



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

## **Rapport public d'évaluation**

***VENLAFAXINE NIALEX LP 37,5 mg,  
gélule à libération prolongée***

***VENLAFAXINE (CHLORHYDRATE DE)***

**Titulaire d'AMM : MEDIPHA SANTE SN**

**Date du RAPPE : 01 octobre 2010**

## Information sur la procédure initiale :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>venlafaxine (chlorhydrate de)</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>gélule à libération prolongée</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>37,5 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>MEDIPHA SANTE SN</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 25 mars 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MEDIPHA SANTE SN pour la spécialité VENLAFAXINE NIALEX LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée.*

*VENLAFAXINE NIALEX LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée est indiqué dans :*

*Le traitement des épisodes dépressifs majeurs.*

*Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs.*

*Le traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale).*

*VENLAFAXINE NIALEX LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée est un générique d'EFFEXOR 37,5 mg, gélule à libération prolongée commercialisé en France par WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE.*

*Le demandeur d'AMM a soumis quatre études de bioéquivalence. Les spécialités de référence utilisées dans les études de bioéquivalence sont EFEXOR XR 75 mg, gélule à libération prolongée commercialisée par WYETH HELLAS en Grèce, EFEXOR Depot 75 mg, gélule à libération prolongée commercialisée par WYETH SVERIGE au Danemark de formule identique à la référence française et EFEXOR 37,5 mg, gélule à libération prolongée commercialisée par WYETH PHARMACEUTICALS 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

*VENLAFAXINE NIALEX LP 37,5 mg se présente sous forme de gélule à libération prolongée contenant 37,5 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: dioxyde de titane (E 171), gélatine.*

*VENLAFAXINE NIALEX LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).*

## 2.2 Principe actif

*Le principe actif venlafaxine (chlorhydrate de) est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.*

*Le principe actif 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 NIALEX LP 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, 3 ans 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

*Quatre études réalisées avec une gélule dosée à 75 mg et une gélule dosée à 37.5 mg sont versées à l'appui de la présente demande.*

### I – ESSAI : Dose unique de 75 mg à jeun :

#### Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en Février-Mars 2005.*
- 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.*
- *28 volontaires sains ont été inclus et 25 ont fini l'étude.*

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

*Gélule VENLAFAXINE XR 75 mg. Ces gélules sont issues du lot n° 24 de taille 100 000 gélules.*

**Produit de référence :**

*EFEXOR XR 75 mg gélule à libération prolongée commercialisée par WYETH HELLAS en Grèce (lot n° M4259A) de formule identique à la référence française.*

**Analytique :**

*La technique utilisée est une méthode LC-MS-MS. Cette technique est clairement décrite et validée.*

**Les résultats :**

*Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des AUC<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 - 1,25].*

**Conclusion :**

*La bioéquivalence est démontrée en dose unique à jeun entre la spécialité VENLAFAXINE NIALEX L.P. 75 mg, gélule à libération prolongée et la spécialité de référence utilisée. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 75 mg et 37,5 mg, et la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 75 mg peuvent être extrapolés au dosage 37,5 mg.*

**II – ESSAI : Doses répétées de 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 :**

*Gélule VENLAFAXINE XR 75 mg. Ces gélules sont issues du lot n° 24 de taille 100 000 gélules.*

**Produit de référence :**

*EFEXOR XR 75 mg gélule à libération prolongée commercialisée par WYETH HELLAS en Grèce (lot n° M4259A) de formule identique à la référence française.*

### Analytique :

*La technique utilisée est une méthode LC-MS-MS. Cette technique est clairement décrite et validée.*

### Les résultats :

*Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des AUC<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 - 1,25].*

### Conclusion :

*La bioéquivalence est démontrée en doses répétées en présence de nourriture entre la spécialité VENLAFAXINE NIALEX L.P. 75 mg, gélule à libération prolongée et la spécialité de référence utilisée. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 75 mg et 37,5 mg, et la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 75 mg peuvent être extrapolés au dosage 37,5 mg.*

### III- ESSAI : Dose unique de 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 :

*Gélule VENLAFAXINE XR 75 mg. Ces gélules sont issues du lot n° 24 de taille 100 000 gélules.*

##### Produit de référence :

*EFEXOR Depot 75 mg, gélule à libération prolongée commercialisée par WYETH SVERIGE au Danemark (lot n° N4872B) de formule identique à celle de la spécialité de référence française.*

### Analytique :

*La technique utilisée est une méthode LC-MS-MS. Cette technique est clairement décrite et validée.*

### Les résultats :

*Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des AUC<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 - 1,25].*

### Conclusion :

*La bioéquivalence est démontrée en dose unique en présence de nourriture entre la spécialité VENLAFAXINE NIALEX L.P. 75 mg, gélule à libération prolongée et la spécialité de référence utilisée. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 75 mg et 37,5 mg, et la linéarité de la cinétique de la substance active, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 75 mg peuvent être extrapolés au dosage 37,5 mg.*

### IV – ESSAI : Dose unique de 37.5 mg à jeun :

#### Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en Novembre 2007.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique 37,5 mg administrée à jeun (soit une gélule dosée à 37,5 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 72 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *36 volontaires sains ont été inclus, dont 32 ont fini l'étude et ont été analysés. Les sorties d'étude sont documentées.*

#### Les produits comparés :

##### Produit test :

*Gélule VENLAFAXINE XR 37,5 mg. Ces gélules sont issues du lot n° 097057A de taille 100 000 gélules.*

##### Produit de référence :

*EFEXOR à libération prolongée 37,5 mg gélule commercialisée par WYETH PHARMACEUTICALS en France. Ces gélules sont issues du lot n° C21581 (exp. 02/2010).*

#### Analytique :

*La technique utilisée est une méthode LC-MS-MS. Cette technique est clairement décrite et validée.*

#### Les résultats :

*Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des AUC<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 - 1,25].*

### Conclusion :

*La bioéquivalence est démontrée en dose unique à jeun entre la spécialité VENLAFAXINE NIALEX LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée et la spécialité de référence utilisée.*

## 5. CONCLUSION

*La qualité pharmaceutique de VENLAFAXINE NIALEX LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée a été démontrée suffisante et reproductible.*

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes. VENLAFAXINE NIALEX LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée est générique d'EFFEXOR 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.*