



Informe Público de Evaluación

VENLAFAXINA RETARD PENSA PHARMA 75 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

VENLAFAXINA RETARD PENSA PHARMA 75 MG CAPSULAS DURAS DE LIBERACION PROLONGADA EFG

Principio Activo

VENLAFAXINA

Titular de la autorización de comercialización

PENSA PHARMA, S.A.U

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

20/03/2018

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Venlafaxina Retard Pensa 150 y 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Venlafaxina Retard Pensa 150 y 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (venlafaxina hidrocloreto) 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 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 Pensa 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 Pensa 150 y 75 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 PENZA PHARMA 75 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

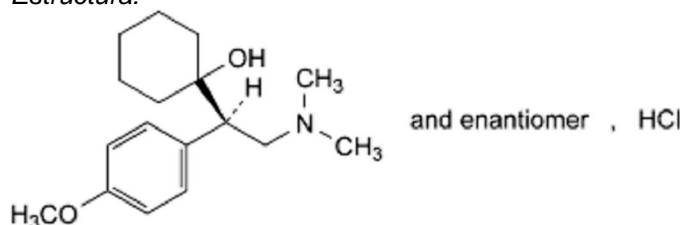
VENLAFAXINA, en forma de VENLAFAXINA HIDROCLORURO
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

- Nomenclatura

INN: Venlafaxine hydrochloride

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

Estructura:



Fórmula molecular: C₁₇H₂₈ClNO₂

Masa molecular: 313.86

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.

- Propiedades generales

VENLAFAXINA, en forma de VENLAFAXINA HIDROCLORURO es un polvo blanco o casi blanco, fácilmente soluble en agua y metanol, soluble en etanol anhidro y poco soluble o prácticamente insoluble en acetona.

- 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.

- 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 /tener contacto con alimentos.

- 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:

Cápsula dura de liberación prolongada.

Venlafaxina Retard Pensa Pharma 75 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG:

Cápsulas de gelatina dura, tamaño 1, opacas de color melocotón en impresión roja. La cápsula contiene 6 comprimidos pequeños recubiertos con película blancos o blanquecinos, redondos, biconvexos de 12,5 mg cada uno.

La composición cualitativa es:

Contenido de la cápsula:

Núcleo:

VENLAFAXINA HIDROCLORURO

CELULOSA MICROCRISTALINA

POVIDONA K-90

TALCO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

ESTEARATO DE MAGNESIO

Recubrimiento:

ETILCELULOSA

COPOVIDONA

Cubierta de la cápsula:

GELATINA

DIOXIDO DE TITANIO (E-171)

OXIDO DE HIERRO NEGRO (E-172)

OXIDO DE HIERRO ROJO (E-172)

Tinta de impresión de la cápsula:

GOMA SHELLAC

ALCOHOL DESHIDRATADO

ISOPROPILICO, ALCOHOL

ALCOHOL BUTILICO

PROPILENGLICOL

SOLUCIÓN FUERTE DE AMONIO

OXIDO DE HIERRO ROJO (E172)

Las CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en blísteres de PVC/Aclar/Aluminio, blísteres PVC/PVDC/Aluminio y frascos de HDPE.

- 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 negro (E172) y Óxido de hierro rojo (E172) 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 negro (E172) y Óxido de hierro rojo (E172)

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 blísteres de PVC/Aclar/Aluminio, blísteres de PVC/PVDC/Aluminio y frascos de HDPE. 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 /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/PVDC/Aluminio - 30 cápsulas

Val. Propuesta: 36 Meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

Blister - PVC/Aclar/Aluminio - 30 cápsulas

Val. Propuesta: 36 Meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

Frasco - HDPE - 30 cápsulas

Val. Propuesta: 36 Meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: Conservar en el embalaje original para protegerlo 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 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 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. Estudios Clínicos

203-13: Estudio de dosis única (150 mg) en ayunas en voluntarios sanos.

204-13: Estudio de dosis única (150 mg) con comida en voluntarios sanos.

205-13: Estudio de dosis múltiple (150 mg) con comida en voluntarios sanos.

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 ± 2 h.

O-desmetil venlafaxina: 11 ± 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 _{0-t}	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 Tmax.

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 _{0-t}	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 Tmax.

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.

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 ± 2 h.

O-desmetil venlafaxina: 11 ± 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_{0-t}	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 Tmax.

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 _{0-t}	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 Tmax.

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.

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±2 h.

O-desmetil venlafaxina: 11± 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 Tmax.

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 Tmax.

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 Pensa 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.