

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

Rapport public d'évaluation

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 75 mg, gélule à libération prolongée

VENLAFAXINE (CHLORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : RATIOPHARM GmbH

Date du RAPPE : 02 février 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>venlafaxine (chlorhydrate de)</i>
Forme pharmaceutique	<i>gélule à libération prolongée</i>
Dosage (s)	<i>75 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>RATIOPHARM GmbH</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 18 juillet 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à RATIOPHARM GmbH pour la spécialité VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 75 mg, gélule à libération prolongée.

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 75 mg, gélule à libération prolongée est indiqué dans le traitement de :

- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).*
- Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.*
- Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.*
- Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale).*
- Trouble panique avec ou sans agoraphobie.*

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 75 mg, gélule à libération prolongée est un générique d'EFFEXOR L.P. 75 mg, gélule à libération prolongée commercialisé en France par WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE.

Le demandeur d'AMM a soumis trois essais de bioéquivalence. Les spécialités de référence utilisées dans les essais sont EFEXOR Depot 75 mg, gélule LP commercialisé par WYETH Medical en SUEDE, EFEXOR XR 75 mg gélule LP commercialisé par WYETH HELLAS en GRECE de formules identiques à la référence française.

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

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 75 mg se présente sous forme de gélule à libération prolongée contenant 75 mg de venlafaxine (chlorhydrate de).

Les excipients sont : hypromellose, Eudragit RS 100, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, eudragit E 12,5.

Enveloppe de la gélule : gélatine, oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171).

LAVENFABERDEXINE LP 75 mg, gélule à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/aluminium) de 20, 28, 30, 50, 98, ou 100 gélules.

2.2 Principe actif

La venlafaxine (chlorhydrate de) n'est pas décrite à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

La venlafaxine (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

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 75 mg, gélule à libération prolongée 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, 3 ans sans précaution particulière 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

Trois essais de bioéquivalence ont été réalisés avec le dosage 75 mg.

1- ESSAI - dose unique 75 mg en présence de nourriture

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Juin 2006.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*

- Dose unique de 75 mg par jour en une prise administrée 30 minutes après un petit déjeuner hypercalorique riche en graisses.
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 96 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.
- 44 volontaires sains ont été inclus dont 38 ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

VENLAFAXINE XR 75 mg gélule, issu du lot n° 24 de taille 100 000 gélules.

Produit de référence :

EFEXOR Depot 75 mg, gélule LP, issu du lot n° N 4872 B commercialisé par WYETH Medical en SUEDE de formule identique à celle de la spécialité de référence française.

Analytique :

Le dosage plasmatique de la venlafaxine ainsi que celui de son principal métabolite (O-desméthylvenlafaxine) a été effectué au moyen d'une technique CLHP avec détection MS ; cette technique est correctement décrite et validée.

Les résultats :

Les résultats de ces essais, 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 :

Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre la spécialité dosée à 75 mg proposée et le comparateur en dose unique en présence de nourriture

2- ESSAI - doses répétées 75 mg en présence de nourriture

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Mai 2005.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Doses répétées de 75 mg par jour une prise pendant 6 jours administrées 30 min après un petit déjeuner standard.
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures (jour 6) et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- 36 volontaires sains ont été inclus dont 34 ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

VENLAFAXINE XR 75 mg gélule, issu du lot n° 24 de taille 100 000 gélules.

Produit de référence :

EFEXOR XR 75 mg gélule LP, issu du lot n° M 4259 A commercialisé par WYETH HELLAS en GRECE de formule identique à la référence française.

Analytique :

Le dosage plasmatique de la venlafaxine ainsi que celui de son principal métabolite (O-desméthylvenlafaxine) a été effectué au moyen d'une technique LC-MS-MS ; cette technique est correctement décrite et validée.

Les résultats :

Les résultats de ces essais, 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:

Les résultats obtenus établissent la bio-équivalence entre la gélule 75 mg proposée et le comparateur et ceci après administrations répétées en présence de nourriture.

3 - ESSAI - dose unique 75 mg à jeun

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Février-Mars.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique 75 mg administrée à jeun (soit une gélule dosée à 75 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 96 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- 24 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

VENLAFAXINE XR 75 mg gélule, issu du lot n° 24 de taille 100 000 gélules.

Produit de référence :

EFEXOR XR 75 mg gélule LP, issu du lot n° M 4259 A commercialisé par WYETH HELLAS en GRECE de formule identique à la référence française.

Analytique :

Le dosage plasmatique de la venlafaxine ainsi que celui de son principal métabolite (O-desméthylvenlafaxine) a été effectué au moyen d'une technique LC-MS-MS ; cette technique est correctement décrite et validée

Les résultats :

Les résultats de ces essais, 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 :

Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre la gélule 75 mg proposée et le comparateur et ceci après administration à jeun et en présence de nourriture.

Conclusion des 3 essais :

Les résultats des trois études (dose unique en présence de nourriture, doses répétées en présence de nourriture et dose unique à jeun) menées sur le dosage 75 mg, et de l'étude en dose unique (37,5 mg) à jeun, démontrent la bioéquivalence entre VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 75 mg, gélule à libération prolongée et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 75 mg, gélule à libération prolongée a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 75 mg, gélule à libération prolongée est générique de EFFEXOR L.P. 75 mg, gélule à libération prolongée qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable. Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.