



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

## **Rapport public d'évaluation**

***FLUCONAZOLE PANPHARMA 50 mg, gélule***

***FLUCONAZOLE***

**Titulaire d'AMM : PANPHARMA SA**

**Date du RAPPE : 07 janvier 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>Fluconazole</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>gélule</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>50 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>PANPHARMA SA</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 29 mai 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PANPHARMA SA pour la spécialité FLUCONAZOLE PANPHARMA 50 mg, gélule.*

*FLUCONAZOLE PANPHARMA 50 mg, gélule est indiqué dans les traitements :*

### *Chez l'adulte :*

- des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, soit en raison d'une affection maligne, soit d'un syndrome de déficience immunitaire acquise (SIDA),*
- des candidoses buccales atrophiques.*

### *Chez l'enfant :*

- Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé.*
- Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires.*
- Traitement des cryptococcoses neuro-méningées ; le traitement d'entretien au cours du SIDA doit être poursuivi indéfiniment.*

*FLUCONAZOLE PANPHARMA 50 mg, gélule est un générique de TRIFLUCAN 50 mg, gélule commercialisé en France par PFIZER HOLDING FRANCE.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est DIFLUCAN 200 mg commercialisée par PFIZER au Royaume-Uni, de formule identique à la référence française.*

*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

*FLUCONAZOLE PANPHARMA 50 mg se présente sous forme de gélule contenant 50 mg de fluconazole.*

*Les excipients sont :*

*Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, laurilsulfate de sodium.*

*Composition de l'enveloppe de la gélule : dioxyde de titane (E171), jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer jaune (E172), bleu patenté V (E131), gélatine.*

*FLUCONAZOLE PANPHARMA 50 mg, gélule est conditionné sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).*

## **2.2 Principe actif**

*Le principe actif fluconazole est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.*

*Le principe actif fluconazole est 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**

*FLUCONAZOLE PANPHARMA 50 mg, gélule est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur, à l'exception du jaune de quinoleine (E104), du bleu patenté V (E131) et 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, 4 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**

*Un essai de bio-équivalence réalisé avec la gélule dosée à 200 mg est versé à l'appui de cette demande.*

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

- L'essai fourni a été réalisé du 05/10/03 au 02/11/03.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*

- Dose unique de 200 mg administrée à jeun (soit 1 gélule dosée à 200 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 168 heures avec une période de wash-out de 3 semaines entre les deux séquences de traitement.
- 28 volontaires sains ont été inclus, 24 ont été retenus pour l'analyse finale.

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

Gélule de Fluconazole à 200 mg, issue du lot n° F11 dont la taille est de 100 000 gélules.

**Produit de référence :**

Gélule DIFLUCAN 200 mg, commercialisée par PFIZER au Royaume-Uni (lot N° 0292009B4), de composition identique à celle de la référence française.

**Analytique :**

Les dosages plasmatiques du principe actif, le fluconazole, ont été réalisés par une technique LC-MS-MS. Cette technique est 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 :**

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité FLUCONAZOLE PANPHARMA 200 mg, gélule et la spécialité de référence utilisée (Royaume-Uni) dont la composition est identique à celle de la référence française..

Compte-tenu de l'homothétie des formules des dosages 200 mg et 50 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active dans ces intervalles de doses, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 200 mg peuvent être extrapolés au dosage 50 mg.

## 5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de FLUCONAZOLE PANPHARMA 50 mg, gélule a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

FLUCONAZOLE PANPHARMA 50 mg, gélule est générique de TRIFLUCAN 50 mg, gélule qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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