

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

TERCYD® 1% Crème dermique T/15g

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tercyd® 1% Crème dermique T/15 g

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour 1g
Terbinafine.....0.010g

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

1. Dermatophyties :

Traitement :

- dermatophyties de la peau glabre,
- intertrigos génitaux et cruraux,
- intertrigos des orteils.

2. Candidoses :

Les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida Albicans*. Cependant, la mise en évidence d'un *Candida* sur la peau ne peut constituer en soi une indication.

Traitement :

- intertrigos, en particulier génito-cruraux, anaux et périanaux,
- perlèche,
- vulvite, balanite.

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.

Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis.

3. Pityriasis versicolor

4.2. Posologie et mode d'administration

POSOLOGIE

Voie cutanée

MODE D'ADMINISTRATION

Une application par jour se fait après avoir nettoyé et séché la zone concernée, suivie d'un massage léger. Pendant la nuit, la surface traitée peut être recouverte d'une gaze.

La durée du traitement est fonction de la pathologie :

L'évaluation de l'effet thérapeutique se fera 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

- Intertrigos inter-orteils à dermatophytes : 1 application par jour pendant 1 semaine.
- Dermatophyties et candidoses cutanées : 1 application par jour pendant 1 semaine.
- Pityriasis versicolor : 1 application par jour pendant 2 semaines.

L'évaluation de la guérison devra alors être faite par votre médecin 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de sensibilisation à la terbinafine ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Du fait du faible taux de résorption de la terbinafine (< 5 %), on peut pratiquement exclure le risque d'effets systémiques.

Cependant, sur une peau lésée, une grande surface et chez le nourrisson (en raison du rapport surface / poids et de l'effet d'occlusion des couches), il faut être attentif à cette éventualité.

Précautions d'emploi

L'utilisation est limitée à l'usage externe.

- Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du Candida),
- Éviter le contact avec les yeux. Ce médicament peut être irritant pour les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer les yeux abondamment à l'eau courante.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament contient de l'alcool cétylique et stéarylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact).

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

Aucune interaction médicamenteuse n'est connue avec les formes topiques de la terbinafine.

4.6. Fertilité, 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.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif et/ou fœtotoxique de la terbinafine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

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

Allaitement

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

Par ailleurs, les nourrissons ne doivent pas entrer en contact avec la peau traitée, y compris la poitrine.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence un effet sur la fécondité de la terbinafine (voir section 5.3.).

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

Sans objet

4.8. Effets indésirables

Des symptômes locaux tels qu'un prurit, une desquamation de la peau, une douleur sur le site d'application, une irritation sur le site d'application, un trouble de la pigmentation, une sensation de brûlure cutanée, un érythème, une croûte ... peuvent survenir sur le site d'application. Ces symptômes mineurs doivent être différenciés des réactions d'hypersensibilité incluant l'éruption cutanée, rapportées de manière sporadique et nécessitant un arrêt du traitement. En cas de contact accidentel avec les yeux, le chlorhydrate de terbinafine peut être irritant pour les yeux. Dans de rares cas, l'infection fongique sous-jacente peut être aggravée.

Les effets indésirables sont listés, par classe de système organe, en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquents ($\geq 1/10$)

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$)

Très rares ($< 1/10.000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : hypersensibilité*

Troubles oculaires :

Rare : Irritation des yeux

Troubles de la peau et du système sous-cutané :

Fréquent : desquamation de la peau, prurit

Peu fréquent : lésion de la peau, croûte, trouble cutané, trouble de la pigmentation, érythème, sensation de brûlure de la peau

Rare : sécheresse de la peau, dermatite de contact, eczéma

Fréquence indéterminée : éruption cutanée*

Troubles généraux et anomalies au site d'application :

Peu fréquent : douleur, douleur au site d'application, irritation au site d'application.

Rare : aggravation de l'état

* Basé sur l'expérience post-commercialisation

4.9. Surdosage

La faible absorption systémique de la terbinafine topique rend le surdosage extrêmement peu probable. Une ingestion accidentelle d'un tube de 30 g de crème TERCYD, contenant 300 mg de chlorhydrate de terbinafine, est comparable à celle d'un comprimé de 250 mg de TERCYD comprimé (posologie quotidienne chez l'adulte).

Dans le cas d'une ingestion accidentelle de TERCYD 1% crème en quantité supérieure à 30 g, des effets indésirables similaires à ceux observés avec un surdosage de TERCYD comprimés pourraient apparaître. Ces effets secondaires comprennent céphalées, nausées, douleurs gastriques et vertiges.

Traitement du surdosage

En cas d'ingestion accidentelle, le traitement recommandé du surdosage consiste à éliminer la terbinafine absorbée par administration de charbon actif essentiellement, et traiter symptomatiquement si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIFONGIQUES TOPIQUES, Code ATC: **D01AE15**

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

La terbinafine est active sur les dermatophytes (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton), sur les levures (Candida, Pityrosporum orbiculaire ou Malassezia furfur...), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes.

La terbinafine 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 P-450).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Moins de 5 % de la dose sont absorbés après application topique, l'exposition systémique est donc très faible.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité à long terme (jusqu'à 1 an) conduites chez le rat et le chien n'ont révélé aucun effet toxique manifeste dans l'une ou l'autre espèce jusqu'à des doses orales d'environ 100 mg/kg par jour. A des doses orales fortes, le foie a été identifié comme un organe cible possible, ainsi que les reins.

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

Au cours des études menées chez le singe à forte dose, des troubles de la réfraction de la rétine ont été observés à des doses plus fortes (dose sans effet toxique de 50 mg/kg). Ces troubles ont été associés à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire; ils ont disparu après la fin de l'administration du médicament. Ils n'ont été associés à aucune altération histologique.

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

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou d'autres paramètres de la reproduction n'a été observé dans les études conduites chez le rat ou le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide stéarique
Alcool benzylique
Alcool cetostearylique
Cire d'abeille blanche
Dimeticone
Isohexadecane
Propylène glycol
Sodium lactate
Stearomacrogol 100
Stearomacrogol 1050
Stearopolypropyleneglycol 1125
Triclosan
Eau purifiée

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium verni

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

8. N°d'AMM

9043642

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

Date d'obtention d'AMM : 29/06/2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin 2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

TABLEAU C

Mme El khansa Ennouichi
Pharmacien Responsable Technique

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TERCYD 1 %, solution pour pulvérisation cutanée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de terbinafine..... 10 mg
Pour 1 g de solution pour pulvérisation cutanée (soit 1% m/m).
Excipient(s) à effet notoire : propylèneglycol (E1520) (50mg/g)
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation cutanée, claire, incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TERCYD 1%, solution est indiqué dans le traitement des dermatophyties cutanées et du pityriasis versicolor chez l'adulte (voir rubrique 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie cutanée uniquement.

Posologie

Ce médicament est uniquement destiné aux adultes :
En fonction de l'indication, appliquer TERCYD1%, solution 1 à 2 fois par jour.

- Dermatophyties de la peau glabre : 1 application par jour pendant 1 semaine.
- Intertrigos génito-cruraux : 1 application / jour pendant 1 semaine.
- Intertrigos interdigito-plantaires : 1 application / jour pendant 1 semaine.
- *Pityriasis versicolor* : 2 applications / jour pendant 1 semaine.

Les symptômes cliniques commencent habituellement à s'améliorer après quelques jours de traitement. Une utilisation irrégulière ou un arrêt prématuré du traitement peut entraîner un risque de rechute.

Si aucun signe d'amélioration n'apparaît 1 semaine après la fin des applications, il est recommandé au patient de demander conseil à un pharmacien afin de vérifier que le produit est correctement appliqué ou un médecin afin de vérifier le diagnostic.

Population pédiatrique

L'utilisation de TERCYD1%, solution n'est pas recommandée chez l'enfant, car les données de sécurité et d'efficacité sont insuffisantes.

Personnes âgées

Il n'y a pas de données ou d'expérience suggérant une quelconque différence dans les dosages ou dans les effets indésirables chez les sujets âgés par rapport aux patients plus jeunes.

Mode d'administration

VOIE CUTANEE

La zone concernée doit être soigneusement nettoyée et séchée avant l'application de TERCYD 1%, solution. Appliquer une quantité suffisante de produit afin que toute la peau lésée et la zone périphérique soit soignée et recouvertes et traitées.

En cas d'infection intertrigineuse (sous-mammaire, interdigital, interglutéale, inguinale), l'application peut être recouverte d'une compresse, en particulier la nuit.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

TERCYD 1%, solution est limitée à l'usage externe.

TERCYD 1%, solution doit être utilisée avec précaution sur les lésions qui pourraient être irritées par l'alcool

Ne pas appliquer sur le visage.

Ce produit peut être irritant pour les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment les yeux avec l'eau courante.

TERCYD 1%, solution doit être tenue hors de la vue et de la portée des enfants.

En cas d'inhalation accidentelle, consulter votre médecin si des symptômes se développent et persistent.

Informations concernant les excipients

Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de la terbinafine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur la grossesse ou sur la santé du fœtus (voir rubrique 5.3). L'utilisation de TERCYD 1%, solution ne doit être envisagée pendant la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

La terbinafine est excrétée dans le lait maternel. Après une utilisation topique uniquement, une exposition systémique faible est attendue. Le TERCYD 1%, solution ne doit être utilisé chez les femmes allaitantes seulement si les bénéfices attendus justifient le risque vis-à-vis du nourrisson. De plus, les nourrissons ne doivent en aucun cas être mis en contact avec les zones de la peau traitée et notamment les seins.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la terbinafine sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

TERCYD1%, solution n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Des symptômes locaux tels qu'un prurit, une desquamation, une douleur, une irritation, un trouble de la pigmentation, une sensation de brûlure cutanée, un érythème, une croûte... peuvent survenir au niveau du site d'application.

Ces symptômes peu sévères doivent être différenciés des réactions d'hypersensibilité incluant l'éruption cutanée, rapportées de manière sporadique et nécessitant un arrêt du traitement.

En cas de contact accidentel avec les yeux, le chlorhydrate de terbinafine peut être irritant pour les yeux. Dans de rares cas, l'infection fongique sous-jacente peut être aggravée.

Les effets indésirables sont listés, par classe de système organe, en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

Très rares ($< 1/10000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables identifiés après la commercialisation sont signalés volontairement chez une population de taille incertaine. La fréquence de ces effets indésirables est « indéterminée » mais susceptible d'être rare ou très rare.

Classe de système organe	Effets indésirables
Fréquence	
Affections du système immunitaire :	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Troubles oculaires :	
Rare	Irritation des yeux
Troubles de la peau et du système sous-cutané :	
Fréquent	Desquamation, prurit
Peu fréquent	Lésion de la peau, croûte, trouble cutané, trouble de la pigmentation, érythème, sensation de brûlure de la peau
Rare	Sécheresse de la peau, dermatite de contact, eczéma
Fréquence indéterminée	Eruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'application :	
Peu fréquent	Douleur, douleur au site d'application, irritation au site d'application.
Rare	Aggravation de l'état

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'email : Pharmacovigilance@adwya.com.tn

4.9. Surdosage

Du fait du faible passage systémique de TERCYD1%, solution, un surdosage est peu probable. Une ingestion accidentelle de 30 ml de TERCYD 1%, solution qui contient 300 mg de terbinafine est

comparable à celle d'un comprimé de 250 mg de TERCYD comprimé (posologie quotidienne chez l'adulte).

Dans le cas d'une ingestion accidentelle de TERCYD 1%, solution en quantité supérieure à 30 ml, des effets indésirables similaires à ceux observés avec un surdosage de TERCYD comprimés pourraient apparaître. Ces effets secondaires comprennent céphalées, nausées, douleurs gastriques et vertiges. En cas d'ingestion accidentelle, prendre en compte la présence éthanol (28,87%v/v).

Traitement du surdosage

En cas d'ingestion accidentelle, le traitement recommandé du surdosage consiste essentiellement à éliminer par administration de charbon activé la terbinafine absorbée, et à mettre en place un traitement symptomatique si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIFONGIQUES TOPIQUES, code ATC : D01AE15

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

La terbinafine est active sur les affections fongiques cutanées dues à des dermatophytes tels que *Trichophyton* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* et *Epidermophyton floccosum*. A faible concentration, la terbinafine est fongicide vis-à-vis des dermatophytes et des moisissures. L'activité fongicide (ex : *Pityrosporum orbiculare* ou *Malassezia furfur*) ou fongistatique sur certaines levures, dépend des espèces.

La terbinafine interfère spécifiquement et de façon précoce sur la biosynthèse de l'ergostérol (constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon), ceci aboutit à un déficit en ergostérol et à l'accumulation intracellulaire de squalène responsable de son action fongicide.

La terbinafine agit par inhibition de la squalène-époxydase dans la membrane cellulaire du champignon, l'enzyme squalène-époxydase n'étant pas liée au système cytochrome P-450. La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres substances.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Moins de 5% de la dose sont absorbés après application topique chez l'homme, l'exposition systémique est donc très faible.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun effet toxique significatif n'a été observé chez le rat et le chien après administration orale à long terme (jusqu'à un an) de doses orales atteignant 100 mg/kg/jour. Aux fortes doses orales, le foie et, à un moindre degré, les reins ont été identifiés comme organes cibles potentiels.

Lors d'une étude de carcinogenèse menée pendant deux ans chez la souris, aucune donnée sur la survenue de néoplasies ou d'autres anomalies attribuables au traitement n'a été mise en évidence après administration orale de doses allant jusqu'à 130 mg/kg/jour (mâles) et 156 mg/kg/jour (femelles).

Lors d'une 2^{ème} étude sur la carcinogenèse menée chez le rat pendant 2 ans, après prise orale de terbinafine, les mâles traités à la plus forte dose (soit 69 mg/kg/jour) ont montré une incidence accrue de tumeurs hépatiques. Il a été montré que ces observations qui pourraient être liées à une prolifération des peroxyosomes, sont spécifiques de cette espèce animale car non retrouvées dans l'étude de carcinogénicité chez la souris ou dans d'autres études menées chez la souris, le chien ou le singe.

Au cours des études à hautes doses orales de terbinafine chez le singe, des irrégularités de réfraction au niveau de la rétine ont été notées aux posologies les plus fortes (dose sans effet toxique 50 mg/kg). Ces irrégularités, non accompagnées de modifications histologiques, étaient associées à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire et ont disparu après l'arrêt du traitement.

Une batterie standard de tests de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo* n'a révélé aucun potentiel mutagène ou clastogène du produit.

VERSION 02

Aucun effet indésirable se rapportant à la fertilité ou aux autres paramètres de la reproduction n'a été observé dans des études sur les rats et les lapins.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau purifiée, éthanol à 96%, PolyvidoneK30, propylèneglycol (E1520), cétomacrogol 1000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.
12 semaines après la première ouverture.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (PEHD) de 30 ml avec dispositif de pulvérisation.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le flacon TERCYD 1%, solution peut être utilisé « tête en haut » ou "tête en bas".
Avant première utilisation, appuyer plusieurs fois sur le diffuseur (généralement 3 fois) afin d'amorcer la pompe.

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

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa -Tunisie Tel : (+216) 71 778 555/ Fax : (+216) 71 778 500 / e-mail : adwya@adwya.com.tn

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

- 9043644 : 30 ml en flacon ((PEHD) Blanc Opaque+avec dispositif de pulvérisation+ Bouchon en PP)

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

17/02/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Février 2021

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II/ TABLEAU C

Mme El Khansa ENNOUICHIKEFI
Pharmacien responsable technique

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

TERCYD® 250 mg Comprimé sécable BT/15 et BT/30

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tercyd® 250mg Comprimé sécable BT/15

Tercyd® 250mg Comprimé sécable BT/30

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Terbinafine	250,00 mg
sous forme de chlorhydrate de terbinafine	281,25 mg

Par comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Onychomycoses,
- Dermatophyties cutanées (notamment dermatophytie de la peau glabre, kératodermie palmo-plantaire, intertrigo interdigito-plantaire),
- 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

Posologie

Adultes

Un comprimé par jour.

Mode d'administration

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

Durée du traitement

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

- 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 se produire que plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Cela correspond au temps nécessaire à la croissance d'un ongle sain.

Populations spéciales

Patients âgés

Aucun élément ne suggère que les patients âgés 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 (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Chez les patients avec une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine < 50 mL/min ou créatininémie > 300 micromoles/L), l'utilisation de la terbinafine n'est pas recommandée car elle n'a pas été étudiée de manière adéquate (voir rubrique 4.3 et 4.4).

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie hépatique chronique ou active (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en dessous de 30 mL/min).

Ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en gardes spéciales

Avant d'initier un traitement par la terbinafine, il convient d'informer le patient de la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement et de consulter le plus rapidement possible un médecin ou un service d'urgences en cas de survenue de signes ou de symptômes persistants et sans cause apparente tels que : nausées, diminution de l'appétit, fatigue, vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, fièvre, angine ou autre infection, atteinte cutanée rapidement extensive, disséminée ou touchant les muqueuses, prurit, asthénie importante, ictère, urines foncées ou selles décolorées.

Fonction hépatique

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

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

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

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

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

Effets dermatologiques

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

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

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

Lupus érythémateux ou psoriasis préexistant

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

Effets hématologiques

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

Altération de la fonction rénale

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

Enfants

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

Précautions d'emploi

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

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

La clairance de la terbinafine peut être augmentée sous l'action de médicaments qui induisent le métabolisme, et peut-être diminuée sous l'action de molécules qui inhibent le cytochrome P450. Si l'administration concomitante de tels médicaments est nécessaire, la posologie de la terbinafine doit être adaptée en conséquence.

D'après les résultats issus d'études réalisées *in vitro* et chez des volontaires sains, la terbinafine a un impact négligeable sur la clairance de la plupart des médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, comme la terfénaïne, le tolbutamide, le triazolam ou les contraceptifs oraux, à l'exception de ceux qui sont métabolisés par le CYP2D6 (voir ci-dessous).

Associations contre-indiquées

+ Tétrabénazine

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

Associations déconseillées

+ Méquitazine

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

+ Tamoxifène

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Ciclosporine

Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine. La terbinafine augmente de 15 % la clairance de la ciclosporine.

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

+ Flécaïnide

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

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

+ Métoprolol

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

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

+ Propafénone

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

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

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine. La rifampicine augmente de 100 % la clairance de la terbinafine.

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

4.6. Fertilité, 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 fœtotoxique de la terbinafine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce produit pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la mère nécessite un traitement par terbinafine par voie orale et si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

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

4.8. Effets indésirables

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

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (5%). Les effets indésirables, rapportés avec TERCYL, soit au cours des essais cliniques, soit après la commercialisation du médicament (notification spontanée ou littérature), sont présentés dans le Tableau 1 par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquente ($\geq 1/10$), fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Infections et infestations	
Très rare :	éruption pustuleuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent :	anémie
Très rare :	neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare :	réaction anaphylactique, angioœdème, lupus érythémateux cutané et systémique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	appétit diminué
Affections psychiatriques	
Fréquent :	dépression
Peu fréquent :	anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	céphalée
Fréquent :	dysgueusie*, agueusie*, sensation vertigineuse
Peu fréquent :	paresthésie, hypoesthésie
Fréquence indéterminée :	anosmie
Affections oculaires	
Fréquent :	Vision trouble, déficience visuelle
	Diminution de l'acuité visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	acouphènes
Fréquence indéterminée :	Hypoacousie, altération de l'audition
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée :	vascularite
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	distension abdominale, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, diarrhée
Fréquence indéterminée :	pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare :	insuffisance hépatique dont certains cas ont exceptionnellement conduit à la transplantation hépatique ou au décès, hépatite, ictère, cholestase, augmentation des taux d'enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	rash, urticaire

Peu fréquent :	réactions de photosensibilité, photodermatose, réaction allergique de photosensibilité, lucite polymorphe
Très rare :	syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG), érythème polymorphe, toxidermie, dermatite exfoliatrice ou bulleuse, éruption vésiculaire, éruption psoriasiforme ou exacerbation de psoriasis, alopecie
Fréquence indéterminée :	Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	arthralgie, myalgie
Fréquence indéterminée :	Rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	fatigue
Peu fréquent :	fièvre
Fréquence indéterminée :	Syndrome grippal
Investigations	
Peu fréquent :	perte de poids**
Fréquence indéterminée :	Créatine phosphokinase augmentée

* Hypoguesie, voire aguesie, qui disparaît généralement dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Des cas isolés d'hypoguesie prolongée ont été rapportés.

** Perte de poids secondaire à une hypoguesie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Centre national de Pharmacovigilance - Site internet : www.CNPV.tn
Ou via email adwya : Pharmacovigilance@adwya.com.tn

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antifongique à usage systémique, code ATC : D01BA02.

Mécanisme d'action

La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamines. La terbinafine est active sur les dermatophytes (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), sur les levures (*Candida*, *Malassezia*), 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 lié 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.

Absorption

La terbinafine administrée par voie orale est bien absorbée (>70%). Après administration unique d'un comprimé dosé à 250 mg, le pic plasmatique moyen (1,3 microgrammes/mL) est atteint dans les 90 minutes suivant la prise. A l'état d'équilibre (70% de l'état d'équilibre est atteint en 28 jours), 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.

Distribution

La terbinafine est fortement liée aux protéines plasmatiques (99%), de manière non saturable. Elle diffuse à travers le derme et s'accumule 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.

Biotransformation

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.

Biodisponibilité

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

Élimination

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

Populations spéciales

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité à long terme (jusqu'à 1 an) conduites chez le rat et le chien n'ont révélé aucun effet toxique manifeste dans l'une ou l'autre espèce jusqu'à des doses orales d'environ 100 mg/kg par jour. A des doses orales fortes, le foie a été identifié comme un organe cible possible, ainsi que les reins.

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

Au cours des études menées chez le singe à forte dose, des troubles de la réfraction de la rétine ont été observés à des doses plus fortes (dose sans effet toxique 50 mg/kg). Ces troubles ont été associés à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire ; ils ont disparu après la fin de l'administration du médicament. Ils n'ont été associés à aucune altération histologique.

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

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou d'autres paramètres de la reproduction n'a été observé dans les études conduites chez le rat ou le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 liste des excipients

Avicel pH 101, croscarmellose sodium, hydroxypropylmethylcellulose, macrogol 6000, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 comprimés sous plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/ALU opaque opaque

30 comprimés sous plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/ALU opaque opaque

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail : adwya@adwya.com.tn

8. NUMERO DE L'AUTORISATION SUR MARCHÉ

Tercyd® 250mg Comprimé sécable BT/15 : N° AMM 9043641

Tercyd® 250mg Comprimé sécable BT/30 : N° AMM 9043643

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

Tercyd® 250mg Comprimé sécable BT/15 Date d'obtention d'AMM : 09/12/2003

Tercyd® 250mg Comprimé sécable BT/30 Date d'obtention d'AMM : 13/09/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mars 2022

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

13.CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau C

El Khansa ENNOUCHI KEFI

Pharmacien responsable technique