

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

## **Rapport public d'évaluation**

*FLUOXETINE MERCK GENERIQUES 20 mg,  
comprimé dispersible sécable*

*FLUOXETINE*

**Titulaire d'AMM : MERCK GENERIQUES**

**Date du RAPPE : 12 décembre 2007**

## 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>FLUOXETINE</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé dispersible sécable</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>20 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>MERCK GENERIQUES</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 28 novembre 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire MERCK GENERIQUES pour la spécialité FLUOXETINE MERCK GENERIQUES 20 mg, comprimé dispersible sécable.*

*FLUOXETINE MERCK GENERIQUES 20 mg, comprimé dispersible sécable est indiqué pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), des troubles obsessionnels compulsifs et 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 MERCK GENERIQUES 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 MERCK GENERIQUES se présente sous forme de comprimé dispersible sécable contenant 20 mg de fluoxétine.*

*Les excipients sont : cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, crospovidone, saccharine sodique, arôme menthe poivrée.*

*FLUOXETINE MERCK GENERIQUES 20 mg, comprimé dispersible sécable est conditionnée sous plaquettes thermoformées (PVDC/PE/PVC/Aluminium).*

## 2.2 Principe actif

*La FLUOXETINE est décrite à la Pharmacopée Européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.*

*La FLUOXETINE 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 MERCK GENERIQUES 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, 3 ans, à conserver à une température ne dépassant pas +25°C.*

## 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.*

### Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en juillet 2001.*
- *L'étude a été réalisée selon un protocole croisé, randomisé avec administration unique.*
- *Dose unique de 20 mg administrée à jeun (soit un comprimé dosé à 20 mg) chez 24 volontaires sains.*
- *Une période de wash-out de 8 semaines a été observée.*

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

*FLUOXETINE 20 mg, comprimé dispersible sécable.*

*Ces comprimés sont issus du lot n° 080900, dont la taille est de 100 000 comprimés.*

**Produit de référence :**

*PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable, commercialisés par LILLY FRANCE SAS en France, issus du lot n° 5426.*

**Analytique :**

*Les dosages ont été réalisés par CL-SM-SM. 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  $[0,80 - 1,25]$ .*

**Conclusions :**

*Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre les deux comprimés comparés.*

## **5. CONCLUSION**

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

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

*FLUOXETINE MERCK GENERIQUES 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.*