

## **TOLTERODINA NEO KERN PHARMA 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG**

### **RESUMEN DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA**

#### **• Objetivo del estudio**

El objetivo del estudio es demostrar la bioequivalencia de Tolterodina NEO KERN PHARMA 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG frente al medicamento de referencia Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada de Pfizer S.A.

Se realizaron 3 estudios de bioequivalencia:

1. Dosis única en ayunas
2. Dosis única con administración conjunta de alimentos
3. Dosis múltiple en ayunas

#### **• Diseño de los estudios**

Las características del estudio de bioequivalencia **en dosis única en ayunas y dosis única con administración conjunta de alimentos** son las siguientes:

- Número de voluntarios: En el estudio de dosis única en ayunas se incluyen 76 y en el estudio de dosis única con administración conjunta de alimentos se incluyen 24.
- Tipo de estudio: estudio de bioequivalencia cruzado
- Medicamento de referencia: Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada de Pfizer S.A.
- Medicamento del ensayo: Tolterodina NEO Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
- Dosis: Dosis única en ayunas y con administración conjunta de alimentos de 4 mg de tolterodina.

El análisis farmacocinético consistió en la determinación de la biodisponibilidad en velocidad y en magnitud de tolterodina y su metabolito (5-hidroximetil tolterodina) calculando los parámetros farmacocinéticos  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  y  $C_{max}$ . Para la determinación de la concentración plasmática de tolterodina y su metabolito, se utilizó una metodología analítica validada. En las **Figuras 1 a 4** se muestran las curvas de niveles plasmáticos obtenidas tras la administración de una dosis única en ayunas y una dosis única con administración conjunta de alimentos de 4 mg de tolterodina de ambas formulaciones, la de referencia (Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación



prolongada de Pfizer S.A.) y la del ensayo (Tolterodina NEO Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG).

El análisis estadístico de los estudios de **dosis única** (en ayunas y con administración de alimentos) consistió en un estudio comparativo de los parámetros de biodisponibilidad  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  y  $C_{max}$ , previa transformación logarítmica, mediante un análisis de la varianza, aplicando los intervalos de confianza al 95%. El rango teórico de bioequivalencia aceptado para  $[AUC]$  y  $[C_{max}]$  fue de 80-125%, tal como recomienda la guideline de bioequivalencia (*Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev01)*).

Las características del estudio de bioequivalencia en **dosis múltiple** son las siguientes:

- N° de voluntarios: 76 voluntarios sanos
- Tipo de estudio: estudio de bioequivalencia cruzado
- Medicamento de referencia: Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada de Pfizer S.A.
- Medicamento del ensayo: Tolterodina NEO Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
- Dosis: Dosis múltiple de 4 mg de tolterodina (1 comprimido al día durante 7 días consecutivos)

El análisis farmacocinético consistió en la determinación de la biodisponibilidad en velocidad y en magnitud de tolterodina, calculando los parámetros farmacocinéticos  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  y  $C_{min}$ . Para la determinación de la concentración plasmática de tolterodina y su metabolito, se utilizó una metodología analítica validada. En las **Figuras 5 y 6**, se muestran las curvas de niveles plasmáticos obtenidas tras la administración de dosis múltiples de 4 mg de tolterodina de ambas formulaciones, la de referencia (Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada de Pfizer S.A.) y la del ensayo (Tolterodina NEO Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG).

El análisis estadístico consistió en un estudio comparativo de los parámetros de biodisponibilidad  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  y  $C_{min}$ , previa transformación logarítmica, mediante un análisis de la varianza, aplicando los intervalos de confianza al 95%. El rango teórico de bioequivalencia aceptado para  $[AUC]$  fue de 80-125% y para  $[C_{max}]$  y  $[C_{min}]$  fue de 75-133%, tal como recomienda la guideline de bioequivalencia (*Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev01)*).



• **Resultados**

Los resultados obtenidos para una **dosis única** se muestran en las siguientes tablas:

**Tolterodina**

	<b>AUC<sub>∞</sub></b> (pg/ml*h)	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> (pg/ml*h)	<b>C<sub>max</sub></b> (pg/ml)
<b>Tolterodina NEO Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG</b>	24395.2	19596.8	1402.5
<b>Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada de Pfizer S.A.</b>	22115.0	18040.9	1346.9

**Metabolito (5-hidroximetil tolterodina)**

	<b>AUC<sub>∞</sub></b> (pg/ml*h)	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> (pg/ml*h)	<b>C<sub>max</sub></b> (pg/ml)
<b>Tolterodina NEO Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG</b>	29173.5	27965.9	1666.2
<b>Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada de Pfizer S.A.</b>	28343.0	26923.8	1735.7

Los resultados obtenidos para una **dosis única con administración conjunta de alimentos** se muestran en las siguientes tablas:

**Tolterodina**

	<b>AUC<sub>∞</sub></b> (pg/ml*h)	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> (pg/ml*h)	<b>C<sub>max</sub></b> (pg/ml)
<b>Tolterodina NEO Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG</b>	34414.8	25502.5	1566.2
<b>Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada de Pfizer S.A.</b>	31937.7	23164.1	1584.0



**Metabolito (5-hidroximetil tolterodina)**

	<b>AUC<sub>∞</sub></b> <b>(pg/ml*h)</b>	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> <b>(pg/ml*h)</b>	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(pg/ml)</b>
<b>Tolterodina NEO Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG</b>	31163.2	30027.1	1684.1
<b>Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada de Pfizer S.A.</b>	30017.5	28699.9	1704.7

Los resultados obtenidos para una **dosis múltiple** se muestran en las siguientes tablas:

**Tolterodina**

	<b>AUC<sub>0-τ</sub></b> <b>(pg/ml*h)</b>	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(pg/ml)</b>	<b>C<sub>min</sub></b> <b>(pg/ml)</b>
<b>Tolterodina NEO Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG</b>	21330.0	1801.5	425.6
<b>Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada de Pfizer S.A.</b>	20153.3	1714.2	398.9

**Metabolito (5-hidroximetil tolterodina)**

	<b>AUC<sub>0-τ</sub></b> <b>(pg/ml*h)</b>	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(pg/ml)</b>	<b>C<sub>min</sub></b> <b>(pg/ml)</b>
<b>Tolterodina NEO Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG</b>	25503.1	1933.7	617.5
<b>Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada de Pfizer S.A.</b>	24396.6	1873.3	591.2

• **Conclusiones**

Sobre la base del análisis detallado de los resultados obtenidos en el estudio de bioequivalencia, se concluye que ambos medicamentos son bioequivalentes en magnitud y proporción de absorción para un intervalo de confianza del 95 % en función de los parámetros  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$ ,  $AUC_{0-\tau}$ ,  $C_{min}$  y  $C_{max}$ , ya que los valores están incluidos en los límites teóricos máximos de aceptación de bioequivalencia.

**Tabla 1: Dosis única**

**Tolterodina**

	<b>Límites teóricos máximos</b>	<b>Límites observados</b>
$AUC_{\infty}$	80.00–125.00%	100.11-121.55%
$AUC_{0-t}$	80.00–125.00%	98.81-119.41%
$C_{max}$	80.00–125.00%	92.93-116.66%

**Metabolito (5-hidroximetil tolterodina)**

	<b>Límites teóricos máximos</b>	<b>Límites observados</b>
$AUC_{\infty}$	80.00–125.00%	96.30-110.02%
$AUC_{0-t}$	80.00–125.00%	97.01-111.22%
$C_{max}$	80.00–125.00%	88.24-104.42%

**Tabla 2: Dosis única con administración conjunta de alimentos**

**Tolterodina**

	<b>Límites teóricos máximos</b>	<b>Límites observados</b>
$AUC_{\infty}$	80.00–125.00%	94.30-123.13%
$AUC_{0-t}$	80.00–125.00%	97.37-124.49%
$C_{max}$	80.00–125.00%	80.88-120.88%

**Metabolito (5-hidroximetil tolterodina)**

	<b>Límites teóricos máximos</b>	<b>Límites observados</b>
$AUC_{\infty}$	80.00–125.00%	95.40-112.98%
$AUC_{0-t}$	80.00–125.00%	96.05-113.97%
$C_{max}$	80.00–125.00%	85.07-114.73%



**Tabla 3: Dosis múltiple**

**Tolterodina**

	<b>Límites teóricos máximos</b>	<b>Límites observados</b>
$AUC_{0-\tau}$	80.00–125.00%	98.82-113.36%
$C_{min}$	75.00-133.00%	95.03-119.80%
$C_{max}$	75.00-133.00%	96.44-114.52%

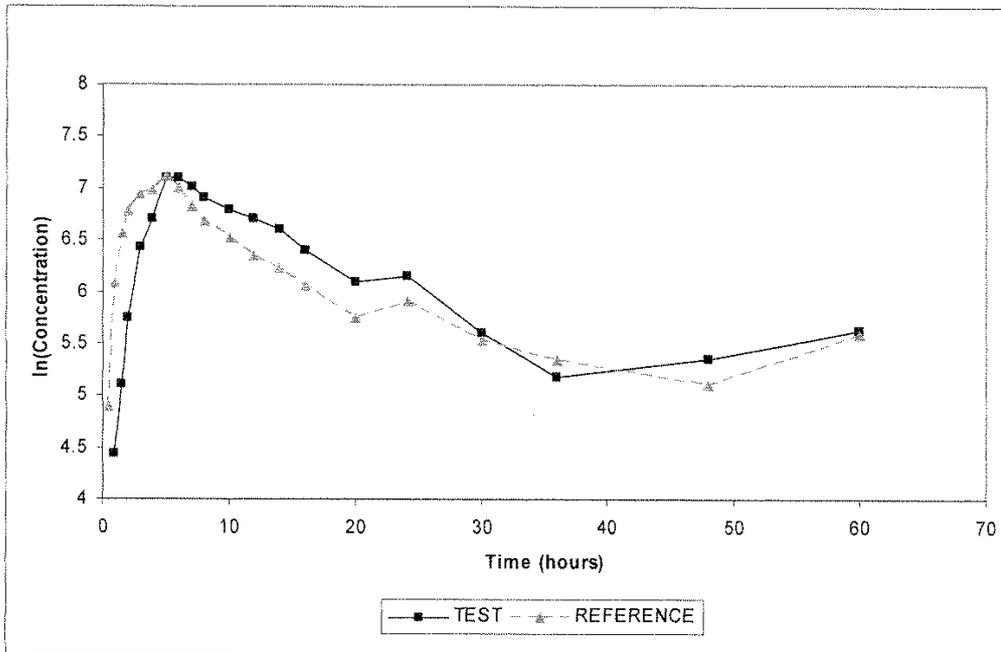
**Metabolito (5-hidroximetil tolterodina)**

	<b>Límites teóricos máximos</b>	<b>Límites observados</b>
$AUC_{0-\tau}$	80.00–125.00%	99.68-109.63%
$C_{min}$	75.00-133.00%	96.36-110.58%
$C_{max}$	75.00-133.00%	95.57-114.15%

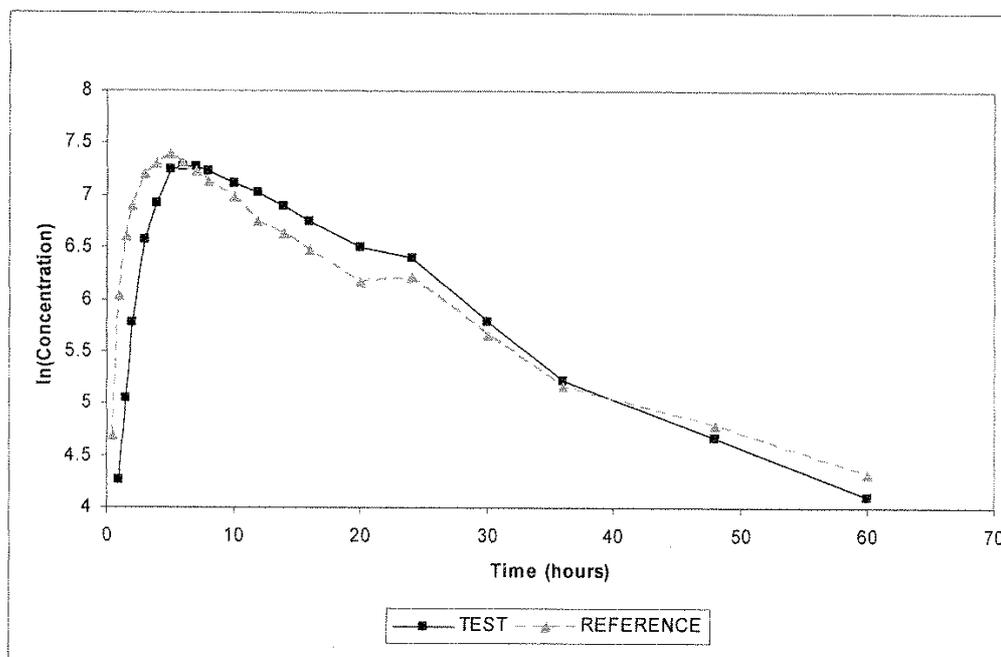
De todo ello se concluye que **Tolterodina NEO Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG y Detrusitol NEO 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada de Pfizer S.A. son medicamentos bioequivalentes.**



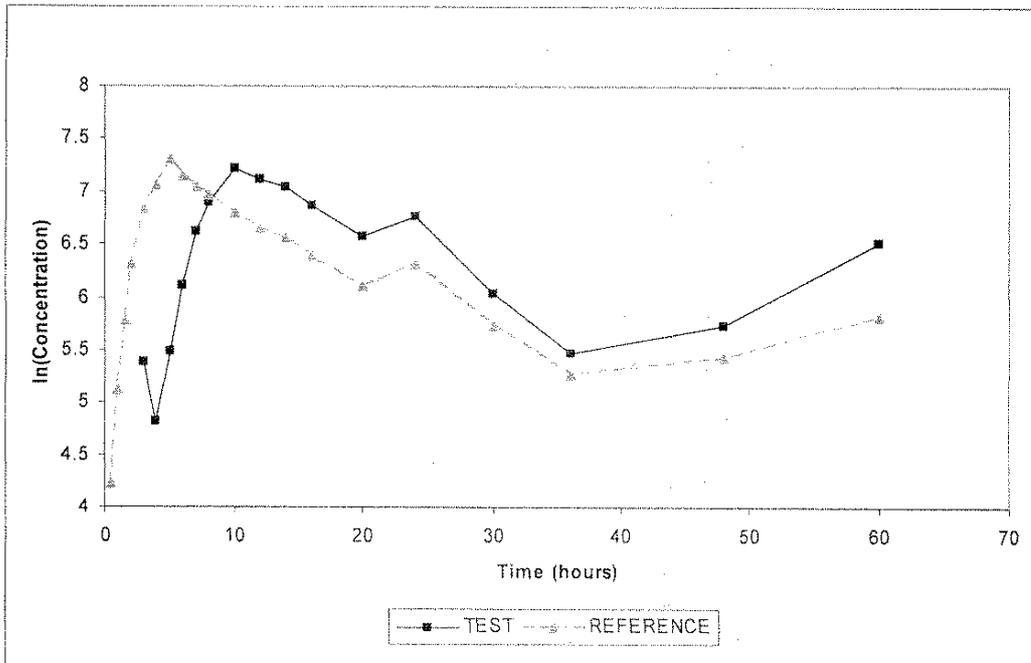
**Figura 1: Concentraciones logarítmicas medias vs tiempo de Tolterodina en dosis única en ayunas (fast).**



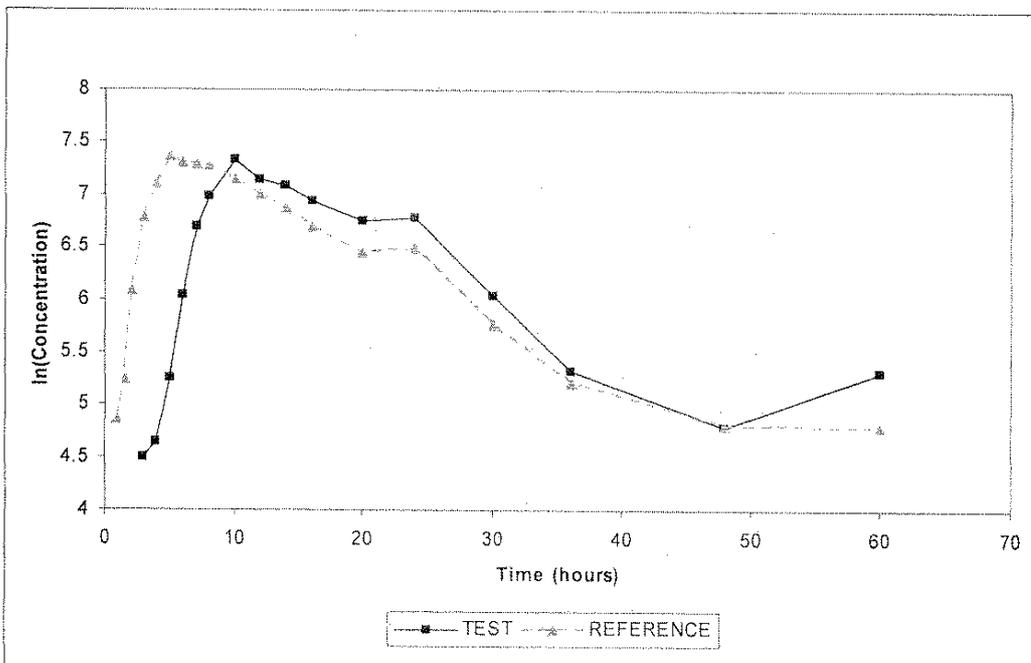
**Figura 2: Concentraciones logarítmicas medias vs tiempo de 5-hidroximetil tolterodina en dosis única en ayunas (fast).**



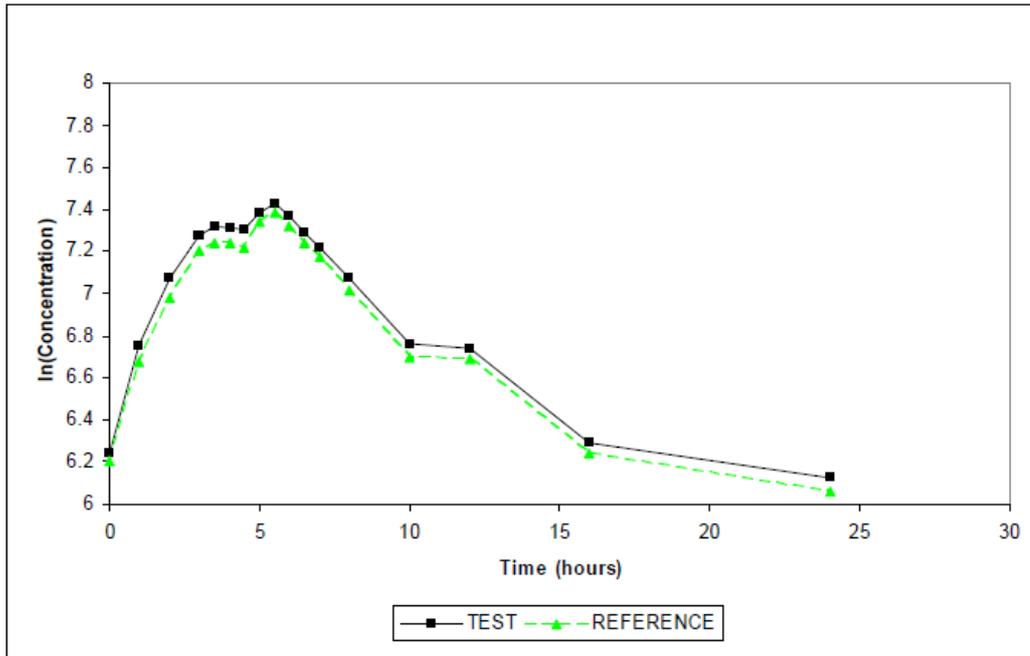
**Figura 3: Concentraciones logarítmicas medias vs tiempo de Tolterodina en dosis única con administración conjunta de alimentos (fed).**



**Figura 4: Concentraciones logarítmicas medias vs tiempo de 5-hidroxitolterodina en dosis única con administración conjunta de alimentos (fed).**



**Figura 5: Concentraciones logarítmicas medias vs tiempo de Tolterodina en dosis múltiple.**



**Figura 6: Concentraciones logarítmicas medias vs tiempo de 5-hidroxi metil tolterodina en dosis múltiple.**

