

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

Rapport public d'évaluation

DONECLAIR 5 mg, comprimé orodispersible

DONEPEZIL (CHLORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : ETHYPHARM

| |
|--|
| Date du RAPPE : 21 juillet 2011 |
|--|

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>donépézil (chlorhydrate de)</i> |
| Forme pharmaceutique | <i>comprimé orodispersible</i> |
| Dosage (s) | <i>5 mg</i> |
| Demandeur d'AMM : | <i>ETHYPHARM</i> |
| Type de procédure | <i>Nationale</i> |

1. INTRODUCTION

Le 21 mars 2011, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire ETHYPHARM pour la spécialité DONECLAIR 5 mg, comprimé orodispersible.

DONECLAIR 5 mg, comprimé orodispersible est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

DONECLAIR 5 mg, comprimé orodispersible est un générique de ARICEPT 5 mg, comprimé orodispersible commercialisé en France par EISAI SA.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ARICEPT 10 mg, comprimé orodispersible commercialisé en France par EISAI SA.

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

DONECLAIR 5 mg se présente sous forme de comprimé orodispersible contenant 5 mg de donépézil (chlorhydrate de).

Les excipients sont : lactose monohydraté, copolymère basique de méthacrylate de butyle, mannitol (E421), dioxyde de silice, crospovidone, aspartam (E951), stéarate de magnésium.

DONECLAIR 5 mg, comprimé orodispersible est conditionné sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/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) est 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

DONECLAIR 5 mg, comprimé orodispersible est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception du dioxyde de silice.

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, 18 mois, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

A l'appui de la présente demande, deux essais de bioéquivalence ont été réalisés en prise unique à jeun.

Un essai : produit Test et Référence administrés avec eau : prise d'eau après que le comprimé se soit désintégré en bouche et ait été avalé.

Un essai : produit Test et Référence administrés sans eau.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *Essais fournis ont été réalisés en Août-Septembre 2008.*

- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique à jeun (10 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 72 heures et une période de wash-out de 28 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *40 volontaires sains ont été inclus dans chaque étude, 38 ont complété la 1ère étude (administration avec eau) et 37 ont complété la 2^{ème} étude (administration sans eau).*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimé orodispersible DONEPEZIL 10 mg, issu du lot n° D08111 dont la taille est de 144 121 comprimés.

Produit de référence :

Comprimé orodispersible ARICEPT 10 mg commercialisé par EISAI SA en France, issus du lot n° 8219701.

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-∞} (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 en prise à jeun est démontrée entre la spécialité DONECLAIR 10 mg, comprimé orodispersible et la spécialité de référence utilisée. 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 DONECLAIR 5 mg, comprimé orodispersible a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

DONECLAIR 5 mg, comprimé orodispersible est générique de ARICEPT 5 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.