



# Informe Público de Evaluación

## VENLAFAXINA RETARD NORMON 225 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 NORMON 225 MG CAPSULAS DURAS DE LIBERACION PROLONGADA EFG

### Principio Activo

VENLAFAXINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

21/08/2018

### 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 del medicamento genérico Venlafaxina Retard Normon 225 mg capsulas duras de liberación prolongada, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Venlafaxina Retard Normon 225 mg capsulas duras de liberación prolongada tiene 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 225 mg capsulas duras 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 Normon 225 mg capsulas duras de liberación prolongada se solicita 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 Normon 225 mg capsulas duras de liberación prolongada 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 NORMON 225 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

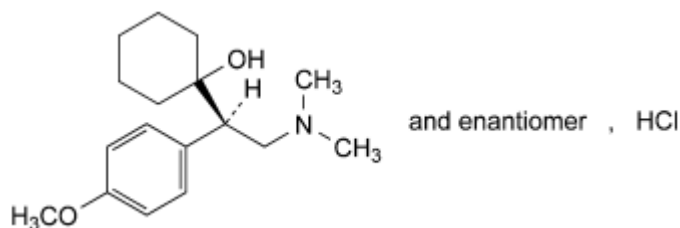
VENLAFAXINA, en forma de VENLAFAXINA HIDROCLORURO  
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

#### - Nomenclatura

INN: VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE

Nombre químico: 1-[2-dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl) ethyl] cyclohexan-1-ol hydrochloride; 1-[(1RS)-2-(Dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride; (±)-1-[ -(dimethylamino) methyl]-*p*-methoxybenzyl] cyclohexanol hydrochloride  
*N, N*-dimethyl-2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-methoxyphenyl) ethylamine hydrochloride

Estructura:



Fórmula molecular:  $C_{17}H_{28}ClNO_2$   
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 en metanol, soluble en etanol anhidro y poco soluble o prácticamente insoluble en acetona. Muestra polimorfismo.

#### - 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 Normon 225 mg cápsulas duras de liberación prolongada

Capsulas duras de gelatina, opacas de color rosa, de tamaño  $\varnothing 10+$ , con una banda circular ancha y otra fina impresas en tinta azul, tanto en el cuerpo como en la tapa de la cápsula, y en cuyo interior se encuentran los mini comprimidos.

La cápsula contiene 18 mini-comprimidos recubiertos blancos o casi blancos, redondos y biconvexos cada uno de ellos con 12,5 mg de venlafaxina.

La composición cualitativa es:

#### Contenido de la cápsula:

##### Núcleo:

VENLAFAXINA HIDROCLORURO

CELULOSA MICROCRISTALINA

POVIDONA K-90

TALCO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

ESTEARATO DE MAGNESIO.

##### Recubrimiento:

ETIL CELULOSA

COPOVIDONA.

##### Cubierta de la cápsula:

GELATINA

DIÓXIDO DE TITANIO (E171)

CARMOISINA (E122).

Tinta de impresión de la cápsula:  
SHELLAC (E904)  
PROPILENGLICOL (E1520)  
HIDRÓXIDO DE AMONIO (E527)  
CARMÍN ÍNDIGO (E132).

Las CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en blísteres de Aluminio CFB no impresos, blísteres de Aluminio no impreso y PVC/Aclar blanco opaco (Alu-PVC/Aclar) y blísteres de Aluminio no impreso y PVC/PVdC blanco opaco (Alu-PVC/PVdC) .

#### - 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 dióxido de titanio E-171 y el colorante carmoisina E-122 de la cápsula de gelatina y el colorante índigo carmín E-132 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

Excipientes de declaración obligatoria: carmoisina E-122.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto dióxido de titanio E-171 y el colorante carmoisina E-122 de la cápsula de gelatina y el colorante índigo carmín E-132 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 blísteres de Aluminio CFB no impresos, blísteres de Aluminio no impreso y PVC/Aclar blanco opaco (Alu-PVC/Aclar) y blísteres de Aluminio no impreso y PVC/PVdC blanco opaco (Alu-PVC/PVdC)

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 - blísteres de Aluminio no impreso y PVC/Aclar blanco opaco (Alu-PVC/Aclar)- 30 cápsulas duras de liberación prolongada.

Val. Propuesta: 36 Meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - blísteres de Aluminio no impreso y PVC/PVdC blanco opaco (Alu-PVC/PVdC)- 30 cápsulas duras de liberación prolongada

Val. Propuesta: 36 Meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - blísteres de Aluminio CFB no impresos - 30 cápsulas duras de liberación prolongada

Val. Propuesta: 36 Meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

## 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 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. Los estudios se realizaron en el producto de 150 mg, en lugar de con la dosis más alta de 225 mg, debido a los efectos adversos conocidos relacionados con la dosis en voluntarios sanos. Además los datos de la literatura sobre la seguridad en voluntarios sanos con la dosis de 225 mg son limitados.

La linealidad de la dosis de venlafaxina según la ficha técnica del innovador es hasta los 450 mg/día.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 150 mg es extrapolable a la dosis de 225 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

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 (Alembic 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 <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 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 <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 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:  $5 \pm 2$  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 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 <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 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:  $5 \pm 2$  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 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 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 hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. El medicamento Venlafaxina Retard Normon 225 mg capsulas duras de liberación prolongada ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.