

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

Rapport public d'évaluation

***VENLAFAXINE BIOGARAN L.P 37.5 mg,
gélule à libération prolongée***

VENLAFAXINE (CHLORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : BIOGARAN

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>37,5 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>BIOGARAN</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 04 septembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à BIOGARAN pour la spécialité VENLAFAXINE BIOGARAN L.P 37.5 mg, gélule à libération prolongée.

VENLAFAXINE BIOGARAN L.P 37.5 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 BIOGARAN L.P 37.5 mg, gélule à libération prolongée est un générique d'EFFEXOR L.P. 37,5 mg, gélule à libération prolongée commercialisé en France par WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE.

Le demandeur d'AMM a soumis trois études de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans ces études de bioéquivalence est EFFEXOR XL 75 mg commercialisé par WYETH au Royaume-Uni de formule identique 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 BIOGARAN LP 37,5 mg se présente sous forme de gélule à libération prolongée contenant 37,5 mg de venlafaxine (chlorhydrate de).

Les excipients sont : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, chlorure de sodium, chlorure de potassium, gomme xanthane, diméticone, oxyde de fer jaune (E 172), éthylcellulose, copovidone, talc, gélatine, érythrosine, indigotine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

VENLAFAXINE BIOGARAN L.P 37.5 mg, gélule à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Venlafaxine (chlorhydrate de) est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

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 BIOGARAN L.P 37.5 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 de 2 ans à conserver à une 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

A l'appui de la présente demande, 3 études de pharmacocinétique réalisées avec le dosage à 75mg sont versées.

La première étude de bioéquivalence est une étude à dose unique à jeun.

La seconde est réalisée en dose unique en présence d'un repas.

La troisième est réalisée à doses répétées en présence de nourriture.

I - Essai - Dose unique à jeun.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Mars 2004.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 75 mg administrée à jeun (soit une gélule de 75 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 96 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *28 volontaires sains ont été inclus et 27 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

Gélule VENLAFAXINE LP 75 mg, issue du lot n° 82180204 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Gélule EFFEXOR XL 75 mg (lot n° A40832A) commercialisé par WYETH au Royaume-Uni dont la composition est identique à la composition de la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une CLHP avec une détection MS-MS. Cette technique est clairement décrite et 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 $AUC_{0-\infty}$ (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 les gélules 75 mg LP proposées et EFFEXOR XL 75 mg, gélule à LP en dose unique à jeun.

II - Essai - Dose unique en présence de nourriture.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en juin 2004.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 75 mg administrée après un repas standard hypercalorique riche en graisses (soit une gélule de 75 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 96 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *28 volontaires sains ont été inclus et 26 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

Gélule VENLAFAXINE LP 75 mg, issue du lot n° 82180204 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Gélule EFFEXOR XL 75 mg (lot n° A40832A) commercialisé par WYETH au Royaume-Uni dont la composition est identique à la composition de la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une CLHP avec une détection MS-MS. Cette technique est clairement décrite et 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 $AUC_{0-\infty}$ (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 établissent la bioéquivalence entre les gélules 75 mg LP proposées et EFFEXOR XL 75 mg, gélule à libération prolongée en dose unique en présence de nourriture.

III - Essai - Doses répétées sur 6 jours en présence de nourriture.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en septembre 2005.
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique de 75 mg administrée après un repas standard normocalorique pauvre en graisses (soit une gélule de 75 mg).
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- 36 volontaires sains ont été inclus et 34 ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

Gélule VENLAFAXINE LP 75 mg, issue du lot n° 82180204 dont la taille est de 100 000 unités.

Produit de référence :

Gélule EFFEXOR XL 75 mg (lot n° A40832A) commercialisé par WYETH au Royaume-Uni dont la composition est identique à la composition de la référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une CLHP avec une détection MS-MS. Cette technique est clairement décrite et 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 $AUC_{0-\infty}$ (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 les gélules 75 mg LP proposées et EFFEXOR XL 75 mg, gélule à LP à doses répétées en présence de nourriture.

Conclusions des 3 études :

Les 3 études versées, en conformité avec les exigences réglementaires, démontrent la bioéquivalence entre le test et la référence anglaise EFFEXOR XL 75 mg, gélules dont la composition est identique à la composition de la référence française.

Compte-tenu de la forme pharmaceutique (gélules contenant des microgranules à libération prolongée), de la linéarité de la cinétique de la venlafaxine dans l'intervalle de doses 25 - 150 mg, les résultats des essais réalisés sur le dosage 75 mg peuvent être extrapolés au dosage 37,5 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de VENLAFAXINE BIOGARAN L.P 37.5 mg, gélule à libération prolongée a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

VENLAFAXINE BIOGARAN L.P 37.5 mg, gélule à libération prolongée est générique de EFFEXOR L.P. 37,5 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.