



Informe Público de Evaluación

DONEPEZILO FLAS RIC 5 MG COMPRIMIIDOS BUCODISPERSABLES EFG

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

DONEPEZILO FLAS RIC 5 MG COMPRIMIIDOS BUCODISPERSABLES EFG

Principio Activo

DONEPEZILO, DONEPEZILO

Titular de la autorización de comercialización

RIC CHEMICALS PLC

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

29/10/2013

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Donepezilo Flas Ric 5 y 10 mg comprimidos bucodispersables EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Donepezilo Flas Ric 5 y 10 mg comprimidos bucodispersables EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (donepezilo, en forma de donepezilo hidrocioruro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Aricept Flas 5 y 10 mg comprimidos bucodispersables.

La seguridad y la eficacia de donepezilo, en forma de donepezilo hidrocioruro se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Donepezilo Flas Ric 5 y 10 mg comprimidos bucodispersables EFG se solicitan como medicamentos genéricos y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Donepezilo Flas Ric 5 y 10 mg comprimidos bucodispersables EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

DONEPEZILO FLAS RIC 10 MG COMPRIMIIDOS BUCODISPERSABLES EFG contiene como principio activo DONEPEZILO, en forma de DONEPEZILO HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE.

2.1. Sustancia Activa

DONEPEZILO, en forma de DONEPEZILO HIDROCLORURO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

- Nomenclatura

INN:	Donepezil Hydrochloride
IUPAC Name:	2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydroinden-1-one hydrochloride
CAS number:	Donepezil Hydrochloride [120011-70-3] Donepezil[120014-06-4]
Therapeutic category	Nootropic, Alzheimer's Dementia
ATC Code :	N06DA02

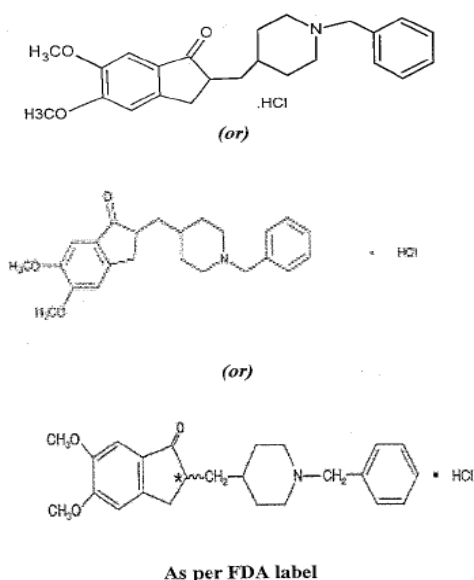
Other chemical names:

- 2,3-Dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4- piperidinyl]methyl]-1H-inden-1-one hydrochloride
- 5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-2,3-dihydro-1H-inden-1-one hydrochloride
- 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon-2-yl)methyl]piperidine hydrochloride
- (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-inden-1-one hydrochloride
- (±)-2-[(1-benzyl-4- piperidyl) methyl]-5,6-dimethoxy-1-indanone hydrochloride

Molecular formula Donepezil: C₂₄H₂₉NO₃
Donepezil Hydrochloride: C₂₄H₂₉NO₃. HCl

Molecular weight Donepezil: 379.49
Donepezil Hydrochloride: 415.95

Structural formula



La sustancia activa, DONEPEZILO, en forma de DONEPEZILO HIDROCLORURO, no presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

DONEPEZILO, en forma de DONEPEZILO HIDROCLORURO es un polvo blanco o casi blanco, soluble en metanol y agua, tampón fosfato USP (pH 6,8), tampón acetato USP (pH 4.9), ácido clorhídrico (1.1-0.1N).

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y

control de intermedios son adecuados. Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

DONEPEZILO, en forma de DONEPEZILO HIDROCLORURO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: comprimidos de color blanco o casi blanco, redondos, con bordes biselados, lisos por ambas caras, midiendo $7,00 \pm 0,20$ mm de diámetro y $3,20 \pm 0,40$ mm de espesor.

La composición cualitativa es:

DONEPEZILO HIDROCLORURO
ASPARTAMO (E951)
CELULOSA MICROCRISTALINA (E460i)
CROSPOLIDONA (Tipo A)
ESTEARATO DE MAGNESIO (E470b)
FUMARATO DE ESTEARILO Y SODIO
MANITOL (E-421)
SABOR A FRESA
SABOR A MENTA
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
SUCRALOSA (E955)

Los COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES se acondicionan en AI/AI con desecante.

- Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur salvo sabor a fresa y sabor a menta, para los cuales se presentan especificaciones internas adecuadas. Los excipientes son habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de la sustancia activa, la elección del método de disolución se considera adecuada. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

- Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye compromiso de validar con lotes industriales para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

- Excipientes

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur salvo sabor a fresa y sabor a menta, para los cuales se presentan especificaciones internas adecuadas. Los excipientes son habituales para esta forma farmacéutica. Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

Los excipientes de declaración obligatoria son: aspartamo (E951) y maltodextrina de maíz (del aroma de menta y de fresa). Contiene almidón de maíz modificado E1450 (en el aroma de menta).

- Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente

- Sistema envase/cierre:

El material de envase propuesto es Al/Al con desecante. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - Al/Al con desecante - 28 comprimidos (estandar)

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Al/Al con desecante - 28 comprimidos (monodosis)

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido bucodispersable que contiene el principio activo, donepezilo, en forma de donepezilo hidrocloreto, en la misma sal que el medicamento de referencia Aricept Flas. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento genérico se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Al ser una formulación de liberación inmediata y según la guía europea *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 10 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 10 mg es extrapolable a la dosis de 5 mg, ya que se trata de comprimidos bucodispersables con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1286164

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Ltd. (anteriormente se llamaba BA Research). Opp. Pushparaj Towers. Nr. Judges Bungalows. Bodakdev, Ahmedabad-380 054. Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Ltd. (anteriormente se llamaba BA Research). Opp. Pushparaj Towers. Nr. Judges Bungalows. Bodakdev, Ahmedabad-380 054. Gujarat, India.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas, con 20 ml de agua para humedecer la boca con anterioridad a tomar la medicación.

4.3.1.3. Formulación del test

Donepezilo Flas Ric 10 mg comprimidos bucodispersables EFG (Cadila Ltd., India). Número de lote: EMM464. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 08/2013. Contenido: 100.9%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Aricept Flas 10 mg comprimidos bucodispersables (Pfizer, SA). Número de lote: Z076401. Caducidad: 09/2014. Contenido: 99.6%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos en el periodo I y 33 en el periodo II, 30 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Cuatro sujetos se retiraron por efectos adversos, uno por motivos personales y otro fue retirado por violación del protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.6. Periodo de lavado

28 días.

4.3.1.7. Semivida

70 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de donepezilo y O-desmetil Donepezilo en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.1.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico para donepezilo se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C _{max}	100.32	94.19-106.85
AUC _{0-t}	105.11	100.48-110.62

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max}.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo donepezilo, en forma de donepezilo hidrocloreuro, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

4.5. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad del principio activo donepezilo, en forma de donepezilo hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Donepezilo Flas Ric 5 y 10 mg comprimidos bucodispersables EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.