

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

Rapport public d'évaluation

***VENLAFAXINE PHARMATHEN LP 75 mg,
gélule à libération prolongée***

VENLAFAXINE (CHORHYDRATE DE)

Titulaire d'AMM : PHARMATHEN SA

Date du RAPPE : 17 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>PHARMATHEN SA</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 31 juillet 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à PHARMATHEN SA pour la spécialité VENLAFAXINE PHARMATHEN LP 75 mg, gélule à libération prolongée.

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

- 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 PHARMATHEN LP 75 mg, gélule à libération prolongée est un générique de EFFEXOR L.P. 75 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 les deux premières études de bioéquivalence est EFEXOR XR 75 mg, gélule à libération prolongée commercialisé par WYETH HELLAS en Grèce, de formule identique à la référence française. La spécialité de référence utilisée dans la troisième étude de bioéquivalence est EFEXOR Depot 75 mg, gélule à libération prolongée commercialisé par WYETH MEDICA en Irlande 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 PHARMATHEN 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 100, oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171), gélatine.

VENLAFAXINE PHARMATHEN LP 75 mg, gélule à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVDC/PE/PVC/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 PHARMATHEN 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 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

Trois essais de bioéquivalence sont versés à l'appui de la présente demande et ont été réalisés avec une gélule dosée à 75 mg.

I – ESSAI : Dose unique 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.*

- 24 volontaires sains ont été inclus et ont fini l'étude.

Les produits comparés :

Produit test :

Gélule VENLAFAXINE XR 75 mg, issue du lot n° 24 dont la taille est de 100 000 gélules.

Produit de référence :

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

Analytique :

La technique utilisée est une LC-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-∞} (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.

II – ESSAI : Doses répétées 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, issue du lot n° 24 dont la taille est de 100 000 gélules.

Produit de référence :

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

Analytique :

La technique utilisée est une LC-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-∞} (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 administrations répétées en présence de nourriture.

III – ESSAI : Dose unique 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, issue du lot n° 24 dont la taille est de 100 000 gélules.

Produit de référence :

EFEXOR Depot 75 mg, gélule à libération prolongée commercialisé par WYETH Medica en IRLANDE (lot n° N4872B) de formule identique à celle de la spécialité de référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une méthode par CLHP avec détection 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-∞} (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.

5. CONCLUSION

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

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

VENLAFAXINE PHARMATHEN 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.