



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

## **Rapport public d'évaluation**

***ZAPINOL 5 mg, comprimé pelliculé***

***OLANZAPINE***

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

<b>Date du RAPPE : 07 janvier 2010</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 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 09 juillet 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité ZAPINOL 5 mg, comprimé pelliculé.*

*ZAPINOL 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 5 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZYPREXA 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 5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 5 mg 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 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 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, issu 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<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (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.*

## **5. CONCLUSION**

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

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

*ZAPINOL 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.*