

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

Rapport public d'évaluation

VENLAFAXINE BIOGARAN 25 mg, comprimé

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>comprimé</i>
Dosage (s)	<i>25 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 25 mg, comprimé.

VENLAFAXINE BIOGARAN 25 mg, comprimé 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.*

VENLAFAXINE BIOGARAN 25 mg, comprimé est un générique d'EFFEXOR 25 mg, comprimé commercialisé en France par WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est EFFEXOR 37,5 mg, comprimé commercialisé par WYETH PHARMACEUTICALS au Royaume-Uni dont la composition est homothétique aux références françaises dosées à 25 mg et 50 mg.

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 25 mg se présente sous forme de comprimé contenant 25 mg de venlafaxine (chlorhydrate de).

Les excipients sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

VENLAFAXINE BIOGARAN 25 mg, comprimé 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 25 mg, comprimé 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 : 5 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

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé de mai à juin 2002.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : plan expérimental ouvert, croisé et randomisé à 2 périodes.*
- Dose unique à jeun de 37.5 mg (soit un comprimé dosé à 37.5 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures avec une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 48 volontaires sains ont été inclus, dont 26 ayant terminé l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

VENLAFAXINE 37.5 mg, comprimé, issu du lot 210280301 dont la taille est de 100 000 comprimés.

Produit de référence :

EFFEXOR 37.5 mg, comprimé (lot 59212) comprimé, commercialisé par WYETH PHARMACEUTICALS au Royaume-Uni dont la composition est homothétique aux références françaises dosées à 25 mg et 50 mg.

Analytique :

La technique utilisée est une LC/MS/MS. Cette méthode est 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 :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité VENLAFAXINE BIOGARAN 37,5 mg, comprimé et la spécialité de référence. Compte-tenu de l'homothétie des formules des dosages 37,5 et 25 mg, et de la linéarité de la cinétique de la venlafaxine, les résultats peuvent être extrapolés au dosage 25 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de VENLAFAXINE BIOGARAN 25 mg, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

VENLAFAXINE BIOGARAN 25 mg, comprimé est générique de EFFEXOR 25 mg, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.