

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

Rapport public d'évaluation

CARVEDILOL TEVA SANTE 25 mg, comprimé

CARVEDILOL

Titulaire d'AMM : TEVA SANTE

Date du RAPPE : 21 juillet 2011

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>carvedilol</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé</i>
Dosage (s)	<i>25 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>TEVA SANTE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 11 février 2011, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à TEVA SANTE pour la spécialité CARVEDILOL TEVA SANTE 25 mg, comprimé.

CARVEDILOL TEVA SANTE 25 mg, comprimé est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère, modérée et sévère (fraction d'éjection $\leq 35\%$), en association avec le traitement conventionnel comportant inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et, le plus souvent, digitalique.

- Dans un programme d'études cliniques, chez des patients en insuffisance cardiaque légère à modérée, le carvedilol a permis de réduire la mortalité à 6 mois de 50 %, IC 95 % [33 % -75 %].*
- Dans l'étude COPERNICUS menée chez des patients en insuffisance cardiaque sévère non décompensée, le carvedilol a permis de réduire la mortalité à 1 an de 35 %, IC 95 % [19 % - 48 %].*

CARVEDILOL TEVA SANTE 25 mg, comprimé est un générique de KREDEX 25 mg, comprimé sécable commercialisé en France par ROCHE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est DILATREND 12,5 mg, comprimé commercialisé par les laboratoires ROCHE en Allemagne de formule identique à la référence française dosée à 12,5 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

CARVEDILOL TEVA SANTE 25 mg se présente sous forme de comprimé contenant 25 mg de carvedilol.

Les excipients sont : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, cellulose hydroxypropyl faiblement substitué, amidon de maïs, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

CARVEDILOL TEVA SANTE 25 mg, comprimé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le principe actif carvedilol est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Le principe actif carvedilol est pratiquement insoluble 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

CARVEDILOL TEVA SANTE 25 mg, comprimé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur à l'exception de la cellulose hydroxypropyl faiblement substitué. 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, 3 ans, à conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

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 :

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 12,5 mg est versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai a été réalisé en mai 2001.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- Dose unique à jeun de 12,5 mg (soit un comprimé de 12,5 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 44 volontaires sains ont été inclus, 38 ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

CARVEDILOL 12,5 mg, comprimé. Ces comprimés sont issus du lot 70201 dont la taille est de 200 000 comprimés.

Produit de référence :

DILATREND 12,5 mg, comprimé commercialisé par les laboratoires ROCHE en Allemagne, issu du lot 76 1643-04 et dont la composition est identique à la composition de la spécialité de référence française.

Analytique :

La technique utilisée est une méthode HPLC avec détection fluorimétrique, correctement décrite et 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 CARVEDILOL TEVA SANTE 12,5 mg, comprimé et la spécialité de référence utilisée, de formule identique à la spécialité de référence française. Compte tenu de l'homothétie des formules des dosages 12,5 mg et 25 mg et de la linéarité de la cinétique, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 12,5 mg peuvent être extrapolés au dosage 25 mg.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de CARVEDILOL TEVA SANTE 25 mg, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

CARVEDILOL TEVA SANTE 25 mg, comprimé est générique de KREDEX 25 mg, comprimé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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