



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

Rapport public d'évaluation

FLUCONAZOLE CRISTERS 50 mg, gélule

FLUCONAZOLE

Titulaire d'AMM : CRISTERS

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

1. INTRODUCTION

Le 02 juillet 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire CRISTERS pour la spécialité FLUCONAZOLE CRISTERS 50 mg, gélule.

FLUCONAZOLE CRISTERS 50 mg, gélule est indiqué dans le traitement :

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 CRISTERS 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 TRIFLUCAN 200 mg, gélule commercialisée par PFIZER HOLDING 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

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

Les excipients sont :

Lactose monohydraté, amidon de maïs pré-gélatinisé, laurilsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), bleu brillant FCF(E133), oxyde de fer jaune(E172), azorubine(E122), laurilsulfate de sodium.

FLUCONAZOLE CRISTERS 50 mg, gélule est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le principe actif fluconazole est décrite 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 CRISTERS 50 mg, gélule est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception du bleu brillant FCF, de l'oxyde de fer jaune et de l'azorubine.

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

Un essai de bioéquivalence testant la gélule 200 mg est versé dans la documentation fournie.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Octobre 2005.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique à jeun de 200 mg (soit 1 gélule à 200 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 192 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.*

- 28 volontaires sains ont été inclus dont 27 ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

Fluconazole 200 mg gélules, issues du lot n° ME2138, dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Triflucan 200 mg gélules fabriquées par Pfizer France et issues du lot 3012207.

Analytique :

Le dosage plasmatique du Fluconazole a été réalisé au moyen d'une technique LC-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 $AUC_{0-\infty}$ (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 les deux spécialités dosées à 200 mg.

Compte-tenu de la linéarité de la cinétique du fluconazole, de l'homothétie des dosages 50 et 200 mg, les résultats de l'essai réalisé sur le dosage 200 mg peuvent être extrapolés au dosage 50 mg.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

FLUCONAZOLE CRISTERS 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.