



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

Rapport public d'évaluation

OROZAPINOL 15 mg, comprimé orodispersible

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 orodispersible</i>
Dosage (s)	<i>15 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MEDIPHA SANTE SN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 11 mai 2009,, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité OROZAPINOL 15 mg, comprimé orodispersible.

OROZAPINOL 15 mg, comprimé orodispersible est indiqué dans le traitement de :

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.

OROZAPINOL 15 mg, comprimé orodispersible est un générique de ZYPREXA VELOTAB 15 mg, comprimé orodispersible commercialisé aux Pays-bas par ELI LILLY Nederland BV.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. Les spécialités de référence utilisées dans l'étude de bioéquivalence sont ZYPREXA 5 mg, comprimé enrobé commercialisé par ELI LILLY Nederland BV en Allemagne de formule identique à celle de la spécialité de référence française et ZYPREXA VELOTAB 5 mg, comprimé orodispersible commercialisé par ELI LILLY Nederland BV en Allemagne de formule 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

OROZAPINOL 15 mg se présente sous forme de comprimé orodispersible contenant 15 mg d'olanzapine.

Les excipients sont :

Stéarate de magnésium, L-méthionine, silice colloïdale anhydre, hydroxypropylcellulose faiblement substitué, crospovidone, aspartam, cellulose microcristalline, gomme guar, carbonate de magnésium lourd, arôme orange.

*OROZAPINOL 15 mg, comprimé orodispersible est conditionné :
Sous plaquettes formées à froid (Alu/Alu) de type "push-through" ;
Sous plaquettes formées à froid (Alu/Alu) de type "peel off" ;
En flacon (PEHD).*

2.2 Principe actif

Le principe actif l'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

OROZAPINOL 15 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 : 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

A l'appui de la demande un essai de bioéquivalence est fourni avec le comprimé dosé à 5 mg, versus 2 spécialités de référence : le comprimé orodispersible ZYPREXA VELOTAB et le comprimé enrobé ZYPREXA.

Bref descriptif de l'étude fournie

- *L'essai fourni a été réalisé du 15/06/06 au 02/08/06.*

- *Le schéma expérimental suivi est classique : étude comparative randomisée en cross-over à trois périodes et trois séquences.*
- *Dose unique à jeun de 5 mg (soit un comprimé de 5 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 144 heures avec une période de wash-out de 21 jours entre chaque période de traitement.*
- *26 volontaires sains ont été sélectionnés et 24 ont terminé l'étude.*

Les produits comparés

Produit test :

OLANZAPINE 5 mg, comprimé orodispersible, issus du lot n° D30406 (exp. 07/06) dont la taille est de 110000 unités.

Produits de référence :

(1) ZYPREXA 5 mg, comprimé enrobé, fabriqués par Eli Lilly Nederland BV en Allemagne, issus du lot n° A079482 (exp 05/07), dont la formule est identique à celle de la spécialité de référence française.

(2) ZYPREXAVELOTAB 5 mg, comprimé orodispersible, fabriqués par Eli Lilly Nederland BV en Allemagne, issus du lot n° A1045455 (exp 05/07), dont la formule est identique à celle de la spécialité de référence française.

Analytique

La technique utilisée était une méthode LC/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 OROZAPINOL 5 mg, comprimé orodispersible et les spécialités de référence, comprimé enrobé et comprimé orodispersible. Compte-tenu de la linéarité de la cinétique et l'homothétie des formules des dosages 5 mg et 15 mg, les résultats de l'essai réalisé avec le 5 mg peuvent être extrapolés au dosage 15 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de OROZAPINOL 15 mg, comprimé orodispersible a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

OROZAPINOL 15 mg, comprimé orodispersible est générique de ZYPREXA VELOTAB 15 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.