



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

Rapport public d'évaluation

DONEPEZIL NEOPHARMA 5 mg, comprimé pelliculé

DONEPEZIL (CHLORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : NEOPHARMA Ltd

Date du RAPPE : 07 janvier 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>Donépézil (chlorhydrate de)</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé</i>
Dosage (s)	<i>5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>NEOPHARMA Ltd</i>
Type de procédure	<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 5 mg, comprimé pelliculé.

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

DONEPEZIL NEOPHARMA 5 mg, comprimé pelliculé est un générique d'ARICEPT 5 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 5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 5 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 04F58804 (hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171)).

DONEPEZIL NEOPHARMA 5 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) 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

DONEPEZIL NEOPHARMA 5 mg, comprimé pelliculé 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 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 utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

DONEPEZIL NEOPHARMA 5 mg, comprimé pelliculé est générique d'ARICEPT 5 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.