

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

Rapport public d'évaluation

***OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 10 mg, comprimé
pelliculé***

OLANZAPINE

Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE SN

Date du RAPPE : 17 février 2009

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>Olanzapine</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MEDIPHA SANTE SN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 08 janvier 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 10 mg, comprimé pelliculé.

L'OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 10 mg, comprimé pelliculé est indiquée dans le traitement de la schizophrénie.

Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.

L'olanzapine est indiquée dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.

L'olanzapine est indiquée dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque.

OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 10 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZYPREXA 10 mg, comprimé enrobé commercialisé en France par ELI LILLY NEDERLAND BV.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ZYPREXA 5 mg comprimé commercialisé par la Société Lilly dans la Communauté européenne. Il s'agit d'un produit enregistré par procédure Centralisée ayant la même formulation dans tous les pays de la Communauté européenne.

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

OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 10 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 10 mg d'olanzapine.

Les excipients sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique type A,

Pelliculage : macrogol 6000, Sepifilm LP-761 blanc, hydroxypropylméthylcellulose, acide stéarique, dioxyde de titane (E 171).

OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 10 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (Polyamide/PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Olanzapine n'est pas décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Olanzapine est pratiquement insoluble 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

OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 10 mg, comprimé pelliculé 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, 2 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé 5 mg est versé à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Décembre 2004 à Janvier 2005.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique de 5 mg administrée à jeun (soit un comprimé dosé à 5 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 120 heures et une période de wash-out de 28 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 36 observations analysables sont prévues par le protocole. 36 volontaires sains ont été inclus dont 33 ont fini les deux phases de l'étude. Les sortis d'essai sont documentés.*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimés Olanzapine 5 mg. Ces comprimés sont issus du lot n° OLP 5-51 et dont la taille est représentative de la future production industrielle.

Produit de référence :

ZYPREXA 5 mg comprimés, commercialisés par la Société Lilly. Il s'agit d'un produit enregistré par procédure Centralisée ayant la même formulation dans tous les pays de la Communauté.

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS.

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 OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 10 mg, comprimé pelliculé la spécialité et la spécialité de référence.

Le rapport entre excipients est identique pour les deux dosages 5 et 10 mg. Ces spécialités sont homothétiques.

En conséquence, compte-tenu de la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'étude réalisée sur le dosage 5 mg peuvent être extrapolés au 10 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 10 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 10 mg, comprimé pelliculé est générique de ZYPREXA 10 mg, comprimé enrobé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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