

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

Rapport public d'évaluation

*FLUOXETINE ZYDUS 20 mg,
comprimé dispersible sécable*

FLUOXETINE

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>fluoxétine</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé dispersible sécable</i>
Dosage (s)	<i>20 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>ZYDUS FRANCE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 20 juin 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire ZYDUS FRANCE pour la spécialité FLUOXETINE ZYDUS 20 mg, comprimé dispersible sécable.

FLUOXETINE ZYDUS 20 mg, comprimé dispersible sécable est indiqué pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), des troubles obsessionnels compulsifs et de la boulimie : en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs.

FLUOXETINE ZYDUS 20 mg, comprimé dispersible sécable est un générique de PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable commercialisé en France par LILLY FRANCE SAS.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable commercialisé par LILLY FRANCE SAS 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

FLUOXETINE ZYDUS 20 mg se présente sous forme de comprimé dispersible sécable contenant 20 mg de fluoxétine.

Les excipients sont : cellulose microcristalline, acide alginique, hypromellose, arôme menthe poivrée, arôme abricot, aspartam (E951), laurylsulfate de sodium, silice précipitée et stéarate de magnésium.

FLUOXETINE ZYDUS 20 mg, comprimé dispersible sécable est conditionnée dans des plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

2.2 Principe actif

La fluoxétine est décrite à la Pharmacopée Européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP).

La fluoxétine est assez 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

FLUOXETINE ZYDUS 20 mg, comprimé dispersible 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, 18 mois.

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

A l'appui de cette demande, un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 20 mg est versé.

L'essai fourni a été réalisé du 22 Juin 2006 au 24 Août 2006.

Le schéma expérimental suivi est une étude croisée et randomisée à 2 bras.

Dose unique (20 mg) administrée à jeun (soit un comprimé dosé à 20 mg).

Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 672 heures et une période de wash-out de 63 jours entre les deux séquences de traitement.

36 volontaires sains ont été inclus dont 26 ont fini l'étude et ont été analysés. 11 sujets sont sortis de l'étude (sortie documentée) et 1 sujet a été remplacé.

Les produits comparés :

Produit test : Fluoxétine 20 mg, comprimé dispersible issu du lot n°ME3486 fabriqué en Septembre 2005 dont la taille est de 100 000 unités (lot de stabilité).

Produit de référence : PROZAC 20 mg, comprimé dispersible commercialisé par LILLY FRANCE SA en France issu du lot n°A168105 (expiration Novembre 2007).

Analytique :

Le dosage plasmatique de la Fluoxétine a été réalisé du 06 au 19 Octobre 2006. La technique utilisée est une méthode par LC-MS-MS. Cette méthode 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-∞}(aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C_{max} (concentration plasmatique maximale) pour la fluoxétine et la norfluoxétine sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 – 1,25].

Conclusions :

Les résultats établissent la bioéquivalence pour la fluoxétine et la norfluoxétine (métabolite actif). La bioéquivalence est donc démontrée entre le comprimé générique proposé et le produit de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de FLUOXETINE ZYDUS 20 mg, comprimé dispersible sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

FLUOXETINE ZYDUS 20 mg, comprimé dispersible sécable est générique de PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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