



# Informe Público de Evaluación

## VENLAFAXINA RETARD DERMOGEN 150 mg CAPSULAS DURAS DE LIBERACION PROLONGADA EFG

*Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

VENLAFAXINA RETARD DERMOGEN 150 mg CAPSULAS DURAS DE LIBERACION PROLONGADA EFG

### Principio Activo

VENLAFAXINA

### Titular de la autorización de comercialización

DERMOGEN FARMA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

10/07/2015

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

## 1. Introducción

Se solicitan por procedimiento nacional genéricos para Venlafaxina Retard Dermogen 150 y 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Venlafaxina Retard Dermogen 150 y 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (venlafaxina hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Vandral Retard, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de venlafaxina, en forma de venlafaxina hidrocloreuro, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Venlafaxina Retard Dermogen 150 y 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG se solicitan como medicamento genérico y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Venlafaxina Retard Dermogen 150 y 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

VENLAFAXINA RETARD DERMOGEN 150 mg CAPSULAS DURAS DE LIBERACION PROLONGADA EFG contiene como principio activo VENLAFAXINA, en forma de VENLAFAXINA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

### 2.1. Sustancia Activa

La calidad de venlafaxina se encuentra avalada por CEP. Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en los métodos de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión. La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

### 2.2. Producto Final

#### - Descripción

La descripción del producto es: Cápsulas opacas de color naranja oscuro en impresión blanca, cápsula de gelatina dura, tamaño 0.

La composición cualitativa es:

VENLAFAXINA HIDROCLORURO  
ALCOHOL DESHIDRATADO  
ALCOHOL ETILICO (ETANOL) DESNATURALIZADO  
AMARILLO ANARANJADO S (E 110, CI=15985)  
AZUL BRILLANTE FCF (CI=42090)  
BUTANOL  
CAPSULAS DE GELATINA DURA  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
COPOVIDONA  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
ETILCELULOSA  
HIDROXIDO SODICO  
ISOPROPANOL  
POVIDONA  
PROPILENGLICOL  
ROJO ALLURA AC (E129)  
SHELLAC 47% ALCOH. METILA  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
TALCO

Las CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en Bote de HDPE, PVC/Aclar/Aluminio y PVC-PVDC-Aluminio.

#### - Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y son los habituales para esta forma farmacéutica. De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de la sustancia activa, la elección del método de disolución se considera adecuada.

#### **- Fabricación**

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye datos de validación suficientes para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

#### **- Excipientes**

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. En caso contrario declarar excipientes de origen animal y evaluación del riesgo.

#### **- Control del producto final**

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente

#### **- Sistema envase/cierre:**

El material de envase propuesto es Bote de HDPE, PVC/Aclar/Aluminio y PVC-PVDC-Aluminio. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales son adecuados para tener contacto con alimentos.

#### **- Estabilidad**

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - PVC/Aclar/Aluminio - 30 unidades

Val. Propuesta: 36 meses

Cond. Conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA HUMEDAD

Blister - PVC-PVDC-Aluminio - 30 unidades

Val. Propuesta: 36 meses

Cond. Conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA HUMEDAD

Bote - Bote de HDPE - 14 unidades

Val. Propuesta: 36 meses

Cond. Conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA HUMEDAD

Blister - PVC/Aclar/Aluminio - 500 unidades

Val. Propuesta: 36 meses

Cond. Conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA HUMEDAD

Blister - PVC-PVDC-Aluminio - 500 unidades

Val. Propuesta: 36 meses

Cond. Conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA HUMEDAD

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta cápsulas duras de liberación prolongada que contienen el principio activo venlafaxina, en forma de venlafaxina hidrocloreto, en la misma sal que el medicamento de referencia Vandrál Retard. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

### 4. Datos Clínicos

#### 4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento genérico se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Al ser una formulación de liberación prolongada y según la guía europea *Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms* (CPMP/EWP/280/96 Corr\*), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia con la dosis de 150 mg.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en los estudios con la dosis de 150 mg es extrapolable a la dosis de 75 mg, ya que se trata de cápsulas duras de liberación prolongada con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

#### 4.3. Nuevos Estudios Clínicos aportados como consecuencia del arbitraje

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

203-13:

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003 Gujarat, India.).

Centro analítico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003 Gujarat, India.).

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

#### 4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Venlafaxina Retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Alemibic Ltd., India). Número de lote: 1205004478. Tamaño del lote: 3.000.000 mini-comprimidos. Caducidad: 07/2015. Contenido: 99.3%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Trevilor 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Pfizer GmbH). Número de lote: G74759. Caducidad: 02/2015. Contenido: 102.1%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 44 sujetos, 34 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo.

Dos sujetos no se presentaron en el centro para continuar con el estudio en el periodo II, ocho fueron retirados por efectos adversos.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

8 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

Venlafaxina:  $5 \pm 2$  h.

O-desmetil venlafaxina:  $11 \pm 2$  h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de venlafaxina y O-desmetil venlafaxina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.3.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.3.1.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de venlafaxina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	99.06	94.50-103.84
AUC <sub>0-t</sub>	108.54	103.50-113.83

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T<sub>max</sub>.

Los resultados del análisis estadístico de O-demetil venlafaxina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	106.71	102.75-110.82
AUC <sub>0-t</sub>	109.58	103.30-116.25

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T<sub>max</sub>.

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

204-13:

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003 Gujarat, India.).

Centro analítico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003 Gujarat, India.).

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

#### 4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida rica en grasa y 240 mL de agua.

#### 4.3.2.3. Formulación del test

Venlafaxina Retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Alemibic Ltd., India). Número de lote: 1205004478. Tamaño del lote: 3.000.000 mini-comprimidos. Caducidad: 07/2015. Contenido: 99.3%.

#### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Trevilor 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Pfizer GmbH). Número de lote: G74759. Caducidad: 02/2015. Contenido: 102.1%.

#### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 44 sujetos, 39 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo.

El sujeto nº 17 se retiró del estudio, por motivos personales, antes del periodo I y fue reemplazado por el sujeto nº C-17 el primer día de ingreso del estudio, en el periodo I.

Los sujetos nº 9 y 21 se retiraron del estudio, después de la dosificación en el periodo I y en el periodo II, respectivamente, debido a vómitos experimentados dentro de 2 veces la mediana de la T<sub>max</sub>.

El sujeto nº 16 abandonó el estudio en el periodo II por dar positivo en la prueba de alcoholemia y el sujeto nº 39 dio positivo en la prueba de drogas en orina el día de ingreso en el periodo II.

El sujeto nº 42 no se presentó en el centro clínico en el periodo II.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.2.6. Periodo de lavado

08 días.

#### 4.3.2.7. Semivida

Venlafaxina:  $5 \pm 2$  h.

O-desmetil venlafaxina:  $11 \pm 2$  h.

#### 4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de venlafaxina y O-desmetil venlafaxina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.3.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.3.2.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de venlafaxina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	92.98	86.65-99.78
AUC <sub>0-t</sub>	94.41	86.33-103.24

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

Los resultados del análisis estadístico de O-demetil venlafaxina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	94.21	88.57-100.20
AUC <sub>0-t</sub>	93.22	85.45-101.69

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .



#### 4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

205-13:

##### 4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003 Gujarat, India.).

Centro analítico: Alembic Research Centre. Bioequivalence Facility Next to Bhailal Amin General Hospital, Gorwa, Vadodara . 390 003 Gujarat, India.).

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

##### 4.3.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple con comida, con 240 mL de agua.

##### 4.3.3.3. Formulación del test

Venlafaxina Retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Alembic Ltd., India). Número de lote: 1205004478. Tamaño del lote: 3.000.000 mini-comprimidos. Caducidad: 07/2015. Contenido: 99.3%.

##### 4.3.3.4. Formulación de referencia

Trevilor 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Pfizer GmbH). Número de lote: G74759. Caducidad: 02/2015. Contenido: 102.1%.

##### 4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 44 sujetos, 43 sujetos completaron el estudio y 40 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo.

El sujeto nº 33 retiró su consentimiento antes de la dosificación del fármaco en el periodo I.

Por no mostrar condiciones de estado de equilibrio, en el caso de venlafaxina, se excluyó a los sujetos nº (01, 07 y 22) y en O-desmetil venlafaxina, se excluyó a los voluntarios nº (06, 18 y 32).

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.3.6. Periodo de lavado

8 días.

#### 4.3.3.7. Semivida

Venlafaxina:  $5 \pm 2$  h.

O-desmetil venlafaxina:  $11 \pm 2$  h.

#### 4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de venlafaxina y O-desmetil venlafaxina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.3.3.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.3.3.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de venlafaxina se muestran en la siguiente tabla (N=40\*):

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max, ss}$	87.56	81.34-94.24
$C_{\tau, ss}$	91.81	83.10-101.45
$AUC_{0-\tau}$	92.55	87.27-98.14

\*Excluyendo a los sujetos nº 01, 07 y 22

Los resultados del análisis estadístico de venlafaxina se muestran en la siguiente tabla (N=43):

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max, ss}$	87.61	81.78-93.86
$C_{\tau, ss}$	91.79	83.68-100.69
$AUC_{0-\tau}$	92.53	87.64-97.70

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

Los resultados del análisis estadístico de O-demetil venlafaxina se muestran en la siguiente tabla (n=40\*):

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max, ss}$	98.11	93.54-102.90
$C_{\tau, ss}$	97.42	91.53-103.69
$AUC_{0-\tau}$	98.28	94.32-102.41

\*Excluyendo a los sujetos nº 06, 18 y 32

Los resultados del análisis estadístico de O-demetil venlafaxina se muestran en la siguiente tabla (n=43):

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max, ss}$	97.56	93.21-102.13
$C_{\tau, ss}$	97.05	91.56-102.87
$AUC_{0-\tau}$	97.97	94.21-101.87

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo venlafaxina, en forma de venlafaxina hidrocloreuro, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados del estudio demuestran que las formulaciones en evaluación son bioequivalentes al producto de referencia.

#### 4.5. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

## 5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad del principio activo venlafaxina, en forma de venlafaxina hidrocloreuro, está suficientemente demostrada. Los medicamentos Venlafaxina Retard Dermogen 150 y 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.