



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

## **Rapport public d'évaluation**

***OROLANPHA 15 mg, comprimé orodispersible***

***OLANZAPINE***

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

**Date du RAPPE : 07 janvier 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 orodispersible</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>15 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>MEDIPHA SANTE SN</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

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

*OROLANPHA 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*

*OROLANPHA 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

*OROLANPHA 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.*

*OROLANPHA 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 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**

*OROLANPHA 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 français.*

### ***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<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 OROLANPHA 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 dosages 5 mg et 15 mg, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 5 mg peuvent être extrapolés au dosage 15 mg.*

## **5. CONCLUSION**

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

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

*OROLANPHA 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.*