

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**TERBINAFINA TECNIGEN**

(Terbinafina)

**Premium Pharma**

**Numero di AIC: 042855**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Terbinafina Tecnigen. Esso spiega come Terbinafina Tecnigen è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Terbinafina Tecnigen.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Terbinafina Tecnigen i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Terbinafina Tecnigen e a cosa serve?**

Terbinafina Tecnigen è un medicinale contenente il principio attivo terbinafina ed è disponibile in compresse contenenti 250 mg di principio attivo.

Terbinafina Tecnigen è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Lamisil.

Terbinafina Tecnigen si usa per le infezioni da funghi della pelle e delle unghie (onicomicosi) causate da funghi dermatofiti e per le infezioni cutanee da lieviti, sostenute dal genere Candida (ad esempio Candida albicans) per le quali la terapia orale è considerata appropriata per la localizzazione, gravità od estensione dell'infezione. Le compresse di terbinafina somministrate per via orale non sono efficaci contro la Pityriasis versicolor.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Terbinafina Tecnigen?**

Terbinafina Tecnigen può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Generalmente, la dose raccomandata è di una compressa da 2500 mg al giorno. Nei bambini le dosi sono ridotte in funzione dell’età: le compresse sono divisibili per permettere il trattamento di bambini di peso superiore a 20 kg.

Il medicinale non è raccomandato per i pazienti con problemi ai reni o al fegato.

Le compresse possono essere assunte con po’ di acqua, possibilmente alla stessa ora, indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA Terbinafina Tecnigen?**

Terbinafina Tecnigen, il cui codice ATC è D01BA02, contiene il principio attivo terbinafina che ha attività nei confronti di funghi della pelle, dei capelli e delle unghie e di lieviti del genere Candida. La terbinafina interferisce specificatamente con una componente principale della membrana cellulare dei funghi con conseguente morte delle cellule fungine. Dopo somministrazione orale, la terbinafina si concentra nella cute, nei peli e nelle unghie.

**4) COME È STATO STUDIATO Terbinafina Tecnigen?**

Poiché Terbinafina Tecnigen è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Lamisil. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Terbinafina Tecnigen?**

Terbinafina Tecnigen è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Terbinafina Tecnigen E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-11 novembre 2014, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Lamisil, i benefici di Terbinafina Tecnigen sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Terbinafina Tecnigen?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Terbinafina Tecnigen.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Terbinafina Tecnigen**

L’8 giugno 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Terbinafina Tecnigen.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Terbinafina Tecnigen si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 10.07.2015.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Premium Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Terbinafina Tecnigen l’8 giugno 2015.

Terbinafina Tecnigen può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Terbinafina Tecnigen è un medicinale generico contenente il principio attivo terbinafina presente nel medicinale di riferimento Lamisil, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Terbinafina Tecnigen, il cui codice ATC è D01BA02, contiene il principio attivo terbinafina appartenente alla classe delle allilamine, con attività ad ampio spettro nei confronti di miceti patogeni della pelle, dei capelli e delle unghie, quali il genere Tricophyton (es. T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum), Microsporum (es. M. Canis), Epidermophyton floccosum, e i lieviti del genere Candida (es. C. albicans) e Pityrosporum. A basse concentrazioni la terbinafina è fungicida nei confronti di dermatofiti, muffe ed alcuni funghi dimorfi. L'attività sui lieviti è specie-dipendente: su alcune specie è fungicida, su altre fungistatica.

La terbinafina interferisce specificatamente su un passaggio iniziale della biosintesi degli steroli fungini. Ciò provoca una diminuzione dell'ergosterolo (componente principale della membrana cellulare dei funghi) ed un accumulo intracellulare di squalene, con conseguente morte delle cellule fungine. La terbinafina agisce tramite l'inibizione dell'enzima squalene-epossidasi nella membrana cellulare dei funghi. L'enzima squalene-epossidasi non è legato al sistema enzimatico del citocromo P450.

Dopo somministrazione orale, la terbinafina si concentra nella cute, nei peli e nelle unghie con attività fungicida.

Terbinafina Tecnigen si usa per

* Onicomicosi (infezioni micotiche delle unghie) causate da funghi dermatofiti.
* Tinea capitis.
* Infezioni micotiche cutanee da dermatofiti (Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis) e infezioni cutanee da lieviti, sostenute dal genere Candida (ad esempio, Candida albicans) per le quali la terapia orale è considerata appropriata in ragione della loro localizzazione, severità od estensione dell'infezione.

A differenza delle formulazioni topiche di terbinafina, le compresse di terbinafina somministrate per via orale non sono efficaci contro la Pityriasis versicolor.

Poiché Terbinafina Tecnigen contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Lamisil è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Terbinafina Tecnigen e quelli del medicinale di riferimento Lamisil.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

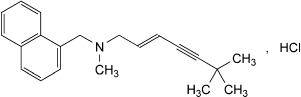
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Terbinafina Tecnigen contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO TERBINAFINA CLORIDRATO**

Nome chimico: (2*E*)-*N*,6,6-Trimethyl-*N*-(naphthalen-1-ylmethyl)hept-2-en-4-yn-1-amine hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C21H26ClN

Peso molecolare: 327.9 g/mol

# CAS: [78628-80-5]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: molto poco o poco solubile in acqua, poco solubile in acetone, molto solubile in etanolo anidro e in metanolo.

Il principio attivo terbinafina è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Ad eccezione del confezionamento primario e della stabilità, tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento è costituito da una doppia busta di polietilene posta in barattolo di polietilene.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 4 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Terbinafina Tecnigen è disponibile in compresse contenenti 250 mg di terbinafina. Le compresse sono rotonde, piatte, di colore bianco, con un’incisione su un lato che permette la divisione in due dosi uguali.

Gli eccipienti sono i seguenti: Cellulosa microcristallina PH101, Ipromellosa, Croscarmellosa sodica, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Lamisil.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per tutti i dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Terbinafina Tecnigen è confezionato in blister di PVC/alluminio. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni con conservazione a temperatura inferiore a 30°C.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Terbinafina Tecnigen è considerata adeguata.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Terbinafina Tecnigen dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Terbinafina Tecnigen contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Lamisil è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Terbinafina Tecnigen si usa per

* Onicomicosi (infezioni micotiche delle unghie) causate da funghi dermatofiti.
* Tinea capitis.
* Infezioni micotiche cutanee da dermatofiti (Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis) e infezioni cutanee da lieviti, sostenute dal genere Candida (ad esempio, Candida albicans) per le quali la terapia orale è considerata appropriata in ragione della loro localizzazione, severità od estensione dell'infezione.

A differenza delle formulazioni topiche di terbinafina, le compresse di terbinafina somministrate per via orale non sono efficaci contro la Pityriasis versicolor.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di terbinafina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di terbinafina è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Terbinafina Tecnigen contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Lamisil autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Terbinafina Tecnigen e quelli del medicinale di riferimento Lamisil.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 32 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, le compresse del medicinale test e del medicinale di riferimento sono state somministrate con un po’ di acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 21 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 72 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due principi attivi sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per i lo studio sono state: Cmax, AUC0-t, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmaxe AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

32 volontari sani sono stati arruolati nello studio e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, venivano riscontrati 20 eventi avversi, di cui solo 6 giudicati possibilmente correlati con le formulazioni in studio, ed erano tutti di entità lieve o moderata.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **TERBINAFINA** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 100.39 | 95.68-105.33 |
| **Cmax** | 99.78 | 88.25-112.82 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Terbinafina Tecnigen è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Terbinafina Tecnigen.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Effetti dermatologici  Effetti ematologici  Epatotossicità |
| Rischi importanti potenziali | Uso durante l’allattamento  Uso in gravidanza |
| Informazioni mancanti | Uso nei bambini  Disfunzione renale |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Terbinafina Tecnigen sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Terbinafina Tecnigen è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

In accordo alla normativa vigente, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) si è impegnato a presentare il Foglio Illustrativo redatto in conformità al modello (modello QRD) redatto secondo il formato europeo leggibile per il paziente, confermato dai risultati del test di leggibilità che sarà condotto in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Terbinafina Tecnigen è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Terbinafina Tecnigen e il medicinale di riferimento Lamisil sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).