

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

Rapport public d'évaluation

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37.5 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>37,5 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 37.5 mg, gélule à libération prolongée.

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37.5 mg, gélule à libération prolongée est indiqué dans le traitement de :

- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).*
- Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.*
- Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale).*

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

Le demandeur d'AMM a soumis quatre essais de bioéquivalence. Les spécialités de référence utilisées dans les essais sont EFFEXOR 37,5 mg, gélule LP commercialisé par WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE, 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 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 : gélatine, dioxyde de titane (E 171).

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37.5 mg, gélule à libération prolongée est conditionné sous plaquettes termoformées (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 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 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

Quatre essais de bioéquivalence ont été réalisés, un avec le dosage 37,5 mg, trois avec le dosage 75 mg.

1- ESSAI - dose unique 37,5 mg à jeun

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en 2007.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique 37,5 mg à jeun (soit une gélule LP dosée à 37,5 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 72 heures (soit 22 prélèvements) et une période de wash-out d'une semaine entre les deux séquences de traitement.*
- *36 volontaires sains ont été inclus et 32 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

VENLAFAXINE 37,5 mg, gélule LP, issu du lot n° 097057 A dont la taille est de 100000 gélules.

Produit de référence :

EFFEXOR 37,5 mg, gélule LP, issu du lot n° C 21581 commercialisé par WYETH MEDICA en France.

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-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 à 37,5 mg et ceci après administration à jeun.

2 - 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.

3- 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 administrée 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.

4 - 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 bio-équivalence entre la gélule 75 mg proposée et le comparateur et ceci après administration unique à jeun.

Conclusion des 4 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 37.5 mg, gélule à libération prolongée et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 37.5 mg, gélule à libération prolongée a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

VENLAFAXINE RATIOPHARM LP 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, à l'exception des indications « Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois » et « Trouble panique avec ou sans agoraphobie », protégées par des droits de propriétés intellectuelles.