



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

Rapport public d'évaluation

DONEPEZIL ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé

DONEPEZIL (CHLORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : ZYDUS FRANCE

Date du RAPPE : 08 novembre 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>10 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>ZYDUS FRANCE</i>
Type de procédure	<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 10 mg, comprimé pelliculé.

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

DONEPEZIL ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé est un générique de ARICEPT 10 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 10 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 10 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 10 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 10 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_{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 est démontrée entre la spécialité DONEPEZIL ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence à dose unique à jeun.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

DONEPEZIL ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé est générique de 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.