



Traducción

Página 1 de 6

ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD COMPARATIVO ALEATORIZADO DE ANASTROZOL (SNO020516) 1 mg TABLETAS VS ARIMIDEX® 1 mg TABLETAS (ASTRAZENECA PTY LTD, AUSTRALIA) EN MUJERES VOLUNTARIAS CAUCASICAS SANAS POSTMENOPAUSICAS NO FUMADORAS BAJO CONDICIONES DE AYUNO.

RESUMEN GENERAL

Producto Prueba:	Anastrozol (SNO020516) 1 mg tabletas (Synthon BV, Holanda)
Producto de Referencia:	Arimidex® 1 mg tabletas (AstraZeneca Pty Ltd, Australia)
Número de Estudio:	Estudio del Patrocinador N°: CT.ANA.tab1.06.001 Estudio Quinta – Analítica N°: 135/6001/06 Estudio ARI N°: P1DV06001
Patrocinador:	Synthon BV P.O. Box 7071 6503 GN Nijmegen Holanda
Instalaciones de Prueba:	QUINTA – ANALYTICA, s.r.o. Hviezdoslavova 1600 149 00 Praga 4 República Checa
Fecha del Reporte:	31 de Agosto de 2006

El estudio fue conducido de acuerdo con las Buenas Practicas de Laboratorio y con las Buenas Prácticas Clínicas.

Fecha de emisión
31.08.2006

Resumen General

Traducción al Español por requerimientos de ISP-Chile por: **Q.F. Eugenia Cabrera A.**
Jefe de Aseguramiento de Calidad y Bioequivalencia
Laboratorios Rider Ltda. Chile



Traducción

Página 2 de 6

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
Tabla de contenidos	2
Lista de Tablas	2
Lista de Figuras	2
Lista de Abreviaciones y Definiciones de Términos	3
Resumen del estudio	5
Eventos Adversos	13
Desviaciones del Protocolo Original	14
Conclusiones	15
Resumen de la Aprobación del Reporte	16

LISTA DE TABLAS

Tabla resumen de los datos de Bioequivalencia comparativa	6
Tabla resumen de resultados	7
Resumen de los Eventos Adversos para los productos de Prueba y de Referencia	13

LISTA DE FIGURAS

Concentración versus tiempo del perfil de las medias (24 sujetos)	8
Certificado de Análisis para el producto de prueba	9
Certificado de Análisis para el producto de referencia	11



Traducción

Página 3 de 6

LISTA DE ABREVIACIONES Y DEFINICIONES DE TERMINOS

% CV	coeficiente de variación (%); $\% CV = 100 * (DS / media)$
% CV res	coeficiente de variación residual (intra-sujetos) , $\% CV res = 100 * \sqrt{(\exp(\sigma^2) - 1)}$
° C	grado centígrado
AE	eventos adversos
ANA	Anastrozol
ANOVA	análisis de varianza
ARI	Allied Research International Inc., Mississauga, Ontario, Canadá
AUC _(0-inf)	el área bajo la curva de concentración plasmática – tiempo desde cero a infinito AUC _(0-inf) es calculado por adición del área residual a AUC _(0-t) (ng h/mL)
AUC _(0-t)	el área bajo la curva de concentración plasmática – tiempo calculada hasta la última concentración plasmática cuantificable (c _t) (ng h / mL)
BMI	índice de masa corporal (kg/ m ²), $BMI = masa / (altura)^2$
C _{max}	la máxima concentración plasmática (ng/ mL)
Conc.	Concentración
GMEAN	media geométrica, $GMEAN = \exp(\text{media de los valores } \ln \text{ transformados})$
h, hrs.	horas
HPLC/MS/MS	Cromatografía líquida de alta resolución – adicionado Espectrometría de Masa
k _{el}	constante de eliminación
LLOQ	bajo el límite de cuantificación
ln	logaritmo en base e; (es decir, logaritmo natural)
ln (C _{max} / AUC _(0-inf))	parámetro para la caracterización de la velocidad de absorción (más preciso que t _{max})
LSM	mínimos cuadrados de las medias

Fecha de emisión
31.08.2006

Resumen General

Traducción al Español por requerimientos de ISP-Chile por: **Q.F. Eugenia Cabrera A.**
Jefe de Aseguramiento de Calidad y Bioequivalencia
Laboratorios Rider Ltda. Chile



Traducción

MEAN	valor del promedio
MEDIAN	valor de la mediana
mg	miligramo
mL	mililitro
ng	nanogramo
OECD	Organización para el Desarrollo y la Cooperación Económica
PERIOD	período del estudio (Fase)
QAU	Unidad de Aseguramiento de Calidad
QC	Control de Calidad
Ref. (R)	producto de referencia = tratamiento R
SAE	eventos adversos serios
SAS	SAS® Sistema del instituto SAS Inc., Cary, NC, USA.
SD	desviación estándar, $SD = \sqrt{[n \sum (x^2) - (\sum x)^2] / [n(n-1)]}$
Seq.	Secuencia (RT, TR)
SOP	Procedimiento Operativo Estándar
Subj.	Sujeto
SÚKL	Instituto Estatal de Control de Drogas (Autoridad Regulatoria Checa)
$T_{1/2e}$	vida media de eliminación asociada con la pendiente terminal de la curva semilogarítmica – tiempo (h), $t_{1/2e} = \ln(2) / k_{el}$
Test (T)	producto prueba = tratamiento T
TLAST	tiempo (h) de la última concentración sobre LLOQ, es decir, Tiempo a la Concentración Mínima Cuantificable
TLIN	punto temporal en donde la eliminación log –lineal comienza (h)
Tmax	tiempo en el cual la máxima concentración de droga en el plasma es alcanzada (h)



Traducción

Página 5 de 6

RESUMEN DEL ESTUDIO

Este estudio de biodisponibilidad comparativa, aleatorizado, dosis simple, dos periodos, entrecruzado fue diseñado para evaluar el perfil farmacocinético y estimar la bioequivalencia de Anastrozol 1 mg tabletas (Synthon B.V., Holanda) versus ARIMIDEX® 1 mg tabletas (AstraZeneca Pty Ltd, Australia) en mujeres voluntarias sanas Caucásicas post-menopáusicas no fumadoras bajo condiciones de ayuno.

La parte clínica del estudio fue realizada en Allied Research International Inc., Mississauga, Canada. El análisis de las muestras plasmáticas y la evaluación de los parámetros farmacocinéticos y la evaluación estadística de bioequivalencia fueron realizadas en Quinta-Analytica s.r.o., Praga, República Checa.

Veinte y ocho sujetos fueron enrolados en este estudio. Los 28 sujetos completaron el estudio.

En el estudio el grupo de 28 voluntarios consistió de mujeres entre las edades de 45 a 71 años (media $\pm$ DS = 59 $\pm$ 6). Ellas tenían un rango de altura de 147,5 a 176,0 cm. (161,3 $\pm$ 6,3), un rango de peso de 51,0 a 87,5 kg (67,7 $\pm$ 8.5) y un rango de BMI de 19,7 a 29,8 (26,0 $\pm$ 2,5) kg/ m²

La medicación del estudio, 1 mg Anastrozol en una tableta, fue administrada el 11 de abril de 2006 (Periodo 1) y el 09 de mayo de 2006 (Periodo 2). El periodo de lavado entre periodos fue de 28 días. Las drogas fueron administradas oralmente bajo condiciones de ayuno. Los líquidos no fueron permitidos desde 1 hora antes de la dosificación hasta 1 hora después de la dosis con excepción de 240 mL de agua a temperatura ambiente servida con la dosis.

Todos los sujetos toleraron el producto investigado. No fueron experimentados eventos adversos serios.

Las muestras de sangre fueron tomadas a 0.0, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 48.0, 96.0, 144.0, 192.0 y 240.0 horas post dosis en tubos de 7 mL Na₂ EDTA Vacutainer ®. El plasma obtenido después de la centrifugación fue almacenado congelado a = 20 ° C hasta el análisis.

Las muestras de plasma fueron ensayadas para Anastrozol usando un método HPLC/MS/MS desarrollado y validado en los laboratorios de Quinta-Analytica s.r.o. (República Checa). El límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue de 0,50 ng/ mL.

Las muestras de los 24 sujetos fueron analizadas de acuerdo al protocolo del estudio y los resultados sometidos a evaluación farmacocinética y análisis estadístico (diseño equilibrado, secuencias 12 RT y 12 TR). Los parámetros farmacocinéticos derivados desde los perfiles de concentración plasmática versus tiempo y los datos de bioequivalencia para Anastrozol son presentados en las siguientes tablas resumen.



Traducción

Página 6 de 6

EVENTOS ADVERSOS

Hubo 35 eventos adversos no serios durante la conducción del estudio. Quince eventos adversos suaves ocurrieron en sujetos después que recibieron la formulación de prueba bajo condiciones de ayuno. Veinte eventos adversos suaves ocurrieron en sujetos después de que recibieran la formulación de referencia bajo condiciones de ayuno. La lista de los eventos adversos está disponible para detalles en el Reporte Clínico, páginas 302 – 308.

DESVIACIONES DEL PROTOCOLO ORIGINAL

El estudio fue realizado en cumplimiento con el Protocolo del Estudio.

La lista completa de las desviaciones durante la parte clínica del estudio está disponible en la sección 16.2.2 del Reporte Clínico (páginas 285 – 293). Todas las desviaciones fueron desviaciones menores sin impacto en la seguridad de los sujetos o la integridad del estudio.

No ocurrieron desviaciones durante la parte analítica y la parte estadística del estudio.

CONCLUSION

El objetivo del presente estudio fue evaluar la bioequivalencia entre Anastrozol 1 mg tabletas (Synthon B.V., Holanda) versus ARIMIDEX® 1 mg tabletas (AstraZeneca Pty Ltd, Australia) bajo condiciones de ayuno.

En resumen, la formulación prueba Anastrozol 1 mg tabletas (Synthon, B.V., Holanda) fue encontrada ser bioequivalente a la formulación de referencia ARIMIDEX® 1 mg tabletas (AstraZeneca Pty Ltd, Australia).

Ambas medicaciones de prueba y de referencia fueron toleradas por los sujetos, no se experimentaron eventos adversos serios en este estudio de biodisponibilidad comparativa de dosis simple.