



Informe Público de Evaluación

Tolterodina Neo Normon 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Tolterodina Neo Normon 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Principio Activo

TOLTERODINA TARTRATO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

02/10/2013

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

1. Resumen

Se solicita por procedimiento nacional un nuevo registro de medicamento genérico para Tolterodina Neo Normon 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Tolterodina Neo Normon 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (tolterodina, en forma de tolterodina tartrato) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Detrusitol Neo 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de tolterodina, en forma de tolterodina tartrato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Tolterodina Neo NORMON 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG se solicita como medicamento genérico y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Tolterodina Neo NORMON 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Tolterodina Neo NORMON 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG contiene como principio activo TOLTERODINA, en forma de TOLTERODINA TARTRATO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

2.1. Sustancia Activa

TOLTERODINA, en forma de TOLTERODINA TARTRATO

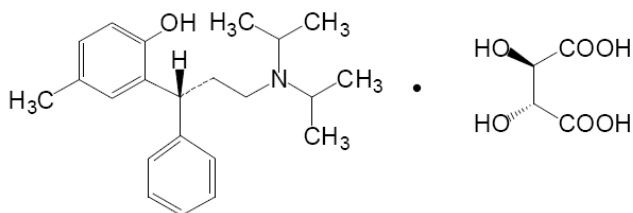
Hay dos fabricantes de sustancia activa y en ambos casos la calidad de la misma se encuentra avalada por ASMF

- Nomenclatura

INN: Tolterodine tartrate

Nombre químico: (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropamine hydrogen L-tartrate

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₆H₃₇NO₇

Masa molecular: 475.6

CAS No: [124937-52-6]

La sustancia activa, TOLTERODINA, en forma de TOLTERODINA TARTRATO, no presenta monografía en Ph.Eur.

- Propiedades generales

TOLTERODINA, en forma de TOLTERODINA TARTRATO es un polvo blanco cristalino poco soluble en agua etanol y acetona y fácilmente soluble en dimetil sulfóxido y soluble en metanol.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

TOLTERODINA, en forma de TOLTERODINA TARTRATO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para tener contacto con alimentos.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo, son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento. / La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

Las cápsulas duras de liberación prolongada de 4 mg son cápsulas de gelatina dura de color azul brillante opaco, de tamaño 1, que contiene cuatro comprimidos recubiertos blancos, redondos y biconvexos.

La composición cualitativa es:

TOLTERODINA TARTRATO
ACETATO DE POLIVINILO
CELULOSA MICROCRISTALINA
COPOLIMERO ACIDO METACRILICO Y ACRILATO ETILO
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
DOCUSATO DE SODIO
ESTEARATO DE MAGNESIO
ETILCELULOSA
GELATINA
HIPROMELOSA
INDIGO CARMIN
LACTOSA MONOHIDRATO
LAURILSULFATO SODICO
POVIDONA
PROPILENGLICOL
SILICE COLOIDAL ANHIDRA
CITRATO DE TRIETILO

Las CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en Frasco de HDPE y blister de PVC/PE/PVDC/AL.

- Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur. y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de la sustancia activa, la elección del método de disolución se considera adecuada. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

- Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye datos de validación suficientes para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

- Excipientes

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

A excepción de la gelatina y la lactosa, ninguno de los excipientes es de origen animal. Se adjuntan certificados de ausencia de riesgo de TSE para la gelatina los cuales se encuentran en vigor en la actualidad. Para la lactosa se adjunta declaración en la que se indica que esta es apta para el consumo humano.

- Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente

- Sistema envase/cierre

El material de envase propuesto es Frasco de HDPE y blister de PVC/PE/PVDC/AL. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para tener contacto con alimentos.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - PVC/PE/PVDC/AL - 28 capsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: no procede

Val. Rec.: no procede

Cond. Conservación: Inferior a 25°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Frasco - Frasco de HDPE - 28 cápsulas

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: 200 días

Val. Rec.: no procede

Cond. Conservación: Inferior a 25°C

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un cápsula dura de liberación prolongada que contiene el principio activo, tolterodina, en forma de tolterodina tartrato, en la misma forma que el medicamento de referencia Detrusitol Neo 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento genérico se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Al ser una formulación de liberación prolongada y según la guía europea “Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: section II pharmacokinetic and clinical evaluation” (CPMP/EWP/280/96), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia con la dosis de 4 mg: dosis única en ayunas, dosis única con comida y dosis múltiple en ayunas.

4.2. Estudios Clínicos

Estudio TLN-P9-463: dosis única con comida
Estudio TLN-P9-640: dosis única en ayunas
Estudio TLN-P0-504: dosis múltiple en ayunas

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

TLN-P9-463.

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1200 Beaumont Ave. Mount-Royal, Quebec, Canada H3P3P1.
Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd. Laval, Quebec, Canada. H7V 4B3.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con alimentos, con 240 mL de agua. La comida fue de 966 calorías, de las cuales 118 correspondían a proteínas, 240 a carbohidratos y 614 a grasa. Dividieron a los sujetos en dos grupos, según el protocolo solo se dosificaría al segundo grupo si no se pudiera demostrar la bioequivalencia con el primero, para lo cual se ajustó el alfa y se calcularon IC al 95% de nivel de confianza.

4.2.1.3. Formulación del test

Tolterodina Neo NORMON 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG (Pharmathen, Grecia).
Número de lote: 321057. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 06/2009. Contenido: 100.1%.

4.2.1.4. Formulación de referencia

Detrusitol retard 4 mg cápsulas (Pfizer, S.A., Italia). Número de lote: 0801197A. Caducidad: 02/2010.
Contenido: 100.9%.

4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron dos grupos: Grupo A: 24 sujetos, grupo B: 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 48 años. 24 recibieron medicación, 23 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo (21 sujetos en el caso del 5-hidroximetiltolterodina dada la exclusión del análisis de los sujetos que no metabolizan la tolterodina).

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

4.2.1.7. Semivida

Tolterodina: 6-10 horas (dependiendo del status metabólico de los sujetos).

4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de tolterodina y 5-hidroximetiltolterodina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.2.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.2.1.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de tolterodina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	98.88	80.88-120.88
AUC _{0-t}	110.09	97.37-124.49

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

Los resultados del análisis estadístico de 5-hidroximetiltolterodina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	98.79	85.07-114.73
AUC _{0-t}	104.62	96.05-113.97

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y Cmax se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en Tmax.

4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

EstudioTLN-P9-640

4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1200 Beaumont Ave. Mount-Royal, Quebec, Canada H3P3P1.
Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd. Laval, Quebec, Canada. H7V 4B3.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.2.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua. Dividieron a los sujetos en dos grupos, según el protocolo solo se dosificaría al segundo grupo si no se pudiera demostrar la bioequivalencia con el primero, para lo cual se ajustó el alfa y se calcularon IC al 95% de nivel de confianza.

4.2.2.3. Formulación del test

Tolterodina Neo NORMON 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG (Pharmathen, Grecia).
Número de lote: 0902177. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: Diciembre 2009. Contenido: 100.3%.

4.2.2.4. Formulación de referencia

Detrusitol retard 4 mg cápsulas (Pfizer, S.A., Italia). Número de lote: 0801197A. Caducidad: Febrero 2010.
Contenido: 100.9%.

4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 76 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 76 sujetos, 75 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. Un sujeto se retiró por motivos personales. En el análisis del metabolito solo se incluyeron 69 sujetos debido a que el resto no metabolizaba la tolterodina y por tanto no se podía detectar 5-hidroximetiltolterodina.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.2.2.6. Periodo de lavado

7 días.

4.2.2.7. Semivida

Tolterodina: 6-10 horas (dependiendo del status metabólico de los sujetos).

4.2.2.8. Método analítico

Para la determinación de tolterodina y 5-hidroximetiltolterodina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.2.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.2.2.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de tolterodina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC95% del cociente T/R
C_{max}	104.13	92.93-116.66
AUC _{0-t}	108.62	98.81-119.41

Los intervalos de confianza al 95% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max}.

Los resultados del análisis estadístico de 5-hidroximetiltolterodina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC95% del cociente T/R
C_{max}	95.99	88.24-104.42
AUC _{0-t}	103.87	97.01-111.22

Los intervalos de confianza al 95% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max}.

4.2.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

TLN-P0-504

4.2.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc. 1200 Beaumont Ave. Mount-Royal, Quebec, Canada H3P3P1.
Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd. Laval, Quebec, Canada. H7V 4B3.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.2.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple en ayunas, con 240 mL de agua. Dividieron a los sujetos en dos grupos, según el protocolo solo se dosificaría al segundo grupo si no se pudiera demostrar la bioequivalencia con el primero, para lo cual se ajustó el alfa y se calcularon IC al 95% de nivel de confianza.

4.2.3.3. Formulación del test

Tolterodina Neo NORMON 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG (Pharmathen, Grecia). Número de lote: 0903452A. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 26/09/2010. Contenido: 100.0%.

4.2.3.4. Formulación de referencia

Detrusitol Retard 4 mg cápsulas (Pfizer, S.A., Italia). Número de lote: 0806118A. Caducidad: Noviembre 2010. Contenido: 101.2%.

4.2.3.5. Número de voluntarios

76 voluntarios sanos: [grupo A (24) y grupo B (52)] (39 hombres y 37 mujeres) recibieron medicación, con edades comprendidas entre 20 a 55 años. 68 se emplearon en el análisis farmacocinético y estadístico, de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos abandonaron por razones personales, 3 por violación del protocolo y 3 por acontecimientos adversos.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.2.3.6. Periodo de lavado

7 días.

4.2.3.7. Semivida

Tolterodina: 6-10 horas (dependiendo del status metabólico de los sujetos).

4.2.3.8. Método analítico

Para la determinación de tolterodina y 5-hidroximetiltolterodina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.2.3.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.2.3.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 95% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de tolterodina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC95% del cociente T/R
C _{max}	105.09	96.44-114.52
C _{min}	106.07	95.03-119.8
AUC _{0-τ}	105.84	98.82-113.36

Los intervalos de confianza al 95% de AUC_{0-τ}, C_{min}ss y C_{max}ss se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max}.

Los resultados del análisis estadístico de 5-hidroximetiltolterodina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC95% del cociente T/R
C _{max}	103.22	96.36-110.58
C _{min}	104.45	95.57-114.15
AUC _{0-τ}	104.54	99.68-109.63

Los intervalos de confianza al 95% de AUC_{0-τ}, C_{min}ss y C_{max}ss se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max}.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo tolterodina, en forma de tolterodina tartrato están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

4.4. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad del principio activo tolterodina, en forma de tolterodina tartrato, están suficientemente demostradas. El medicamento Tolterodina Neo Normon 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.