

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

Rapport public d'évaluation

OLANZAPINE ISOMED 5 mg, comprimé

OLANZAPINE

Titulaire d'AMM : PLUS PHARMACIE SA

Date du RAPPE : 21 juillet 2011
--

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</i>
Dosage (s)	<i>5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>PLUS PHARMACIE SA</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 07 février 2011, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PLUS PHARMACIE SA pour la spécialité OLANZAPINE ISOMED 5 mg, comprimé.

OLANZAPINE ISOMED 5 mg, comprimé est indiqué 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 ISOMED 5 mg, comprimé est un générique de ZYPREXA 5 mg, comprimé enrobé commercialisé ELI LILLY NEDERLAND BV au Pays-Bas.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ZYPREXA 10 mg commercialisée par ELI LILLY 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

OLANZAPINE ISOMED 5 mg se présente sous forme de comprimé contenant 5 mg d'olanzapine.

Les excipients sont : lactose monohydraté, cellulose, amidon de maïs pré-gélatinisé, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

OLANZAPINE ISOMED 5 mg, comprimé est conditionné sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Le principe actif 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 ISOMED 5 mg, comprimé 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, 4 ans à conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

A l'appui de la présente demande, une étude de pharmacocinétique réalisée avec le dosage à 10 mg est versée.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- Un essai a été fourni.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique de 10 mg administrée à jeun (soit un comprimé de 10 mg).*

- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 144 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *24 volontaires sains ont été inclus et 22 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimé olanzapine 10 mg. Ces comprimés sont issus du lot n° PP-03(1201) dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Comprimé ZYPREXA 10 mg commercialisé par ELI LILLY en France (lot n° C6213).

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-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 la spécialité OLANZAPINE ISOMED 10 mg, comprimé et la spécialité de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 10 mg et 5 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 10 mg peuvent être extrapolés au dosage 5 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de OLANZAPINE ISOMED 5 mg, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

OLANZAPINE ISOMED 5 mg, comprimé est générique de de ZYPREXA 5 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.