



Informe Público de Evaluación

Venlafaxina Retard Pharma Combix 75 mg cápsulas duras de liberación 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Venlafaxina Retard Pharma Combix 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Principio Activo

VENLAFAXINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX, S.L.U.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

02/02/2016

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

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

La seguridad y la eficacia de venlafaxina, en forma de venlafaxina hidrocloreto, 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 Pharma Combix 75 y 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG se solicitan como medicamentos genéricos 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 Pharma Combix 75 y 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ 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 Pharma Combix 75 mg capsulas duras de liberación 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

VENLAFAXINA, en forma de VENLAFAXINA HIDROCLORURO

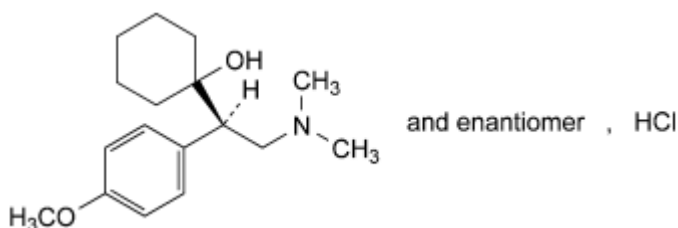
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP y la información incluida en el dossier

- Nomenclatura

INN: Venlafaxine hydrochloride

Nombre químico: 1-[(1*RS*)-2-(Dimetilamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride.

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₇H₂₈ClNO₂

Masa molecular: 313.9

CAS No: [99300-78-4]

La sustancia activa, VENLAFAXINA, en forma de VENLAFAXINA HIDROCLORURO, si presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

VENLAFAXINA, en forma de VENLAFAXINA HIDROCLORURO es un polvo blanco o casi blanco, muy soluble en agua y metanol, soluble en etanol anhidro, prácticamente insoluble en acetona. Posee un centro quiral y polimorfismo (forma II)

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas.

El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

VENLAFAXINA, en forma de VENLAFAXINA HIDROCLORURO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

- Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

Venlafaxina Retard Pharma Combix 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Cápsulas de gelatina dura del tamaño 1, opacas, con cuerpo y tapa de color melocotón, con la impresión 75 mg+impresa en tinta negra en el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas contienen microgránulos de color blanco o blanquecino.

La composición cualitativa es:

VENLAFAXINA HIDROCLORURO
CELULOSA MICROCRISTALINA
HIDROXIPROPIL CELULOSA
ETILCELULOSA 50 cPS
HIPROMELOSA 6 cPS
AGUA PURIFICADA
DICLOROMETANO
ALCOHOL ISOPROPÍLICO
TALCO
GELATINA
DIOXIDO DE TITANIO (E-171)
LAURILSULFATO DE SODIO
OXIDO DE HIERRO ROJO (E-172)
LACA SHELLAC
ALCOHOL DESHIDRATADO (E1510)
ALCOHOL ISOPROPILICO
ALCOHOL BUTÍLICO
PROPILENGLICOL (E1520)
HIDROXIDO DE AMONIO (E527)
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172)
HIDROXIDO DE POTASIO

Las CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en OPA/Al/PVC/Al 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 , excepto óxido de hierro rojo (E-172) de la cápsula de gelatina y los componentes de la tinta de impresión 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. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

- 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, excepto óxido de hierro rojo (E-172) de la cápsula de gelatina y los componentes de la tinta de impresión

Se utiliza gelatina de origen animal Se presentan certificados en vigor TSE-CEP por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

- 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 blíster OPA/Al/PVC/Al y blíster PVC/PVDC-ALUMINIO. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto.

- Estabilidad

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

Blister - PVC/PVDC-ALUMINIO - 30 capsulas

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: No procede

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación.
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - OPA/Al/PVC/Al - 30 capsulas
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: No procede
Val. Rec.: No procede
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación.
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura de liberación prolongada que contiene el principio activo, venlafaxina, en la misma forma de hidrocloreuro que el medicamento de referencia Vandral 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 modificada y según la guía europea [Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms+](#) (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr 1), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia con la dosis de 150 mg (dosis única en ayunas, dosis única con alimentos y dosis múltiple con alimentos).

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 150 mg es extrapolable a la dosis de 75 mg, ya que se trata de cápsulas dura 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. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1386334-01

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Cliantha Research Limited Opp. Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited Opp. Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, 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 (Cadila, India). Número de lote: EMP265. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 06/2015. Contenido: 98.4%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Efexor XL 150 mg cápsulas de liberación prolongada (Weyth, UK). Número de lote: G37553. Caducidad: 04/2015. Contenido: 102.05%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 44 años. Fueron tratados 32 sujetos, 30 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados en el periodo I 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 ± 2 h y O-desmetilvenlafaxina de 11 ± 2 horas

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de venlafaxina y O-desmetil venlafaxina (este metabolito como documentación de soporte) 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).

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

4.3.1.9. 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 se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	98.19	94.25-102.3
AUC _{0-t}	95.85	91.51-100.39
AUC _{0-∞}	94.99	90.79-99.40

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 Tmax.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1386335-01

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clianza Research Limited Opp. Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

Centro analítico: Clianza Research Limited Opp. Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, 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 un desayuno altamente graso y calórico y 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Venlafaxina Retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Cadila, India). Número de lote: EMP265. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 06/2015. Contenido: 98.4%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Efexor XL 150 mg cápsulas de liberación prolongada (Weyth, UK). Número de lote: G37553. Caducidad: 04/2015. Contenido: 102.05%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 32 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 44 años. Fueron tratados 32 sujetos, 29 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Uno se retiró en el periodo II por motivos personales, y dos durante el periodo uno por violación del protocolo (positivo en el test de drogas de abuso)

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

4.3.2.6. Periodo de lavado

07 días.

4.3.2.7. Semivida

Venlafaxina: 5 ± 2 h y O-desmetilvenlafaxina de 11 ± 2 horas

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de 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 se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	94.34	89.59-99.34
AUC_{0-t}	95.82	91.61-100.21
$AUC_{0-\infty}$	96.48	92.34-100.80

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 Tmax.

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

BA1386336-01

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Ahmedabad-380 054, Gujarat, India.

Centro analítico: Cliantha Research Limited Opp. Pushparaj Towers, Nr. Judges Bungalows, Bodakdev, Ahmedabad-380 054, 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 una comida altamente grasa y calórica (antes de la dosificación del día 5) y 240 mL de agua.

4.3.3.3. Formulación del test

Venlafaxina Retard 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Cadila, India). Número de lote: EMP265. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 06/2015. Contenido: 98.4%.

4.3.3.4. Formulación de referencia

Efexor XL 150 mg cápsulas de liberación prolongada (Weyth, UK). Número de lote: G37553. Caducidad: 04/2015. Contenido: 102.05%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 44 sujetos, 41 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos se eliminaron en el periodo II por efectos adversos y uno por violación del protocolo (positivo en el test de drogas de abuso).

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

4.3.3.6. Periodo de lavado

9 días.

4.3.3.7. Semivida

Venlafaxina: 5 ± 2 h y O-desmetilvenlafaxina de 11 ± 2 horas

4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de 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 se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max_{ss}}$	95.16	91.59-98.86
$C_{min_{ss}}$	91.89	85.41-98.85
$AUC_{0-\tau}$	97.06	93.91-100.31

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 Tmax.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo venlafaxina, en forma de venlafaxina hidrocloreto, 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 de los estudios demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente 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 hidrocloreto, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Venlafaxina Retard Pharma Combix 75 y 150 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.