



# Informe Público de Evaluación

## PIOGLITAZONA MONTVEL 30 MG COMPRIMIDOS 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>

PIOGLITAZONA MONTVEL 30 MG COMPRIMIDOS EFG

### Principio Activo

PIOGLITAZONA

### Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

23/11/2016

### 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 Pioglitazona Montvel 15 y 30 mg comprimidos EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Pioglitazona Montvel 15 y 30 mg comprimidos EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (pioglitazona, en forma de pioglitazona hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Actos comprimidos que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La seguridad y la eficacia de pioglitazona, en forma de pioglitazona hidrocloreuro, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Pioglitazona Montvel 15 y 30 mg comprimidos 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 Pioglitazona Montvel 15 y 30 mg comprimidos EFG 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

PIOGLITAZONA MONTVEL 30 MG COMPRIMIDOS EFG contiene como principio activo PIOGLITAZONA, en forma de PIOGLITAZONA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO.

### 2.1. Sustancia Activa

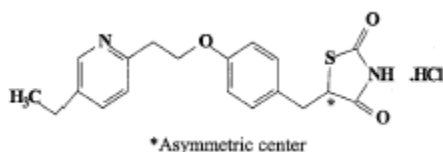
PIOGLITAZONA, en forma de PIOGLITAZONA HIDROCLORURO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF

#### - Nomenclatura

INN name: PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE  
Chemical name: (±)-5-[[4-[2-(5-ETHYL-2-PYRIDINYL) ETHOXYL] PHENYL]METHYL-2,4-THIAZOLIDINEDIONE HYDROCHLORIDE  
(±)-5-[p-[2-(5-ETHYL-2-PYRIDYL)ETHOXY]BENZYL]-2,4-THIAZOLIDINEDIONE HYDROCHLORIDE  
CAS number: [112529-15-4]III

#### Structural formula



Molecular formula: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl  
Molecular weight: 392.90.36  
CAS No:

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

Para la sustancia activa se presenta un ASMF

#### - Propiedades generales

PIOGLITAZONA, en forma de PIOGLITAZONA HIDROCLORURO El clorhidrato de pioglitazona es un polvo de color blanco-amarillo pálido.

Polimorfismo, El clorhidrato de pioglitazona existe en varias modificaciones polimórficas.

Isomerismo se comercializa como la mezcla racémica,

Quiralidad, muestra isomerismo óptico.

Solubilidad, Soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.

#### - 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

PIOGLITAZONA, en forma de PIOGLITAZONA 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

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo, son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento. / 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:

Pioglitazona Montvel 30 mg comprimidos EFG:

Comprimidos sin recubrir, de color blanco a blanquecino, de caras planas, con borde biselado, redondos (7,0 mm de diámetro) y marcados con  $\%2+$  en una cara y  $\%1+$  en la otra cara del comprimido.

PIOGLITAZONA HIDROCLORURO  
AGUA PURIFICADA  
CARMELOSA CALCICA  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIDROXIPROPILCELULOSA (E463)  
LACTOSA MONOHIDRATO

Pioglitazona Montvel comprimidos EFG está disponible en blísteres transparentes de PVC/PVDC/Aluminio o en frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con cierre de polipropileno.

#### - 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.

### - 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 y los habituales para esta forma farmacéutica. Presentan estudios de compatibilidad que avalan su selección

El estearato magnésico es de origen vegetal. Respecto a la lactosa la declaración del fabricante de la lactosa en relación con la EEB riesgo / TSE está incluida. Certificados de ausencia de TSE-BSE para todos los excipientes, así como para disolventes residuales (ausencia) están entre la documentación aportada.

### - 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:

Pioglitazona Montvel comprimidos EFG está disponible en blísteres transparentes de PVC/PVDC/Aluminio o en frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con cierre de polipropileno. 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 - blísteres transparentes de PVC/PVDC/Aluminio . Val. Propuesta: 2 Años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Frasco - frascos de polietileno de alta densidad HDPE. - 30

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Frasco - frascos de polietileno de alta densidad HDPE. - 500

Val. Propuesta: 2 años

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido que contiene el principio activo, pioglitazona, en forma de pioglitazona hidrocloreto, en la misma forma que el medicamento de referencia Actos. 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 45 mg

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 45 mg es extrapolable a las dosis de 15 y 30 mg, ya que se trata de comprimidos 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

268-09

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Trident Life Sciences Limited, Clinical Pharmacology Department 2nd Floor, Trident Life Sciences Limited, Survey Nos 66 Part & 67 Part, Miyapur Village, Serilingampally Mandal, Hyderabad . 500 050. India

Centro analítico: Aurobindo Pharma Limited. Clinical Pharmacology Department APL Research Centre, Survey No. 313, Bachupally Village, Quthubullapur Mandal,, Hyderabad-500090 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

Pioglitazona 45 mg comprimidos (Aurobindo, India). Número de lote: PH4509001. Tamaño del lote: 130.000. Caducidad: 02/2011. Contenido: 98.5%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Actos 45 mg comprimidos (Takeda, Irlanda). Número de lote: 3250062D. Caducidad: 09/2011. Contenido: 96.7%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 48 sujetos, 45 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue retirado en el periodo II por incumplimiento del protocolo, otro por no personarse en el periodo II y otro por efectos adversos en el periodo I.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

19 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

5-6 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de pioglitazona y keto-pioglitazona 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). Solo se describe el fármaco parent, la pioglitazona.

#### 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 pioglitazona se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	106.08	93.10-120.86
$AUC_{0-t}$	100.15	89.84-111.65

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  $T_{max}$ .

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo pioglitazona, en forma de pioglitazona hidrocloreuro, 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 pioglitazona, en forma de pioglitazona hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Pioglitazona Montvel 15 y 30 mg comprimidos han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.