



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

Rapport public d'évaluation

ZAPINOL 2,5 mg, comprimé pelliculé

OLANZAPINE

Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE SN

Date du RAPPE : 07 janvier 2010

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>2,5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MEDIPHA SANTE SN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 09 juillet 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité ZAPINOL 2,5 mg, comprimé pelliculé.

ZAPINOL 2,5 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement :

Adultes

L'olanzapine 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.

ZAPINOL 2,5 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZYPREXA 2,5 mg, comprimé enrobé commercialisé dans la communauté européenne 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, fabriqué par Eli Lilly en Allemagne dont la formule est identique à celle de la spécialité de 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

ZAPINOL 2,5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 2,5 mg de d'olanzapine.

Les excipients sont :

Lactose anhydre, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY AMB Blanc.*

**OPADRY AMB Blanc : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), talc, lécithine de soja, gomme xanthane.*

ZAPINOL 2,5 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes formées à froid (Aluminium/Aluminium) et en flacons (PEHD).

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.

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

ZAPINOL 2,5 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de la lécithine de soja.

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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 5 mg est versé dans la documentation.

Bref descriptif de l'étude fournie

- L'essai fourni a été réalisé en Janvier-Février 2006.
- Le schéma expérimental suivi est classique : étude randomisée en cross-over à 2 périodes et 2 séquences.
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 144h avec une période de wash-out de 21 jours entre les deux séquences de traitement.

- 24 (+2) volontaires ont été inclus ; 24 sujets ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés

Produit test

olanzapine Médipha santé 5 mg, comprimé, issu du lot n° 92941 dont la taille est de 110 000 unités.

Produit référence

ZYPREXA 5 mg comprimé, fabriqué par Eli Lilly en Allemagne, issus du lot n° A079482, dont la formule est identique à celle de la spécialité de référence française.

Analytique

La technique utilisée est une technique LC/MS/MS. Cette technique est correctement 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 ZAPINOL 5 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence. Compte-tenu de l'homothétie des formules des dosages 5 et 2,5 mg, et la linéarité de la cinétique de l'olanzapine, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 5 mg peuvent être extrapolés au dosage 2,5 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de ZAPINOL 2,5 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ZAPINOL 2,5 mg, comprimé pelliculé est générique de ZYPREXA 2,5 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.