

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

Título del Estudio: **ESTUDIO CLÍNICO PARA DETERMINAR BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE TADALAFIL EN TABLETAS CON 20 mg EN VOLUNTARIOS SANOS DEL SEXO MASCULINO BAJO CONDICIONES DE AYUNO**

Código del estudio: **ACL15-PC032**

**DICTAMEN DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA**

Con el fin de realizar un estudio de bioequivalencia entre dos formulaciones orales (Tadalafil en Tabletas con 20 mg), se planteó un estudio clínico con 24 voluntarios sanos más 2 excedentes en la Unidad Clínica de Axis Clinicals Latina. El estudio se realizó según el protocolo aprobado por el CIE el día 03 de Junio de 2015 y por COFEPRIS con el número de autorización 153300410B0185/2015 el día 16 de Julio de 2015. Se administró una única dosis de Tadalafil con 20 mg por cada periodo. El medicamento de prueba consistió en Tadalafil en tabletas con 20 mg. Fabricado por/Exportado a México por: Synthon Hispania SL. No. Lote: 150039A, con fecha de caducidad: Jun-2016. El medicamento de referencia consistió en Cialis®, Tadalafil en tabletas con 20 mg. Hecho en Puerto Rico por: Lilly del Caribe, Inc. Para: Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center. Acondicionado por: Boehringer Ingelheim Promeco, S.A de C.V. Importado y Distribuido por: Eli Lilly y Compañía de México, S.A. de C.V. No. Lote: 557142, con fecha de caducidad: 03 MAR 17. Número de Registro Sanitario: 181M2002 SSA.

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 26 voluntarios del sexo masculino que iniciaron el estudio muestran que se tiene un grupo uniforme que cubre el rango de valores de la población mexicana. El estudio inició con 26 voluntarios del sexo masculino, y finalizó con 25 voluntarios, los cuales permanecieron estables durante el estudio y egresaron asintomáticos. El voluntario 16 fue eliminado por no presentarse al ingreso de periodo 02. Los voluntarios 25 y 26 retiraron su consentimiento previo a la administración del periodo 01, motivo por el cual se reasignaron dichos números y el estudio se desarrolló para ellos una semana después. Las tomas de muestra se realizaron para cada periodo a las 0.0 (por duplicado), 0.33, 0.67, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 48.0 y 72.0 horas después de la administración del medicamento. Se presentaron 14 eventos adversos de severidad leve y moderada en 09 voluntarios, de los cuales 06 eventos se presentaron con la administración del medicamento de referencia y 08 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 sólido-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 Tadalafil, 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. 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 (< 80% y >125%) 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.



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

Título del Estudio: **ESTUDIO CLÍNICO PARA DETERMINAR BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE TADALAFIL EN TABLETAS CON 20 mg EN VOLUNTARIOS SANOS DEL SEXO MASCULINO BAJO CONDICIONES DE AYUNO**

Código del estudio: **ACL15-PC032**

## Estadística para la determinación de bioequivalencia de Tadalafil

| Parámetro          | Variables transformadas a Ln |                   |                     |                                    |   |                                        |       |                                 |                 |                                                   |                                                                        |            |    |
|--------------------|------------------------------|-------------------|---------------------|------------------------------------|---|----------------------------------------|-------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------|----|
|                    | Media Geométrica             |                   | Cociente<br>(P/R %) | Intervalo de<br>Confianza<br>(90%) |   | t doble<br>unilateral de<br>Schuirmann |       | CV (%)<br>Intra -<br>Voluntario | Potencia<br>(%) | Criterio de<br>aceptación para<br>Bioequivalencia | ¿Cumple con criterio de<br>Bioequivalencia según<br>NOM-177-SSA1-2013? |            |    |
|                    | Prueba<br>(P)                | Referencia<br>(R) |                     |                                    |   |                                        |       |                                 |                 |                                                   |                                                                        |            |    |
| C <sub>máx</sub>   | 379.43                       | 359.40            | 105.57              | 94.98                              | - | 117.34                                 | 0.000 | -                               | 0.010           | 22.1%                                             | 97.0%                                                                  | (80%-125%) | Si |
| ABC <sub>0-t</sub> | 8719.68                      | 9202.48           | 94.75               | 87.96                              | - | 102.07                                 | 0.000 | -                               | 0.000           | 15.4%                                             | 100.0%                                                                 | (80%-125%) | Si |
| ABC <sub>0-∞</sub> | 10179.71                     | 10844.16          | 93.87               | 86.31                              | - | 102.10                                 | 0.000 | -                               | 0.000           | 17.4%                                             | 100.0%                                                                 | (80%-125%) | Si |

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 Tadalafil tabletas de 20 mg de prueba es bioequivalente con respecto al medicamento de referencia** bajo los criterios establecidos por la NOM-177-SSA1-2013 vigente.

**RESULTADO: BIOEQUIVALENTE**

|         | Realizado por:                                 | Revisado por:               | Revisado por:      | Revisado por:           | Verificado por:                  | Autorizado por:     |
|---------|------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Nombre: | C. Díaz                                        | M. Lingadinni               | I. Sánchez         | J. Palma                | M. Melchor                       | T. Reséndiz         |
| Firma:  |                                                |                             |                    |                         |                                  |                     |
| Fecha:  | 07/May/16                                      | 09/May/16                   | 09/May/16          | 09/May/16               | 09/May/16                        | 09/May/16           |
| Puesto: | Gerente Unidad Farmacocinética -Bioestadística | Gerente Unidad Bioanalítica | Coordinadora de BA | Director Unidad Clínica | Gerente Aseguramiento de Calidad | Representante Legal |

FMT-FB-10-01-02

Dirección: Ing. Basiliso Romo Anguiano No. 225, Col. Guadalupe Insurgentes, Ciudad de México, México. C.P. 07870.  
Este documento contiene información confidencial y no debe reproducirse sin la autorización del Patrocinador y de ACL.  
Su uso está restringido a personal autorizado.