



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

Rapport public d'évaluation

DONETHAN 5 mg, comprimé pelliculé

DONEPEZIL (CHLORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE SN

Date du RAPPE : 28 janvier 2009

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>MEDIPHA SANTE SN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 22 décembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité DONETHAN 5 mg, comprimé pelliculé.

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

DONETHAN 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 commercialisé par les laboratoires EISAI S.A.

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

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

Les excipients sont : lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, propylèneglycol, talc.

DONETHAN 5 mg, comprimé pelliculé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVdC/Aluminium).

2.2 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.

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

DONETHAN 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 : 30 mois à conserver à température ne dépassant pas 30°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

Une étude de bioéquivalence réalisée avec le comprimé dosé à 10 mg est versée à l'appui de cette demande.

Descriptif de l'étude :

- L'essai fourni a été réalisé en Octobre-Novembre 2006.*
- Administration croisée randomisée, d'une dose unique de 10 mg (soit 1 comprimé).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de Wash-out de 28 jours*

- 26 volontaires ont été prévus dans le protocole. 16 volontaires sains ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

DONEPEZIL 10 mg, comprimé, issu du lot n°DON10P2 dont la taille est de 100.000 comprimés.

Produit de référence :

Aricept® 10 mg, comprimé, issu du lot n° 6022603 comprimé commercialisé par les laboratoires EISAI S.A.

Analytique :

La technique utilisée est une LC-MS-MS. La validation a répondu à tous les critères requis. La méthode est reproductible et exacte.

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 les spécialités dosées à 10 mg. Compte-tenu de l'homothétie des formules 5 et 10 mg, et de la linéarité de la cinétique du donépézil dans cet intervalle de doses, les résultats de l'essai peuvent être extrapolés au dosage 5 mg.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

DONETHAN 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.