

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

## **Rapport public d'évaluation**

***OLANZAPINE ISOMED 10 mg, comprimé***

***OLANZAPINE***

**Titulaire d'AMM : PLUS PHARMACIE SA**

<b>Date du RAPPE : 21 juillet 2011</b>
--

## 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</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>10 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>PLUS PHARMACIE SA</i>
<b>Type de procédure</b>	<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 10 mg, comprimé.*

*OLANZAPINE ISOMED 10 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 10 mg, comprimé est un générique de ZYPREXA 10 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 10 mg se présente sous forme de comprimé contenant 10 mg d'olanzapine. Les excipients sont : lactose monohydraté, cellulose, amidon de maïs prégélatinisé, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.*

*OLANZAPINE ISOMED 10 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 10 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, 5 ans à conserver dans l'emballage 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.*

## **5. CONCLUSION**

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

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.*

*OLANZAPINE ISOMED 10 mg, comprimé est générique de 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.*