

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

Rapport public d'évaluation

***OLANZAPINE VENIPHARM 5 mg,
comprimé pelliculé***

OLANZAPINE

Titulaire d'AMM : VENIPHARM

Date du RAPPE : 16 décembre 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>5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>VENIPHARM</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 22 octobre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à VENIPHARM pour la spécialité OLANZAPINE VENIPHARM 5 mg, comprimé pelliculé.

OLANZAPINE VENIPHARM 5 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 VENIPHARM 5 mg, comprimé pelliculé est un générique de ZYPREXA 5 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 10 mg, comprimé enrobé commercialisé par les laboratoires ELLI LILLY en Espagne, dont la formule est identique à 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

OLANZAPINE VENIPHARM 5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 5 mg d'olanzapine.

Les excipients sont :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose L, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY OY-B-28920.*

**composition de l'OPADRY OY-B-28920: alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), talc, lécithine, gomme xanthane.*

OLANZAPINE VENIPHARM 5 mg, comprimé pelliculé 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 VENIPHARM 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, 3 ans avec la mention « A conserver dans l'emballage d'origine et à l'abri de la lumière ».

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 avec le comprimé dosé à 10 mg est versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en 2006.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun de 10 mg (soit un comprimé dosé à 10 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 10 heures et une période de wash-out de 5 semaines entre les deux séquences de traitement.*
- *23 volontaires sains ont été inclus, dont 20 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

OLANZAPINE 10 mg, comprimé pelliculé. Ces comprimés sont issus du lot n° GAL05222, dont la taille est de 125 000 unités.

Produit de référence :

ZYPREXA 10 mg, comprimé enrobé commercialisé par les laboratoires ELLI LILLY en Espagne, dont la formule est identique à la spécialité de référence française. Ces comprimés sont issus du lot n° A122457.

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 VENIPHARM 10 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 10 mg et 5 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 10 mg peuvent être extrapolés au dosage 5 mg.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

OLANZAPINE VENIPHARM 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.