



Informe Público de Evaluación

Carvedilol Montvel 25 mg comprimidos recubiertos con película 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⁾

Carvedilol Montvel 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

CARVEDILOL

Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

10/03/2017

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 Carvedilol Montvel 6,25 y 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Carvedilol Montvel 6,25 y 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (carvedilol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Coropres, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de carvedilol se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Carvedilol Montvel 6,25 y 25 mg comprimidos recubiertos con película 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 Carvedilol Montvel 6,25 y 25 mg comprimidos recubiertos con película 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

Carvedilol Montvel 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo CARVEDILOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

CARVEDILOL

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

La información sobre el material de envasado forma parte de la documentación evaluada por EDQM. El fabricante de sustancia activa presenta datos de estabilidad que avalan el periodo de reconrol propuesto.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, ovalados, marcados con % 59+ en una cara y con una ranura por la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

La composición cualitativa es:

CARVEDILOL
CROSPROVIDONA
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIPROMELOSA
LACTOSA MONOHIDRATO
MACROGOL 400
POLISORBATO 80
POVIDONA K 30
SACAROSA
SILICE COLOIDAL ANHIDRA

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en Bote de HDPE y en blisters de PVC/PE/PVDC/AL.

- 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. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

- 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 a excepción de la lactosa es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Para la lactosa se presenta declaración de ausencia de riesgo de TSE.

- 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 y blisters de PVC/PE/PVDC/AL. 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:

Blisters - PVC/PE/PVDC/AL - 5 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blisters - PVC/PE/PVDC/AL - 7 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blisters - PVC/PE/PVDC/AL - 10 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 14 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 15 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 20 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 28 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 30 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 40 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 50 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 56 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 60 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 90 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 98 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 100 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 120 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 150 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 200 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 250 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 300 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 400 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Bote - Bote de HDPE - 30 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Bote - Bote de HDPE - 50 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Bote - Bote de HDPE - 60 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Bote - Bote de HDPE - 100 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Bote - Bote de HDPE - 250 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Bote - Bote de HDPE - 500 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

Bote - Bote de HDPE - 1000 comprimidos
Val. Propuesta: 2 años
Val. Abrir: N/A
Val. Rec.: N/A
Cond. Conservación: Conservar por debajo de 30°C
Cond. Conservación Abierto: No Procede
Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, carvedilol en la misma forma que el medicamento de referencia Coropres. 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 inmediata y según la guía europea *%Guideline on the investigation of bioequivalence+* (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 25 mg.

4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 25 mg es extrapolable a la dosis de 6.25 mg, ya que se trata de comprimidos recubiertos con película 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

APL 125/07

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Pharmacology dept. 2nd floor. Trident life sciences ltd. Survey n66 Part & 67 Part. Miyapur Village. Serilingampally mandal. Hyderabad 500 050, India.

Centro analítico: Pharmacokinetics and biostatistics unit. APL research centre. Surrey nº 313 Bachuolly village. Hyderabad 500 072, 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

Carvedilol Montvel 25 mg comprimidos recubiertos con película (Aurobindo, India). Número de lote: CW2506001. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 08/2008. Contenido: 100.4%

4.3.1.4. Formulación de referencia

Eucardic 25 mg comprimidos recubiertos con película (Roche, UK). Número de lote: M1027. Caducidad: 01/2011. Contenido: 98.2%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 42 sujetos, 36 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.6. Periodo de lavado

12 días.

4.3.1.7. Semivida

7-10 h.

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de carvedilol y 4-OH-fenil carvedilol 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 carvedilol se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	90.65	83.39-98.54
AUC _{0-t}	93.65	88.28-99.34

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

Los resultados del análisis estadístico de de 4-OH-fenil carvedilol se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	94.08	86.23-102.64
AUC _{0-t}	94.02	87.55-100.97

Los intervalos de confianza al 90% de C_{max} y AUC se encuentra dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo 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 carvedilol están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se considera adecuado y los resultados del estudio 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 carvedilol están suficientemente demostradas. Los medicamentos Carvedilol Montvel 6,25 y 25 mg comprimidos recubiertos con película han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.