



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

## **Rapport public d'évaluation**

***DONEPEZIL NEOPHARMA 10 mg, comprimé pelliculé***

***DONEPEZIL (CHLORHYDRATE DE)***

**Titulaire d'AMM : NEOPHARMA Ltd**

**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>Donépézil (chlorhydrate de)</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>10 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>NEOPHARMA Ltd</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 au laboratoire NEOPHARMA Ltd pour la spécialité DONEPEZIL NEOPHARMA 10 mg, comprimé pelliculé.*

*DONEPEZIL NEOPHARMA 10 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.*

*DONEPEZIL NEOPHARMA 10 mg, comprimé pelliculé est un générique d'ARICEPT 10 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par les LABORATOIRES EISAI SA.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ARICEP 5 mg, comprimé commercialisée par PFIZER au Royaume-Uni de formule identique à la 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

*DONEPEZIL NEOPHARMA 10 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 10 mg de donépézil (chlorhydrate de).*

*Les excipients sont :*

*Lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.*

*Pelliculage : OPADRY blanc 04F52201 (hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172)).*

*DONEPEZIL NEOPHARMA 10 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).*

## **2.2 Principe actif**

*Le principe actif donépézil (chlorhydrate de) n'est pas décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.*

*Le principe actif donépézil (chlorhydrate de) soluble 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**

*DONEPEZIL NEOPHARMA 10 mg, comprimé pelliculé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur, à l'exception de l'oxyde de fer jaune (E172).*

*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 cette demande une étude de bioéquivalence réalisée avec le comprimé dosé à 5 mg de Donépézil est versée.*

### **Bref descriptif de l'étude fournie :**

- L'étude fournie a été réalisée en Juillet 2006.*
- Le schéma expérimental suivi est une administration croisée randomisée.*
- Dose unique de 1 comprimé à 5 mg.*

- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 72h et une période de wash-out de 31 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *28 sujets volontaires sains ont été inclus dont 25 ont fini l'étude et sont inclus dans l'analyse finale.*

*Les trois sorties d'essai sont documentées.*

#### **Les produits comparés :**

##### **Produit test :**

*Donépézil 5 mg, comprimé, issu du lot n° G64534 dont la taille est de 100 000 unités.*

##### **Produit de référence :**

*Aricept 5 mg, comprimé commercialisé par Pfizer au Royaume-Uni dont la formule est identique à celle de la référence française, issu du lot n°5161004.*

##### **Analytique :**

*Les dosages de donépézil ont été réalisés dans le plasma par la méthode LC-MS-MS. La 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 DONEPEZIL NEOPHARMA 5 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence. Compte-tenu de l'homothétie des formules 5 mg et 10 mg et de la linéarité de la cinétique de la substance active dans cet intervalle de dose et les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 5 mg peuvent être extrapolés au dosage 10 mg*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de DONEPEZIL NEOPHARMA 10 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*DONEPEZIL NEOPHARMA 10 mg, comprimé pelliculé est générique d'ARICEPT 10 mg, comprimé pelliculé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

*Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.*