



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

Rapport public d'évaluation

***OLANZAPINE ALTER 10 mg, comprimé
orodispersible***

OLANZAPINE

Titulaire d'AMM : LABORATOIRES ALTER

Date du RAPPE : 23 juin 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 orodispersible</i> |
| Dosage (s) | <i>10 mg</i> |
| Demandeur d'AMM : | <i>LABORATOIRES ALTER</i> |
| Type de procédure | <i>Nationale</i> |

1. INTRODUCTION

Le 28 décembre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché aux LABORATOIRES ALTER pour la spécialité OLANZAPINE ALTER 10 mg, comprimé orodispersible.

OLANZAPINE ALTER 10 mg, comprimé orodispersible est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

Adultes

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 ALTER 10 mg, comprimé orodispersible est un générique de ZYPREXA VELOTAB 10 mg, comprimé orodispersible commercialisé 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 ZYPREXAVELOTAB 5 mg, comprimé orodispersible, commercialisée par ELI LILLY NEDERLAND BV en Allemagne de formule identique à la référence française.

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 ALTER 10 mg se présente sous forme de comprimé orodispersible contenant 10 mg d'olanzapine.

Les excipients sont :

Crospovidone, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, arôme menthe, talc, stéarate de magnésium, hydroxypropyl cellulose (Klucel LF).*

Composition de l'arôme menthe : huile essentielle de menthe, huile essentielle déterpénée de menthe, eucalyptol, menthone, isomenthone, acétate de méthyle, menthol.

OLANZAPINE ALTER 10 mg, comprimé orodispersible est conditionné sous plaquettes thermoformées (PA/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 ALTER 10 mg, comprimé orodispersible 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 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

A l'appui de la demande un essai de bioéquivalence est fourni avec le comprimé orodispersible dosé à 5 mg.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en octobre 2006.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*

- Dose unique à jeun de 5 mg (soit un comprimé de 5 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 168 heures avec une période de wash-out de 21 jours entre chaque période de traitement.
- 30 volontaires sains ont été sélectionnés et 28 ont terminé l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

OLANZAPINE 5 mg, comprimé orodispersible. Ces comprimés sont issus du lot n° 323026 dont la taille est de 110000 unités.

Produits de référence :

ZYPREXAVELOTAB 5 mg, comprimés orodispersibles, commercialisés par Eli Lilly Nederland BV en Allemagne, issus du lot n° A156316A, dont la formule est identique à celle de la spécialité de référence française (AMM obtenue en procédure centralisée).

Analytique :

La technique utilisée était une méthode CLHP avec détection MS/MS 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-∞} (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 ALTER 5 mg, comprimé orodispersible et la spécialité de référence utilisée. Compte tenu de la linéarité de la cinétique et de l'homothétie des dosages 5 mg et 10 mg, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 5 mg peuvent être extrapolés au dosage 10 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de OLANZAPINE ALTER 10 mg, comprimé orodispersible a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

OLANZAPINE ALTER 10 mg, comprimé orodispersible est générique de ZYPREXA VELOTAB 10 mg, comprimé orodispersible qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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