



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

Rapport public d'évaluation

FLUOXETINE O.P.I.H FRANCE 20 mg, gélule

FLUOXETINE (CHLORHYDRATE DE)

**Titulaire d'AMM :
RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES**

Date du RAPPE : 16 décembre 2010

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 (chlorhydrate de)</i> |
| Forme pharmaceutique | <i>gélule</i> |
| Dosage (s) | <i>20 mg</i> |
| Demandeur d'AMM : | <i>RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES</i> |
| Type de procédure | <i>Nationale</i> |

1. INTRODUCTION

Le 22 octobre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES pour la spécialité FLUOXETINE O.P.I.H FRANCE 20 mg, gélule.

FLUOXETINE O.P.I.H FRANCE 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 O.P.I.H FRANCE 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 O.P.I.H FRANCE 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 O.P.I.H FRANCE 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 O.P.I.H FRANCE 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).

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_{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) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 - 1,25].

Conclusion :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité FLUOXETINE O.P.I.H FRANCE 20 mg, gélule et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de FLUOXETINE O.P.I.H FRANCE 20 mg, gélule a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

FLUOXETINE O.P.I.H FRANCE 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.