

INFORME FINAL DE ESTUDIO *SINOPSIS*



ESTUDIO ABIERTO, DE DOS PERÍODOS, DOS TRATAMIENTOS, DOS SECUENCIAS, CRUZADO, ALEATORIZADO, DE DOSIS ÚNICA, DE DOS PREPARADOS ORALES CONTENIENDO 5 MG DE OXIBUTININA (TAVOR 5 MG, ASOFARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V. VS NEFRYL 5 MG, ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO S.A. DE C.V.) EN VOLUNTARIOS SANOS EN AYUNO.

ESTUDIO DESARROLLADO POR:
INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA Y BIOFARMACÉUTICA S.A. DE C.V (IFAB).

Periférico Sur # 4927 Col. Arenal Tepepan CP 14610 México D.F.

LABORATORIO PATROCINADOR
ASOFARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V.

Calzada México Xochimilco No. 43, Col. San Lorenzo Huipulco
Delg. Tlalpan, México, D.F., CP 14370

SINOPSIS ELABORADA POR:
GERENCIA DE ESTUDIOS CLINICOS – LABORATORIOS RAFFO S.A

Fecha informe final: Diciembre 2009

Fecha sinopsis: Diciembre 2009

BE Oxibutinina 5 mg

SINOPSIS



PATROCINADOR	ASOFARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V.
NOMBRE DEL PRODUCTO TERMINADO	TAVOR ® 5 mg (Oxibutinina 5 mg comprimidos)
NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO	Oxibutinina
TITULO DEL ESTUDIO	Estudio de Bioequivalencia de Oxibutinina 5 mg, comprimidos.
INVESTIGADORES	Director General: Dr. Fermín Valenzuela Responsable Área Clínica e Investigadora Principal: Dra. Yamanqui Ibáñez Romo. Responsable Área Analítica: Luis Jesús García Aguirre. Responsable Farmacocinética: Liz Jannet Medina Reyes. Responsable Bioestadística: Claudia Lara Pérez Soto. Responsables de Aseguramiento de la Calidad: QFB Olivia León Cardoso.
LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO	Investigación Farmacológica y Biofarmacéutica S.A. de C.V (IFAB), México D.F.
FECHAS ESTUDIO CLINICO	Período I: 09 de Octubre del 2009 Período II: 14 de Octubre del 2009
OBJETIVO	Establecer la Bioequivalencia, comparando la biodisponibilidad de una dosis única de 5 mg de Oxibutinina en comprimidos elaborados por Asofarma de México S.A. de C.V. frente a comprimidos de Nefryl ® 5 mg elaborados por Armstrong Laboratórios de México S.A. de C.V.

BE Oxibutinina 5 mg

SINOPSIS



METODOLOGÍA	El estudio de Bioequivalencia de Oxibutinina 5 mg comprimidos se desarrolló mediante la comparación de la magnitud y velocidad de absorción “in vivo” entre los medicamentos Nefryl ® (innovador) y Tavor ® (prueba) en voluntarios sanos de ambos sexos. Los voluntarios recibieron los comprimidos en dos fechas (ciclos o períodos) diferentes, con un intervalo de lavado de 5 (cinco) días. Se asignó a cada voluntario una dosis única de 5 mg de cada uno de los medicamentos de forma aleatoria en cada período o ciclo. Las muestras se analizaron en plasma sanguíneo, según el método bioanalítico oportunamente desarrollado y validado por Ifab
NÚMERO DE VOLUNTARIOS	38 voluntarios sanos (16 mujeres y 22 hombres).
DIAGNÓSTICO Y PRINCIPALES CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN DE VOLUNTARIOS	Voluntarios hombres y mujeres sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 55 años, que tengan un peso de $\pm 15\%$ del apropiado según la edad y la talla, que cumplan con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y que no presenten ninguna anomalía en los exámenes clínicos efectuados antes del estudio para su selección ni ningún antecedente patológico en su historia médica.
PRODUCTO REFERENCIA (R) FORMULACIÓN ELABORADO POR LOTE DESCRIPCIÓN MODO DE ADMINISTRACIÓN	Nefryl ® 5 mg Comprimidos Armstrong Lab. de México S.A. de C.V. 09010481 Comprimidos conteniendo 5 mg de clorhidrato de Oxibutinina. Un comprimido de Nefryl ® 5 mg, vía oral con administración de 250 ml de agua y en una postura adecuada (sentados)

BE Oxibutinina 5 mg

SINOPSIS



PRODUCTO TEST (T) FORMULACIÓN ELABORADO POR LOTE DESCRIPCIÓN MODO DE ADMINISTRACIÓN	Tavor ® 5 mg Comprimidos Asofarma de México S.A. de CV. 91667 Comprimidos conteniendo 5 mg de clorhidrato de Oxibutinina. Un comprimido de Tavor ® 5 mg, vía oral con administración de 250 ml de agua y en una postura adecuada (sentados).
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	Dos períodos de 24 horas aproximadamente (12 horas previas a la administración y 12 horas posteriores).
TIEMPOS DE TOMA DE MUESTRAS	Después de la administración de Oxibutinina, se tomaron muestras de sangre de la vena ante-cubital de cada voluntario a los siguientes tiempos: 0.17, 0.33, 0.5, 0.67, 0.83, 1, 1.25, 1.50, 1.75, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 y 12 horas.
ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS	El método utilizado para la cuantificación de Oxibutinina consistió en una extracción líquido/líquido con separación por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) a través de una columna fase reversa y detección por espectrometría de masas. La validación del método incluyó la determinación del analito en el fluido biológico bajo las condiciones de procesamiento y durante el período de almacenamiento. El método demostró su consistencia y fue confiable para la determinación de Oxibutinina en plasma.
MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE OBJETIVOS	Se obtuvo el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) del gráfico de Niveles plasmáticos de droga vs. Tiempo de cada sujeto. Los valores resultantes de la transformación logarítmica de estos parámetros se utilizaron para las

BE Oxibutinina 5 mg

SINOPSIS



	comparaciones estadísticas_ (ANOVA de efectos mixtos). _Se calcularon los límites del Intervalo de Confianza del 90% para el cociente de los parámetros farmacocinéticas log transformados. ____Criterio de Bioequivalencia: cada intervalo de confianza calculado debe estar comprendido_en el intervalo de aceptación de 80.00 a 125.0	
RESULTADOS		
PARAMETROS	MEDIA ± SD	
	TEST (T)	REFERENCIA (R)
Tmax (h)	0.603 ± 0.234	0.586 ± 0.222
Cmax (ng/mL)	9.514 ± 5.294	10.015 ± 7.679
AUC0-t (ng*h/mL)	12.944 ± 6.400	13.337 ± 8.443
AUC0-∞ (ng*h/mL)	14.211 ± 6.986	14.426 ± 8.993
Ke (1/h)	0.308 ± 0.124	0.315 ± 0.110
T½ (h)	2.780 ± 1.530	2.614 ± 1.343
	ESTIMADOR PUNTUAL	IC 90% ≥ 80 ≤ 125
ln (Cmax)	106.90	92.78 – 123.18
ln (AUC 0-t)	102.73	94.65 – 111.49
ln (AUC 0-∞)	103.45	95.82 – 111.68
BIOEQUIVALENCIA	BIOEQUIVALENTES	

CONCLUSIÓN:

La formulación test de Oxibutinina 5 mg comprimidos elaborada por Asofarma de México S.A de CV, (Tavor ®) es intercambiable o Bioequivalente a la formulación referencia Nefryl ® 5 mg elaborada por Armstrong Laboratorios de México S.A. de C.V.

FECHA DEL REPORTE	15 de Diciembre del 2009
-------------------	--------------------------

BE Oxibutinina 5 mg

SINOPSIS

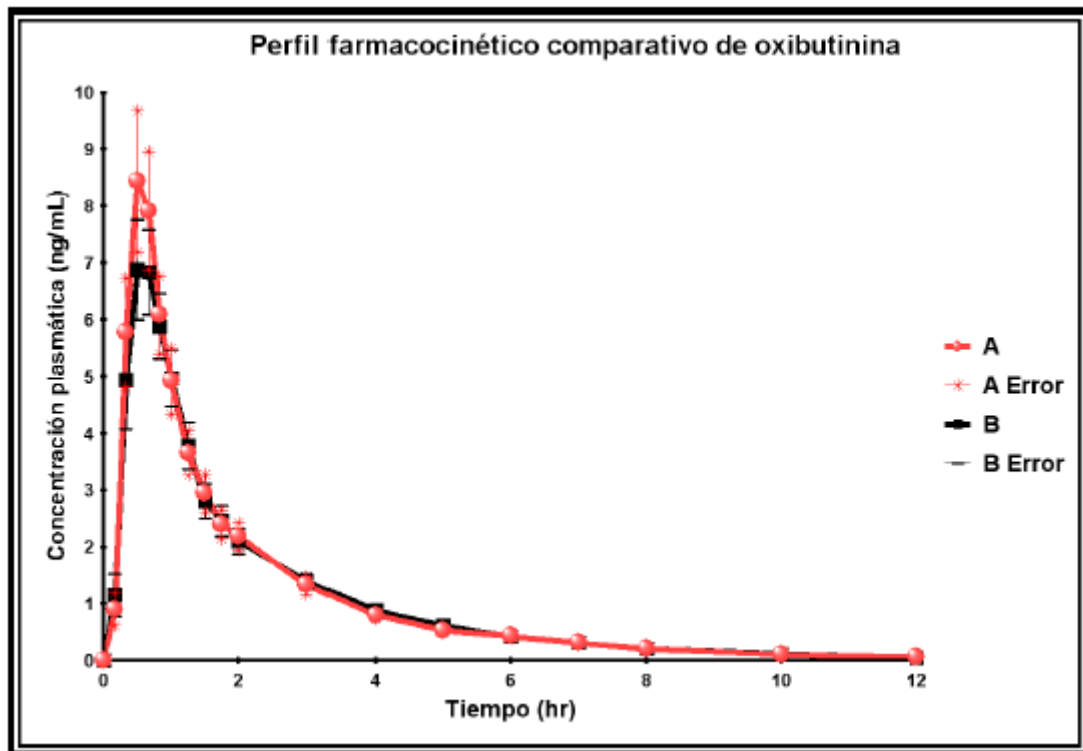


GRAFICO COMPARATIVO

Concentración (ng/ml) vs Tiempo (h) para ambas formulaciones

A = Formulación Referencia

B = Formulación Test



Perfil farmacocinético promedio de Oxibutinina $\pm$ error estándar en escala normal (A: Nefryl;
B: Tavor)

BE Oxibutinina 5 mg

SINOPSIS



BIBLIOGRAFIA

Canadian Health Protection Branch (HPB), Drugs Directorate Policy: CI standard for comparative bioavailability, 1991.

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Note for guidance: Investigation of bioavailability and bioequivalence, 1998.

Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1991, 29: 1-8.

EMA, 2007. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/remeron/remeron_annexl_III_es.pdf

Food and Drug Administration (FDA), 2004. <http://www.fda.gov/ohrms/DOCKETS/ac/04/briefing/2004-4065b1-26-tab11G-Remeron-Tabs-SLR016.pdf>

Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance, 1996.

Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry: Statistical approaches to establishing bioequivalence, 2001.

Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Product, General Considerations, 2003.

Food and Drug Administration (FDA), 2003.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/017577s035lbl.pdf

Schuurman DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J Pharmacokinet Biopharm, 1987, 15:6 657-80.

Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación, 7 de mayo de 1999.

Steinijans VW, Diletti E. Statistical analysis of bioavailability studies. Eur J Clin Pharmacol, 1983, 24: 127-136.

Steinijans VW, Hauschke D, Jonkman JHG. Controversies in bioequivalence studies. Clin Pharmacokin, 1992, 22:247-253.

Westlake WJ. Response to Kirkwood TBL: Bioequivalence testing - A need to rethink. Biometrics 1981;37:589-94.

Westlake W.J. 1988. Bioavailability and Bioequivalence of Pharmaceutical Formulations. Biopharmaceutical Statistics for Drug Development, Peace, K. (ed), Marcel Dekker, Inc., pp. 329-352.

Winonlin versión 5.2, Pharsight Corporation, USA.

Yarker Y et al. Oxibutynin: A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and its Therapeutic Use in Detrusor Instability. Drugs & Aging. 1995; 6(3): 243-262.

Yong C et al. Effect of Food on the Pharmacokinetics of Oxibutynin in normal subjects. Pharm Res. 1991; 8 (Suppl.): S-320.