

**Direction de l'Évaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques**

## **Rapport public d'évaluation**

*TERBINAFINE TEVA 250 mg, comprimé sécable*

*TERBINAFINE*

**Titulaire d'AMM : TEVA CLASSICS**

Date du RAPPE : 12 décembre 2007
----------------------------------

## Information sur la procédure initiale :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la Directive Européenne 2001/83/CE.</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>TERBINAFINE</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé sécable</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>250 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>TEVA CLASSICS</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 7 juin 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire TEVA CLASSICS pour la spécialité TERBINAFINE TEVA 250 mg, comprimé sécable.*

*TERBINAFINE TEVA 250 mg, comprimé sécable est indiqué pour le traitement des :*

- 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.*

*TERBINAFINE TEVA 250 mg, comprimé sécable est un générique de LAMISIL 250 mg, comprimé sécable commercialisé en France par NOVARTIS PHARMA.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est LAMISIL 250 mg, comprimé commercialisé par NOVARTIS France en France.*

*Aucune nouvelle étude préclinique ou clinique n'a été apportée, ce qui est acceptable pour ce type de demande.*

## 2. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 2.1 Introduction

*TERBINAFINE TEVA 250 mg se présente sous forme de comprimé sécable contenant 250 mg de terbinafine.*

*Les excipients sont : cellulose microcristalline, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium, hypromellose, carboxyméthylamidon sodique (type A).*

*TERBINAFINE TEVA 250 mg, comprimé sécable est conditionnée sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVdC/PVC) ou (Aluminium/PVC/PVdC/PVC/PVdC).*

## 2.2 Principe actif

*TERBINAFINE n'est pas décrit à la Pharmacopée Européenne et la procédure "ASMF" est utilisée. TERBINAFINE est peu soluble dans l'eau.*

*Les spécifications comprennent des essais appropriés pour contrôler la qualité du principe actif. Les limites pour les substances apparentées sont justifiées. Les méthodes analytiques utilisées sont convenablement décrites et validées.*

*Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH (Conférence Internationale d'Harmonisation). Les données présentées sont suffisantes pour confirmer la période de recontrôle.*

## 2.3 Produit fini

*TERBINAFINE TEVA 250 mg, comprimé sécable est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne en vigueur.*

*Tous les excipients utilisés dans le produit ont été démontrés conformes à la Directive 2003/63/EC et à la note explicative « Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMEA/410/01). »*

*Le développement est suffisamment décrit en accord avec les notes explicatives européennes en vigueur.*

*La comparaison du profil de dissolution in-vitro et du profil d'impuretés du produit générique et du produit de référence confirme la similarité entre les deux spécialités.*

*Le procédé de fabrication est suffisamment décrit et les étapes critiques identifiées.*

*Les résultats des études de validation du procédé confirment que le procédé est contrôlé et garantissent la reproductibilité inter lot et la conformité aux spécifications.*

*Les essais réalisés et les spécifications fixées sont appropriés pour contrôler la qualité du produit fini et la sécurité de son utilisation.*

*Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH. Les données présentées confirment la durée de conservation indiquée dans le RCP, 2 ans sans précaution particulière de conservation.*

## 3. DONNEES TOXICOLOGIQUES

*Etant donné que ce produit est un générique et qu'il fait référence à un produit approuvé sur la base d'un dossier complet concernant les études précliniques, de nouvelles données précliniques n'ont pas été soumises et ne sont pas considérées nécessaires.*

## 4. DONNEES CLINIQUES

*Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé proposé est versé dans la documentation fournie.*

### Descriptif

*L'essai fourni a été réalisé en juillet 2005.*

*Le schéma expérimental est classique : protocole croisé, randomisé à deux périodes, avec administration unique (soit un comprimé à 250mg) à jeun chez 48 volontaires sains.*

*Le monitoring des concentrations plasmatiques a été réalisé pendant 96 heures et une période de wash-out de 15 jours a été observée.*

### Les produits comparés

**Test :** Terbinafine Teva 250 mg, comprimé - lot **436017**, exp : 02/2008, dont la taille est de 240 000 comprimés.

**Ref :** LAMISIL 250 mg, comprimé - Novartis France - lot **T4055**, fabriqué le 11/2004 ; exp : 10/2007.

### Analytique

La technique utilisée pour le dosage plasmatique de la Terbinafine est une CLHP avec détection MS/MS. Cette technique est clairement décrite et validée.

### Résultats :

Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des  $AUC_{0-t}$  (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant  $t$ ), des  $AUC_{0-\infty}$  (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des  $C_{max}$  (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de  $[0,80 - 1,25]$ .

### Conclusion :

Les résultats de cet essai établissent la bioéquivalence entre les produits comparés.

## **5. CONCLUSION**

La qualité pharmaceutique de TERBINAFINE TEVA 250 mg, comprimé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

TERBINAFINE TEVA 250 mg, comprimé sécable est générique de LAMISIL 250 mg, comprimé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.