

**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 :

Base légale	<i>Générique selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
Principe(s) actif(s)	<i>FLUOXETINE</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé dispersible sécable</i>
Dosage (s)	<i>20 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MERCK GENERIQUES</i>
Type de procédure	<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.