griséofulvine. La différence a été statistiquement significative en faveur de terbinafine dans le premier essai.

Dans une étude randomisée en double aveugle de 12 semaines, en groupes parallèles chez des enfants atteints de la teigne du cuir chevelu due à l'espèce *Trichophyton*; Il a été démontré qu'un traitement à base de terbinafine comprimés de 4 ou 8 semaines avait une efficacité adéquate, dans une seconde étude randomisée de 16 semaines, multicentrique contrôlée par griséofulvine, en groupe parallèles, conduite chez des patients (>4ans) atteints de teigne du cuir chevelu due à des espèces *Microsporum*, la posologie de terbinafine une fois par jour sur des périodes de 6, 8, 12, et 16 semaines, en double aveugle, selon le poids corporel comme suit : <20 kg: 62.5 mg, 20 - 40 kg: 125 mg, >40 kg: 250 mg. Il n'y avait pas de différence significative entre dans les taux de cure complète entre les différents groupes de durée de traitement et la durée de traitement de 6 semaines a montré un taux de guérison complète de 62% avec une bonne tolérance et une bonne compliance.

La terbinafine a été très bien tolérée dans les 2 essais *Trichophyton et Microsporum*. Les résultats ont montré que quaterbinafine réduit la durée de traitement de la teigne du cuir chevelu causée par les espèces trichophyton comparativement à la griséofulvine de 8- 6 semaines à seulement 2-4 semaines,

Dans un essai de phase II réalisé dans la teigne du cuir chevelu, les effets

secondaires rapportés chez 588 enfants enrôlés ont été en général, légers, relativement non fréquents et n'ayant pas une relation certaine avec le traitement, Il y a eu 11 cas rapportés d'élévation des SGPT et un cas d'agueusie, d'autres effets y compris, signes cutanés et gastro-intestinaux légers, ainsi que des résultats de laboratoire indiquant des infections intercurrentes.

Infections fongiques de la peau (tineacorporis, tineacruris,tineapedis) et les infections mycosiques de la peau causées par le genre candida (telle que. Candida albicans) lorsque la thérapie par voie orale est généralement considéré comme approprié en raison de du site, de la gravité ou de l'étendue de l'infection:

La terbinafine 125mg deux fois par jour administrée sur des périodes de 4 semaines (2 essais contrôlés par placebo) et 6 semaines (1 essai , contrôlé par griséofulvine 250mg) a démontré une efficacité (tests mycologiques négatifs et diminution des signes cliniques) statistiquement supérieure au placebo et à la griséofulvine dans le traitement de Tineacorporis/cruris dans les etudes d'efficacité majeure suivantes:

Dans une étude randomisé en double aveugle , contrôlée par placebo de 4 semaines , la terbinafine 125 mg 2 fois par jour a été comparée au placebo chez des patients atteints de candidose cutanée, parmi lesquels, 29% dans le bras de traitement terbinafine et 17% dans le bras de traitement placebo ont présenter une guérison mycologique à la fin de la période de traitement et 67% des patients traités par terbinafine avaient des résultats de tests mycologiques négatifs à la fin de la période de suivi . Etant donné les taux de réponse ci-dessus, le traitement par terbinafine de 2 semaines doit être la durée minimale de traitement, et environ la moitié des patients, nécessitent 3-4 semaines de traitement pour obtenir la guérison.

Deux essai contrôlés randomisés en double aveugle comparant la terbinafine 125mg deux fois par jour au placebo et à la griséofulvine 250mg deux fois par jours dans le traitement de de Tinea pédis. Une guérison mycologique é été obtenue chez 65% des patients sous terbinafine durant le suivi , alors qu'aucun des patients sous placebo n'as répondu au traitement .

Dans une autre étude, la terbinafine comparée à la griséofulvine après 6 semaines de traitement, a démontré une plus grande efficacité (88% et 45% respectivement)

Ces patients ont été revus au bout de 10 mois et il a été observé un taux de guérison de 94% avec terbinafine comparativement à 30% avec la griséofulvine dans la même population étudiée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la terbinafine est bien absorbée (> 70%). Une dose orale unique de 250 mg de terbinafine engendre une concentration plasmatique maximale moyenne de 1,3 microgrammes / ml en moins de 1,5 heures après l'administration.

À l'état d'équilibre (70% de l'état d'équilibre est atteint en environ 28 jours), en comparaison à une seule dose, la concentration maximale de la terbinafine était en moyenne 25% plus élevée et l'ASC plasmatique a augmenté d'un facteur de 2,3.

Distribution :

La terbinafine se lie fortement aux protéines plasmatiques (99 %). Elle diffuse rapidement à travers le derme et s'accumule dans la couche cornée lipophile. Elle est également excrétée dans le sébum, de sorte que des concentrations élevées sont atteintes dans les follicules pileux, les cheveux et les zones cutanées riches en sébum. Il a également été démontré que la terbinafine est présente dans les ongles pendant les premières semaines du traitement.

Biotransformation :

La terbinafine est rapidement et largement métabolisée par des CYP-isoenzymes, principalement CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 et CYP2C19.

Elimination :

A partir de l'augmentation de l'ASC plasmatique une demi-vie effective d'environ 30 heures peut être calculée.

L'administration de doses multiples suivie par prélèvement de sang a révélé une élimination prolongée en 3 phases avec une demi-vie terminale d'environ 16,5 jours.

Biodisponibilité :

La biodisponibilité absolue de la terbinafine à partir de LAMINOX comprimés est d'approximativement 50% en raison d'un premier passage hépatique .

Propriétés caractéristiques de certaines populations

Insuffisance hépatique et rénale :

Le taux d'élimination peut être réduit chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique, entraînant des concentrations plasmatiques élevés de terbinafine.

Une étude pharmacocinétique d'une monodose chez des patients avec insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50mL/min) ou avec une pathologie hépatique préexistante ont montré que la clairance à la créatinine peut être réduite de 50% chez les patients

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours d'études à long terme (allant jusqu'à 1 an) conduites sur des rats et des chiens, on n'a pas observé d'effets toxiques marqués, dans aucune des deux espèces, avec une dose orale allant jusqu'à 100 mg/kg/jour. Avec une dose orale élevée, le foie et peut-être les reins ont été identifiés comme les organes cibles potentiels.

Dans une étude de cancérogenèse orale d'une durée de deux ans, on n'a pas remarqué de résultats anormaux pouvant être mis en relation avec le traitement par des doses allant jusqu'à 130 (mâles) et 156 (femelles) mg/kg par jour.

Dans une étude de cancérogenèse orale d'une durée de deux ans conduite sur des rats, on a observé une incidence accrue de tumeurs hépatiques chez les mâles, avec la posologie la

plus élevée de 69 mg/kg/jour. Les modifications, qui ont été mises en relation avec une prolifération des peroxysomes, semblaient spécifiques de l'espèce, car elles n'ont pas été observées lors de l'étude de cancérogenèse conduite sur des souris, ni dans d'autres études impliquant des souris, des chiens ou des singes.

Au cours d'une étude avec une posologie élevée chez des singes, on a observé des troubles de la réfraction au niveau de la rétine aux posologies plus élevées (dose sans effet toxique de 50 mg/kg). Ces troubles ont été mis en relation avec la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire et ont disparu à l'arrêt du traitement.

Une étude orale d'une durée de 8 semaines conduite sur des rats juvéniles a déterminé une dose sans effet toxique (no toxic effect level ou NTEL) de près de 100 mg/kg/jour, la seule constatation étant une légère augmentation du poids du foie, tandis que chez des chiens adultes recevant ≥ 100 mg/kg/jour (valeurs d'AUC égales à environ 13x (m) et 6x (f) celles observées chez les enfants), on a observé des signes de perturbations au niveau du système nerveux central (SNC), incluant quelques épisodes de convulsions chez des animaux individuels. On a observé les mêmes résultats en cas d'exposition systémique élevée suivant une administration intraveineuse de terbinafine à des rats ou des singes adultes. Une série standard de tests de génotoxicité in vitro et in vivo n'a pas révélé de signes de mutagénicité ni de potentiel clastogène.

On n'a pas observé d'effets néfastes sur la fertilité ni sur d'autres paramètres de reproduction chez des rats ou des lapins.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aerosil 200
Stearate de magnésium
Sodium Starch Glycolate
HPMC-E5
Avicel PH 102
Eau non ionisée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante en dessous de 25°C, protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant plaquettes en Al/PVC –PE- PVDC de 14 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les produits non utilisés ou les déchets doivent être éliminés en conformité avec les «Règlements sur le contrôle des de déchets médicaux» et «Règlements sur le contrôle des emballages et matériaux d'emballage ».

7. DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

ReşitpaşaMah. EskiBüyükdereCad. No:4 34467

Maslak/Sarıyer/ISTANBUL

0212 366 84 00

0212 276 20 20

8. FABRICANT ET CONDITIONNEUR DU PRODUIT FINI

Laboratoire PRODIPHAL PRODUCTION S.P.A

Haouch sbaat du Nord –lot 125 ZONE INDUSTRIELLE ROUIBA

BP 233B ROUIBA 16012 ALGER ALGERIE

9. NUMERO (S) DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT

12/07/13R 172/177

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

Date de première autorisation : 12 mai 2007

Date de dernier renouvellement : **2012**

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 2014 .