

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

## **Rapport public d'évaluation**

***OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 5 mg,  
comprimé pelliculé***

*OLANZAPINE*

**Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE SN**

**Date du RAPPE : 17 février 2009**

## 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>Olanzapine</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>5 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>MEDIPHA SANTE SN</i>
<b>Type de procédure</b>	<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 5 mg, comprimé pelliculé.*

*L'OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 5 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 5 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZYPREXA 5 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 5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 5 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 5 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 5 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 5-51et 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 5 mg, comprimé pelliculé la spécialité et la spécialité de référence.

## **5. CONCLUSION**

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

OLANZAPINE MEDIPHA SANTE 5 mg, comprimé pelliculé est générique 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.