



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

## **Rapport public d'évaluation**

***DONEPEZIL ZYDUS 5 mg, comprimé pelliculé***

***DONEPEZIL (CHLORHYDRATE DE)***

**Titulaire d'AMM : ZYDUS FRANCE**

**Date du RAPPE : 08 novembre 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>5 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>ZYDUS FRANCE</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 22 octobre 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ZYDUS FRANCE pour la spécialité DONEPEZIL ZYDUS 5 mg, comprimé pelliculé.*

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

*DONEPEZIL ZYDUS 5 mg, comprimé pelliculé est un générique de ARICEPT 5 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par les laboratoires EISAI S.A.*

*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 commercialisée par les laboratoires EISAI S.A. en France.*

*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 ZYDUS 5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 5 mg de donépézil (chlorhydrate de).*

*Les excipients sont :*

*Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.*

*Pelliculage : OPADRY Blanc 03F58991\**

*\*composition de l'OPADRY Blanc 03F58991 : Hypromellose 6cp, dioxyde de titane, macrogol 400, talc.*

*DONEPEZIL ZYDUS 5 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/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 ZYDUS 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, 18 mois 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

### Au plan biopharmaceutique :

*Un essai de bioéquivalence réalisé en dose unique à jeun a été versé à l'appui de cette demande.*

### Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé de décembre 2007 à janvier 2008.*
- Schéma expérimental : croisé, randomisé.*
- Dose unique (10 mg) administrée à jeun.*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 240 heures et une période de wash-out de 21 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 24+4 volontaires sains ont été inclus, dont 24 ont fini l'étude et ont été analysés.*

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

*DONEPEZIL 10 mg, comprimé, issu du lot n°EMG222, d'une taille de 125 000 comprimés.*

**Produit de référence :**

*ARICEPT 10 mg, comprimé, commercialisé par EISAI en France. Ces comprimés sont issus du lot n°6070003.*

**Analytique :**

*La méthode utilisée est une LC-MS/MS, correctement 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 DONEPEZIL ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence à dose unique à jeun. 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 dans ces intervalles de doses, 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 ZYDUS 5 mg, comprimé pelliculé a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*DONEPEZIL ZYDUS 5 mg, comprimé pelliculé est générique de 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.*