

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

## **Rapport public d'évaluation**

***DONEPEZIL ETHYPHARM 5 mg,  
comprimé orodispersible***

***DONEPEZIL (CHLORHYDRATE DE)***

**Titulaire d'AMM : ETHYPHARM**

<b>Date du RAPPE : 21 juillet 2011</b>
--

## 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 orodispersible</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>5 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>ETHYPHARM</i>
<b>Type de procédure</b>	<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 DONEPEZIL ETHYPHARM 5 mg, comprimé orodispersible.*

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

*DONEPEZIL ETHYPHARM 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

*DONEPEZIL ETHYPHARM 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.*

*DONEPEZIL ETHYPHARM 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

*DONEPEZIL ETHYPHARM 5 mg, comprimé orodispersible est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de l'oxyde 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 1<sup>ère</sup> étude (administration avec eau) et 37 ont complété la 2<sup>ème</sup> 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<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 en prise à jeun est démontrée entre la spécialité DONEPEZIL ETHYPHARM 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 DONEPEZIL ETHYPHARM 5 mg, comprimé orodispersible a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

DONEPEZIL ETHYPHARM 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.