

INFORME FINAL DE ESTUDIO

SINOPSIS



ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE DOS FORMULACIONES DE CABERGOLINA, COMPRIMIDOS DE 0.5 MG EN VOLUNTARIOS SANOS, SIENDO LA FORMULACIÓN TEST PRODUCIDA POR MONTE VERDE S.A. Y DISTRIBUIDA POR ZODIAC PRODUCTOS FARMACÉUTICOS S.A. Y LA FORMULACIÓN REFERENCIA (DOSTINEX ®), ELABORADA POR LABORATORIOS PFIZER Ltda.

CENTRO CLÍNICO:

**Scentryphar – Pesquisa Clínica Ltda.
Avenida Barão de Itapura – Campinas/ SP
Brasil**

CENTRO ANALÍTICO:

**SFBC Anapharm
2050, Boul. René-Lévesque Quest
Saint-Foy (Québec), Canadá, G1V2K8**

LABORATORIO PATROCINADOR

**Zodiac Productos Farmacéuticos S.A.
Av. Prof. José Lannes, 40 – 15° Piso
Brooklin – San Pablo – Brasil.**

SINOPSIS ELABORADA POR:

GERENCIA DE ESTUDIOS CLINICOS – LABORATORIOS RAFFO S.A

Fecha informe final: Agosto 2009

Fecha sinopsis: Junio 2011

BE de Cabergolina 0,5 mg

SINOPSIS



PATROCINADOR	Zodiac Productos Farmacéuticos S.A.
NOMBRE DEL PRODUCTO TERMINADO	Cabergolina (nombre comercial n.a.)
NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO	CABERGOLINA
TITULO DEL ESTUDIO	Estudio de Bioequivalencia de Cabergolina, 0.5 mg, comprimidos.
INVESTIGADORES	Investigador Principal: Dr. Eduardo Abib Junior. Responsable Etapa Clínica: Dr. Moisés Vanucci – Dra. Marcia Finucci. Coordinador de Centro: Enf. Silvana Fidelis de Souza. Responsable Etapa analítica: Anapharm Análisis farmacocinético y estadístico: Dr. Antonio Amarante. Gerente de Calidad: Joseane Pozzebon
LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO	CENTRO CLÍNICO: Scentryphar – Pesquisa Clínica Ltda. Avenida Barão de Itapura – Campinas/ SP Brasil CENTRO ANALÍTICO: SFBC Anapharm 2050, Boul. René-Lévesque Quest Saint-Foy (Québec), Canadá, G1V2K8
FECHAS ESTUDIO CLINICO	Período I: 02/05/2009 Período II: 20/06/2009
OBJETIVO	Evaluar la biodisponibilidad relativa de una formulación test, conteniendo 0.5 mg de Cabergolina (Cabertrix ®) en comparación

BE de Cabergolina 0,5 mg

SINOPSIS



	con una formulación referencia (Dostinex ®), luego de la administración oral de ambas, en ayunas.
METODOLOGÍA	El estudio de Bioequivalencia de Cabergolina 0,5 mg comprimidos, se desarrolló mediante la comparación de la magnitud y la velocidad de la absorción "in vivo" entre los medicamentos Dostinex ® (Innovador) y Cabergolina (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 49 (cuarenta y nueve) días. Se asignó una dosis única de 0,5 mg de cada uno de los medicamentos de forma aleatoria en cada periodo. Las muestras se analizaron en plasma sanguíneo, según el método bioanalítico previamente desarrollado y validado.
NÚMERO DE VOLUNTARIOS	34 voluntarios sanos de ambos sexos completaron el estudio.
DIAGNÓSTICO Y PRINCIPALES CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN DE VOLUNTARIOS	Hombres y mujeres voluntarios sanos, con edades comprendidas entre los 18 y 50 años, que tengan un IMC ≥ 19 kg/m ² y ≤ 30 kg/m ² , que cumplan a cabalidad con todos los exámenes clínicos efectuados antes del estudio para su selección y que no presenten alguna anomalía en su historia médica.
PRODUCTO REFERENCIA (R) FORMULACIÓN ELABORADO POR LOTE DESCRIPCIÓN	Dostinex ® 0.5 mg Comprimidos Pfizer Ltda. H219A Comprimidos

BE de Cabergolina 0,5 mg

SINOPSIS



MODO DE ADMINISTRACIÓN	Un comprimido de Dostinex ® 0.5 mg acompañado de un vaso de 200 ml de agua mineral sin gas.
PRODUCTO TEST (T) FORMULACIÓN ELABORADO POR LOTE DESCRIPCIÓN	Cabertrix 0,5 mg Comprimidos Monte Verde S.A. 60307 Comprimidos
MODO DE ADMINISTRACIÓN	Un comprimido de Cabertrix 0.5 mg acompañado de un vaso de 200 ml de agua mineral sin gas.
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	36 horas por cada período.
TIEMPOS DE TOMA DE MUESTRAS	Después de la administración de Cabergolina 0.5 mg VO, se tomaron muestras de sangre de la vena ante-cubital de cada voluntario a los siguientes tiempos: 0.15, 0.30, 0.45, 1, 1.30, 2, 2.3, 3, 3.30, 4, 4.30, 5 6, 7, 8, 9, 10, 12, 18, 24, 48 y 72 horas.
ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS	El método utilizado para la cuantificación de Cabergolina en plasma consistió en extracción líquido-líquido con separación por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), acoplada a Espectrometría de Masas (LC-MS/MS). Las muestras fueron analizadas conforme al método desarrollado y validado oportunamente para determinación de Cabergolina en muestras biológicas.
MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE OBJETIVOS	Se obtuvo el área bajo la curva (AUC) y el Cmax 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 comparaciones estadísticas (ANOVA de efectos mixtos). Se calcularon los límites del intervalo de confianza del 90% para el cociente de los parámetros farmacocinéticos

BE de Cabergolina 0,5 mg

SINOPSIS



	log transformados. <i>Criterio de bioequivalencia:</i> cada intervalo de confianza calculado debe estar comprendido en el intervalo de aceptación de 80.00 a 125.00	
RESULTADOS		
PARAMETROS	MEDIA ± SD	
	TEST (T)	REF. (R)
tmax (h)	2.51± 2.29	2.73 ± 3.50
Cmax (pg/mL)	23.25 ± 10.70	24.57 ± 11.35
AUC0-t (pg*h/mL)	617.70 ± 288.29	637.54 ± 280.19
AUC0-∞ (pg*h/mL)	1451.59 ± 1512.42	1447.93 ± 944.57
Ke(1/h)	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.01
t ½ (h)	79.30 ± 48.53	87.95 ± 55.09
	ESTIMADOR PUNTUAL	IC90%
ln(Cmax)	94.45	92.07 -103.21
ln(AUC0-t)	97.48	86.53 -103.10
ln(AUC0-∞)	89.25	80.34 – 99.16
BIOEQUIVALENCIA	BIOEQUIVALENTES	
REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS: No se observó ningún evento adverso grave durante el desarrollo de este estudio		
CONCLUSIONES: La formulación test de Cabergolina 0.5 mg comprimidos elaborada por Monte Verde S.A (Cabertrix ®) es intercambiable o Bioequivalente a la formulación referencia Dostinex ® 0.5 mg comprimidos elaborada por Pfizer Ltda..		
FECHA DEL REPORTE	Agosto 2009	

BE de Cabergolina 0,5 mg

SINOPSIS



Referências bibliográficas

1. Brown, H. and Prescott, R. (2006), *Applied Mixed Models in Medicine*, Second Edition, New York, John Wiley & Sons, Inc.
2. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services, (2001), *Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence*.
3. Chow, S.C. and Liu, J.P. (2009), *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*, Third Edition, Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
4. Chow, S.C. and Wang, J.S.H. (2003), *Sample Size Calculations in Clinical Research*, New York: Marcel Dekker Inc.
5. Fai, A.H.T. and Cornelius, P.L. (1996), "Approximate *F*-tests of Multiple Degree of Freedom Hypotheses in Generalized Least Squares Analyses of Unbalanced Split-plot Experiments," *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 54, 363 - 378.
6. Giesbrecht, F.G. and Burns, J.C. (1985), "Two-Stage Analysis Based on a Mixed Model: Large-sample Asymptotic Theory and Small-Sample Simulation Results," *Biometrics*, 41, 477 - 486.
7. Hahn, G.J. and Meeker, W. Q. (1991) *Statistical Intervals: A Guide for Practitioners*, New York: John Wiley & Sons, Inc.
8. Harville, D.A. and Jeske, D.R. (1992), "Mean Squared Error of Estimation or Prediction Under a General Linear Model," *Journal of the American Statistical Association*, 87, 724 - 731.
9. Hinkelmann, K. and Kempthorne, O. (1994), *Design and Analysis of Experiments, Volume I: Introduction to Experimental Design*, New York, John Wiley & Sons, Inc.