



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

## **Rapport public d'évaluation**

***FLUOXETINE ISOMED 20 mg, gélule***

***FLUOXETINE (CHLORHYDRATE DE)***

**Titulaire d'AMM : PLUS PHARMACIE SA**

**Date du RAPPE : 08 novembre 2010**

## Information sur la procédure initiale :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>fluoxétine (chlorhydrate de)</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>gélule</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>20 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>PLUS PHARMACIE SA</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 22 octobre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PLUS PHARMACIE SA pour la spécialité FLUOXETINE ISOMED 20 mg, gélule.*

*FLUOXETINE ISOMED 20 mg, gélule est indiqué dans le traitement :*

### *Adulte*

- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).*
- Troubles obsessionnels compulsifs.*
- Boulimie : en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs.*

### *Enfant âgé de 8 ans et plus et adolescent*

- Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) modéré à sévère, en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique. Le traitement antidépresseur ne devrait être proposé pour un enfant ou un adolescent souffrant de dépression modérée à sévère qu'en association à une prise en charge psychothérapeutique concomitante.*

*FLUOXETINE ISOMED 20 mg, gélule est un générique de PROZAC 20 mg, gélule commercialisé en France par LILLY France.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est PROZAC 20 mg, gélule, commercialisé par LILLY 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 ISOMED 20 mg se présente sous forme de gélule contenant 20 mg de fluoxétine (chlorhydrate de).*

*Les excipients sont : amidon de maïs pré-gélatinisé.*

*Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), bleu brillant (E133).*

*FLUOXETINE ISOMED 20 mg, gélule est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).*

## 2.2 Principe actif

*Le principe actif fluoxétine (chlorhydrate de) est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).*

*Le principe actif fluoxétine (chlorhydrate de) 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 ISOMED 20 mg, gélule est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de l'oxyde de fer jaune (E172) et du bleu brillant (E 133).*

*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, 3 ans sans précautions particulières 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

*Au plan biopharmaceutique :*

**Bref descriptif de l'étude fournie :**

- *L'essai fourni a été réalisé de mai à septembre 2005.*
- *Le schéma expérimental suivi est un cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun de 20 mg (soit 1 gélule dosée à 20 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 45 jours et une période de wash-out de 68 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *30 volontaires sains ont été inclus dont 27 ont fini l'étude et ont été analysés.*

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

*gélules Fluoxétine 20 mg. Ces gélules sont issues du lot n° 1507715, taille 180 000 gélules.*

**Produit de référence :**

*PROZAC 20 mg, gélule, commercialisé par LILLY en France (fabriqué au Royaume-Uni).*

**Analytique :**

*La technique utilisée est une LC-MS-MS. Cette technique est clairement décrite et validée.*

**Les résultats :**

*Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des AUC<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 - 1,25].*

**Conclusion :**

*La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité FLUOXETINE ISOMED 20 mg, gélule et la spécialité de référence.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de FLUOXETINE ISOMED 20 mg, gélule a été démontrée suffisante et reproductible.*

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.*

*FLUOXETINE ISOMED 20 mg, gélule est générique de PROZAC 20 mg, gélule qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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