



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

## **Rapport public d'évaluation**

***OLANZAPINE ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé***

***OLANZAPINE***

**Titulaire d'AMM : ZYDUS FRANCE**

**Date du RAPPE : 08 novembre 2010**

## 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>10 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>ZYDUS FRANCE</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 14 mai 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ZYDUS FRANCE pour la spécialité OLANZAPINE ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé.*

*OLANZAPINE ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé est indiqué :*

*Adultes*

*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 ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZYPREXA 10 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 enrobé commercialisé en France par ELI LILLY NEDERLAND BV.*

*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 ZYDUS 10 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 10 mg d'olanzapine.*

*Les excipients sont :*

*Lactose monohydraté, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium.*

*Pelliculage : opadry AMB blanc 80W68912 (alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), talc, lécithine de soja, gomme xanthane).*

*OLANZAPINE ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (Aluminium/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 ZYDUS 10 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 avec la mention « A conserver dans l'emballage d'origine ».*

## 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 en dose unique à jeun a été versé à l'appui de cette demande.*

### Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé de mars à avril 2008.*
- Schéma expérimental : croisé, randomisé.*
- Dose unique (5 mg) administrée à jeun.*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 216 heures et une période de wash-out de 21 jours entre les deux séquences de traitement.*

– 36 volontaires sains ont été inclus, dont 34 ont fini l'étude et ont été analysés.

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

OLANZAPINE 5 mg, comprimé pelliculé. Ces comprimés sont issus du lot n°EMG509, d'une taille de 150 000 comprimés.

**Produit de référence :**

ZYPREXA 5 mg, comprimé enrobé, commercialisé par ELI LILLY NEDERLAND BV en France. Ces comprimés sont issus du lot n°A287091.

**Analytique :**

La méthode utilisée est une LC-MS/MS, correctement 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 OLANZAPINE ZYDUS 5 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 5 mg et 10 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 5 mg peuvent être extrapolés au dosage 10 mg.

## **5. CONCLUSION**

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

OLANZAPINE ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé est générique 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.