

Nº Ref.:BF985616/18
MBB

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 20235/18
Santiago, 1 de octubre de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación realizada por SYNTHON CHILE LTDA. de fecha 3 de abril de 2018 por la que solicita aprobación de resultados de estudio de bioequivalencia/bioexención, referencia BF985616, para el producto farmacéutico UROSTOP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg (TOLTERODINA L-TARTRATO), registro sanitario Nº F-20129/18; El informe técnico ITEC Nº 266, de fecha 13 de junio de 2018 de la sección de Biofarmacia y el informe IVPP Nº 618, de fecha 26 de septiembre de 2018 de la sección de Validación de Procesos;

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el artículo 96º del Código Sanitario; el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; los Decretos Exentos Nº27 y Nº500 de 2012, del Ministerio de Salud; las guías técnicas G-BIOF 01 y G-BIOF 02 oficializadas mediante Resolución Exenta Nº 4886 de 2008, del Instituto de Salud Pública; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **APRUEBASE** los resultados del estudio de bioequivalencia/bioexención del producto farmacéutico UROSTOP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg (TOLTERODINA L-TARTRATO), registro sanitario Nº F-20129/18, concedido a SYNTHON CHILE LTDA.

2.- **DÉJASE CONSTANCIA** que los resultados aprobados son válidos sólo para la fórmula autorizada en la resolución Nº 9580, de fecha 22 de mayo de 2017 fabricado por SYNTHON CHILE LTDA. Ubicado en: El castaño 145, Valle Grande, Lampa, Santiago, Chile.

3.- **OTÓRGUESE** la condición de equivalente terapéutico.

4.- **INDÍQUESE** que los rótulos del folleto de información al paciente e información al profesional del producto indicado, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo autorizado en el registro sanitario y sólo podrán modificarse en lo referente a la materia que trata la presente resolución.

5.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

6.- **ESTABLÉCESE** que el proceso de fabricación quedará sujeto a la fiscalización de la mantención del estatus validado otorgado en la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO BIOFARMACIA Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA
JEFATURA

Q.F. ALEXIS ACEITUNO ÁLVAREZ PhD
JEFE SUBDEPARTAMENTO BIOFARMACIA Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD





CLINICALS LATINA

INFORME FINAL DE ESTUDIO

Título del Estudio: ESTUDIO CLÍNICO PARA DETERMINAR BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE L-TARTRATO DE TOLTERODINA EN TABLETAS CON 2 mg A UNA DOSIS DE 4 mg EN VOLUNTARIOS SANOS BAJO CONDICIONES DE ALIMENTACIÓN.

Código del estudio

ACL15-PC013-B

Página 1 de 130

Patrocinador:	Responsable	Dirección
Nafar Laboratorios, S.A. de C.V.	L.N. Cindy Becerri Martínez Gerente Regional de Estudios Clínicos Firma:	Periférico Sur No. 8565-B Int. 2, Col. el Mante, Tlaquepaque, Jal. México, C.P. 45609.
Empresa que realizó el estudio	Responsable	Dirección
AXIS CLINICALS LATINA S.A. de C.V.	C.P. Tatiana del Carmen Reséndiz Palacios	Ing. Basilio Romo Anguiano No. 225 Col. Guadalupe Insurgentes, Ciudad de México, C.P. 07870.
Unidad Clínica	Investigador Principal: Dr. en C. José Antonio Pablo Palma Aguirre Sub-investigador: Dra. Lluvia K. Wilson Escalante Coordinador de Estudios Clínicos: Dra. Judith Angélica Ricardez García	
Unidad Bioanalítica	M. en F. Manjunatha Gouda Lingaladinni	
Unidad Farmacocinética-Bioestadística	M. en C. Carlos Alejandro Díaz Tufinio	
Aseguramiento de Calidad	Q.F.B. María De los Ángeles Melchor Baltazar	
Responsable sanitario	Q.F.B. María De los Ángeles Melchor Baltazar	
Periodo en que se llevó a cabo estudio	Periodo 01: 11/Mar/16 Periodo 02: 18/Mar/16	
Código del estudio del patrocinador	CT.TTD.tab2.15.002	

	Realizado por:	Revisado por:	Revisado por:	Revisado por:	Verificado por:	Autorizado por:
Nombre:	C. Díaz	M. Lingaladinni	I. Sánchez	J. Palma	M. Melchor	T. Reséndiz
Firma:						
Fecha:	09/Jun/16	09/Jun/16	09/Jun/16	17/Jun/16	17/Jun/16	17/Jun/16
Puesto:	Gerente Unidad Farmacocinética-Bioestadística	Gerente Unidad Bioanalítica	Coordinadora de BA	Director Unidad Clínica	Gerente Aseguramiento de Calidad	Representante Legal

FMT-FB-10-01-04

Dirección: Ing. Basilio Romo Anguiano No. 225, Col. Guadalupe Insurgentes, Ciudad de México, C.P. 07870.
Propiedad de Axis Clinicals Latina. Prohibida su reproducción total o parcial.



AXIS CLINICALS LATINA S. A. DE C. V.

INFORME FINAL DE ESTUDIO

Título del Estudio: ESTUDIO CLÍNICO PARA DETERMINAR BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE L-TARTRATO DE TOLTERODINA EN TABLETAS CON 2 mg A UNA DOSIS DE 4 mg EN VOLUNTARIOS SANOS BAJO CONDICIONES DE ALIMENTACIÓN

Código del estudio: **ACL15-PC013-B**

Página 7 de 130

i. Resumen General

Con el fin de realizar un estudio de bioequivalencia entre dos medicamentos (L- tartrato de Tolterodina en tabletas de 02 mg a una dosis de 04 mg), se planteó un estudio clínico con 78 voluntarios sanos en la Unidad Clínica de Axis Clinicals Latina. El estudio se realizó según el protocolo ACL15-PC013-B versión 002 aprobado por el CIE el día 20 de Enero de 2016 y aprobado por COFEPRIS el día 24 de Febrero de 2016 con el número de autorización 163300912X0192/2016. Se administró una única dosis de L- Tartrato de Tolterodina en tabletas de 02 mg a una dosis de 04 mg (2 tabletas) por cada periodo. El medicamento de prueba consistió en L-tartrato de Tolterodina en comprimidos recubiertos de 2 mg fabricado y envasado por: Laboratorios Rider Ltda. Distribuido por Droguería Laboratorios Rider Ltda. No. Lote: 063084-1, con fecha de caducidad: 06/2016. El medicamento de referencia consistió en Detrusitol®, L-tartrato de Tolterodina en tabletas de 2 mg, hecho en Italia por Pfizer S.R.L. Distribuido por Pfizer, S.A. de C.V. No. Lote: Z772C, con fecha de caducidad: OCT 17. Número de Registro Sanitario: 176M98 SSA.

Se realizó un estudio con un diseño abierto, aleatorizado, cruzado de 2 x 2 vías (2 secuencias, 2 periodos), de dosis única por vía oral con deglución, bajo condiciones de alimentación, con dos tratamientos, y con un periodo de lavado de 7 días entre cada dosis, en 78 sujetos voluntarios sanos, adultos, de ambos sexos. Todos los sujetos ingresados al estudio cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el protocolo, por lo que se consideraron sanos para tal efecto, además de que el estudio se condujo de acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013, las Buenas Prácticas Clínicas, y los lineamientos de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas correspondientes. Las características demográficas de los 78 voluntarios de ambos sexos ingresados inicialmente al estudio muestran que se tiene un grupo uniforme que cubre el rango de valores de la población mexicana. De los 78 voluntarios incluidos inicialmente, 76 sujetos concluyeron el estudio clínico y con los datos de dichos sujetos se realizó el análisis farmacocinético y estadístico de bioequivalencia, debido a que dos voluntarios fueron retirados del estudio por los criterios de eliminación establecidos en el protocolo del presente estudio.

Las tomas de muestra sanguínea se realizaron para cada periodo a las 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, 16.0, 24.0 y 36.0 horas después de la administración del medicamento, con excepción de 39 desfases debido a obstrucción en el catéter y recanalización, así como 10 muestras perdidas de los voluntarios que no se presentaron a la toma ambulatoria. Se presentaron 35 eventos adversos de severidad leve y moderada en 26 voluntarios, de los cuales 21 eventos se presentaron con la administración del medicamento de referencia y 14 con el medicamento de prueba.

En la Unidad Bioanalítica de Axis Clinicals Latina, se realizó la cuantificación del fármaco empleando un método por cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a un detector de espectrometría de masas/masas, con columna fase reversa con método de extracción líquido-líquido, previamente validado en la misma unidad. Durante el análisis se encontró que las curvas de calibración en los días de análisis cumplen con la linealidad y exactitud del método de acuerdo a lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013. Por lo tanto, el análisis de las muestras biológicas provenientes de voluntarios sanos del estudio de bioequivalencia de L-tartrato de Tolterodina, cumplió con lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013, en la parte relacionada con análisis de muestras biológicas provenientes de voluntarios sanos.

La determinación de los perfiles farmacocinéticos se realizó utilizando el software Phoenix® WinNonlin® Versión 6.3, obteniéndose como resultado lo siguiente: los promedios de t_{max} fueron de 1.33 h y de 1.55 h para los tratamientos de prueba y de referencia respectivamente, mientras que la C_{max} promedio fue de 7.13 ng/mL y 6.57 ng/mL para los tratamientos de prueba y de referencia. Por otro lado, los promedios de ABC_{0-1} y $ABC_{0-\infty}$ fueron respectivamente 31.07 h*ng/mL y de 32.39 h*ng/mL para el tratamiento de prueba, y de 28.66 h*ng/mL y 30.01 h*ng/mL para el tratamiento de referencia.

Tras el análisis farmacocinético, se identificaron los voluntarios que presentaron valores extremos de Tolterodina, de acuerdo al criterio de ± 2 residuales intra-sujeto estudentizados dictado por la NOM-177-SSA1-2013 para los tres

FMT-FB-10-01-04

Dirección: Ing. Basilio Romo Anguiano No. 225, Col. Guadalupe Insurgentes, Ciudad de México. C.P. 07870.

Este Informe Final contiene información confidencial y no debe reproducirse sin la autorización del Patrocinador y de ACL.

Su uso está restringido a personal autorizado.



AXIS CLINICALS LATINA S. A. DE C. V.

INFORME FINAL DE ESTUDIO

Título del Estudio: ESTUDIO CLÍNICO PARA DETERMINAR BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE L-TARTRATO DE TOLTERODINA EN TABLETAS CON 2 mg A UNA DOSIS DE 4 mg EN VOLUNTARIOS SANOS BAJO CONDICIONES DE ALIMENTACIÓN

Código del estudio: ACL15-PC013-B

Página 8 de 130

parámetros farmacocinéticos $C_{\max}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$. Sin embargo, tras un análisis sobre las posibles causas de estos valores extremos, no se encontró justificación clínica o científica suficiente para eliminar a dichos sujetos del análisis estadístico, por lo que la prueba bioestadística de bioequivalencia fue realizada con los datos farmacocinéticos de los 76 voluntarios que concluyeron el estudio.

Los cocientes prueba/referencia de los parámetros farmacocinéticos evaluados quedaron comprendidos dentro de los intervalos de confianza al 90%, bajo los criterios de la NOM-177-SSA1-2013 vigente. Asimismo, la probabilidad de exceder los límites de aceptación ($< 75\%$ y $> 133\%$ para $C_{\max}$, y $< 80\%$ y $> 125\%$ para ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$) en la prueba de la t doble unilateral de Schuirmann para los tres parámetros farmacocinéticos fue menor que el valor crítico aceptado de 0.05 para los parámetros farmacocinéticos. Este hecho indica con certeza estadística que no se ha incurrido en un error tipo I de sustentar falsamente bioequivalencia.

En conclusión, se observó evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula (bioinequivalencia) en favor de la hipótesis alterna de bioequivalencia, ya que la biodisponibilidad del producto de prueba no es estadísticamente diferente con respecto a la del medicamento de referencia. De este modo, se enfatiza que **el medicamento de prueba L-tartrato de Tolterodina tabletas con 2 mg, a una dosis de 4 mg, es bioequivalente con respecto al medicamento de referencia** bajo los criterios establecidos por la NOM-177-SSA1-2013 vigente.