



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

Rapport public d'évaluation

TERBINAFINE ZYDUS 250 mg, comprimé sécable

CHLORHYDRATE DE TERBINAFINE

Titulaire d'AMM : ZYDUS FRANCE

Date du RAPPE : 12 décembre 2007

Information sur la procédure initiale :

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

1. INTRODUCTION

Le 29 mai 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire ZYDUS France pour la spécialité TERBINAFINE ZYDUS 250 mg, comprimé sécable.

TERBINAFINE ZYDUS 250 mg, comprimé sécable est indiqué dans le traitement des onychomycoses, des dermatophyties cutanées et des candidoses cutanées lorsque ces deux dernières infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.

TERBINAFINE ZYDUS 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 sécable commercialisé par NOVARTIS PHARMA 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 ZYDUS 250 mg, comprimé sécable se présente sous forme de comprimé sécable contenant 250 mg de chlorhydrate de terbinafine.

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

TERBINAFINE ZYDUS 250 mg, comprimé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVDC/PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

CHLORHYDRATE DE TERBINAFFINE n'est pas décrit à la Pharmacopée Européenne et la procédure "documentation confidentielle sur la substance active" est utilisée.

CHLORHYDRATE DE TERBINAFFINE est peu ou très 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

TERBINAFFINE ZYDUS 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, 1 an 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

Bref descriptif de l'étude fournie:

- *L'essai fourni a été réalisé en novembre-décembre 2005..*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 250 mg administrée à jeun (soit un comprimé à 250 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 96 heures et une période de wash-out de 15 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *36 volontaires sains ont été inclus.*

Les produits comparés :

Produit test :

Terbinafine 250 mg, comprimé, lot n°ME3555 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

LAMISIL 250 mg, comprimé, NOVARTIS PHARMA-France (lot n°T4070).

Analytique :

La technique utilisée pour le dosage plasmatique est une CLHP avec détection par spectrophotométrie UV. Cette technique est clairement décrite et validée.

Les 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 obtenus établissent la bioéquivalence entre les deux formulations.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

TERBINAFINE ZYDUS 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.