

Resumen

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA MICOFENOLATO MOFETILO 500 mg

1. Introducción

Conforme a lo establecido en el Decreto N° 500 del 1 de Junio de 2012, los productos farmacéuticos que contienen Micofenolato de Mofetilo como principio activo, deben contar con estudios de bioequivalencia respecto del producto de referencia:

CELLCEPT Comprimidos Recubiertos	Labobartorio Roche	F-357/08
---	---------------------------	-----------------

Como parte del proceso de registros en EMA de la especialidad medicinal elaborada en Sandoz Private Limited, se efectuó un estudio de bioequivalencia, siguiendo las regulaciones de dicha agencia regulatoria, en comparación con el producto de referencia Cellcept® de Roche, demostrando la equivalencia in vivo entre ambos productos.

2. Información Técnica correspondiente a los Productos empleados en los estudios de Bioequivalencia

A continuación presentamos una tabla con la descripción de las especialidades medicinales utilizadas en cada uno de los estudios mencionados:

Código del producto	Compañía responsable de la manufactura del producto/Descripción	Identificación	Fecha de vencimiento
A	Sandoz Private Limited, India, micofenolato de mofetilo 500mg comprimidos recubiertos con película: lavanda, biconvexos con "SZ" en una cara y "327" en el otro lado.	No. de lote: KW06E18NA	04/2008 Fecha de manufactura: 05/2006
B	Roche Registration Limited, Alemania (Cellcept®), micofenolato de mofetilo 500 mg comprimidos: violeta, comprimidos biconvexos con Cellcept "500" impreso en una cara y "Roche" en la otra.	No. de lote: M125001	07 2007

La disposición de las muestras fue de acuerdo con los requerimientos regulatorios.

3. Resumen Estudio Efectuado

3.1. Documentación Empleada

El estudio de BE se efectuó conforme al PROTOCOLO Código: N°60207, 2006-12-01
Consentimiento informado: Con fecha de aprobación: 04.08.2006.


Simionato Carina I.
Asesora Médica y RFVL
MN 97392

3.2. Generalidades

UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE MICOFENOLATO MOFETILO 500 MG COMPRIMIDOS (PRUEBA) EN COMPARACIÓN CON CELLCEPT® COMPRIMIDOS (REFERENCIA) EN SUJETOS HUMANOS ADULTOS MASCULINOS SANOS EN AYUNAS. ASIGNACIÓN AL AZAR, ABIERTO, CRUZADO, DE DOBLE PERIODO Y DOBLE TRATAMIENTO. DESPUES DE UNA DOSIS ORAL UNICA DE 1 G.

El objetivo fue comparar la biodisponibilidad DEL MICOFENOLATO MOFETILO DE Sandoz PVT Ltd., India, y el micofenolato mofetilo de Roche Products Limited, U.K. (Cellcept®), administrados como 2 comprimidos de 500 mg cada uno (dosis total de 1g), bajo condiciones de ayuno.

Número de sujetos: se enrolaron y randomizaron 68 sujetos (28 mujeres y 28 hombres en el estudio principal y 12 mujeres en el complemento del estudio. Anexo 2: Protocolo 60207 2006-12-01 amendment II - VI Study population - B Sample Size).

De los mismos, 7 abandonaron, 2 se retiraron, 59 completaron el estudio, 68 se analizaron para los datos de seguridad y 57 se analizaron para los datos estadísticos.

3.2.1 Productos en Investigación:

Producto de PRUEBA: Micofenolato mofetilo comprimidos de 500 mg.

Producto de REFERENCIA: Cellcept® comprimidos de 500 mg.

3.3. Instituciones Involucradas y Responsables

Investigador Principal: Denis Audet, M.D.

Co-Investigador: Mario Tanguay, B. Pharm., Ph.D.

Centro de estudio:

Clinical, Statistical, and Analytical: Anapharm

2050, boul. René-Lévesque Ouest

Quebec (Quebec), Canadá

G1V 2K8

Tel.: (418) 527-4000

Fax: (418) 527-3456

Fechas de la fase clínica: 2006-11-02 al 2006-11-20 (estudio principal)
2006-12-18 al 2007-01-08 (estudio complementario)

3.4. Metodología de Estudio

Estudio de bioequivalencia, abierto, centro único, a dosis única, randomizado, aleatorio, de doble tratamiento, doble período, doble secuencia, cruzado, de dosis única, comparativo, en sujetos humanos, adultos, masculinos, sanos en ayunas.

Las fases de tratamiento fueron separadas por un período de lavado de al menos 14 días.

3.5. Método bioanalítico

Las muestras plasmáticas del ácido micofenólico y del micofenolato de mofetilo fueron utilizadas para análisis, mediante el método de LC-MS/MS validado.


Simionato Carina I.
Asesora Médica y RFVL
MN 97392

El micofenolato de mofetilo se analizó con los siguientes puntos de tiempos: pre-dosis, 0.083, 0.167, 0.250, 0.333, 0.500, 0.667, 0.833, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 7.00, 8.00, 12.0, 16.0 y 24.0 horas post-dosis.
El ácido micofenólico fue analizado para todos los puntos de tiempos.

3.6. Estadística y definición de los Criterios de Bioequivalencia

Los criterios de evaluación fueron los siguientes:

Farmacocinéticos: Se calculó el ácido micofenólico en análisis de varianza ANOVA de C_{max} , AUC_{0-t} $AUC_{0-\infty}$; y para T_{max} en test no paramétrico (Wilcoxon).

De seguridad: se evaluaron los eventos adversos, los signos vitales y evaluaciones de laboratorio estándares.

Los métodos estadísticos utilizados fueron:

Farmacocinéticos:

Paramétrica ANOVA en $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , C_{max} , $T_{1/2}$ el y K_{el} , intervalos geométricos confidenciales para AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} ; test no paramétrico (Wilcoxon) para T_{max} .

Covariables en el modelo ANOVA: secuencia, secuencia dentro del sujeto, período y tratamiento.

Parámetros transformados Ln: AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} .

Criterios de bioequivalencia para el ácido micofenólico:

Deben computarse los intervalos de confianza del 90% de la proporción de la media del mínimo cuadrado no transformado y transformado de C_{max} , AUC_{0-t} . Estos intervalos deben estar dentro del rango del 80-125%

3.7. Informe de Eventos Adversos

No se observaron eventos adversos serios o significativos durante la conducción del estudio.

3.8. Resultado

C_{max}

Ácido micofenólico:

La proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos de las formulaciones de prueba y referencia para los parámetros farmacocinéticos transformados al logaritmo natural C_{max} fue de 100,83 %.

El doble intervalo de confianza unilateral de 90% para la proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos fue de 94.20 -107.92 %

Micofenolato de mofetilo:

La proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos de las formulaciones de prueba y referencia para los parámetros farmacocinéticos transformados al logaritmo natural C_{max} fue de 112.14 %.

El doble intervalo de confianza unilateral de 90% para la proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos fue de 98.72 – 127.39 %.

Simionato Carina I.
Asesora Médica y RFVL
MN 97392

AUC 0-t.

Ácido micofenólico:

La proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos de las formulaciones de referencia y prueba para el parámetro farmacocinético transformado al logaritmo natural AUC_{0-t} fue de 96.16%. El doble intervalo de confianza unilateral al 90% para la proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos fue de 92.20% - 100.30%.

Micofenolato de mofetilo:

La proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos de las formulaciones de referencia y prueba para el parámetro farmacocinético transformado al logaritmo natural AUC_{0-t} fue de 104.25%.

El doble intervalo de confianza unilateral al 90% para la proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos fue de 95.88% - 113.36%.

AUC 0-∞

Ácido micofenólico:

La proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos para las formulaciones de prueba y de referencia para el parámetro fármaco cinético transformado al logaritmo natural AUC 0-∞ fue de 96.48%.

El doble intervalo de confianza al 90% unilateral para la proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos fue de 93.00% - 100.08%.

Micofenolato de mofetilo:

La proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos para las formulaciones de prueba y de referencia para el parámetro fármaco cinético transformado al logaritmo natural AUC 0-∞ fue de 100.66%.

El doble intervalo de confianza al 90% unilateral para la proporción de los medios cuadrados geométricos mínimos fue de 91.48% - 110.75%.

3.9. Conclusión

Cuando se compara el Producto de Prueba B (Micofenolato Mofetilo 500mg comprimidos – Sandoz Pvt Ltd India) con el Producto de Referencia A [Cellcept® (Micofenolato Mofetilo 500 mg comprimidos) Roche Registration Limited, Alemania] cumple con los criterios de bioequivalencia con respecto a la tasa y alcance de la absorción tal como se establece en el protocolo.

Hacemos referencia que estos datos cumplen con los criterios de aceptación de bioequivalencia citados en el punto 4.8 de la disposición 5040/06, tanto el intervalo de confianza para las razones de Áreas Bajo la Curva (AUC_{0-t} y AUC_{0-Infinito}) como el de C_{máx} se encuentran entre 0,80 y 1,25.


Simionato Carina I.
Asesora Médica y RFVL
MN 97392