

6. Estudios clínicos de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

6.1. Estudios clínicos de Equoral® CGB

La bioequivalencia de Equoral® CGB con la formulación disponible comercialmente Neoral® CGB fue evaluada en dos estudios de dosis única ^{20, 21, 22, 23, 24} y en estudio de farmacocinética de estado estable ^{25, 26}.

6.1.1. Bioequivalencia de Equoral® CGB vs. Neoral® CGB en condiciones de ayuno (Nro. 010421)

El primer estudio fue comparativo, aleatorizado, de dosis única, 2 vías, cruzado de biodisponibilidad de Equoral® y Neoral® 100 mg de ciclosporina cápsulas de gelatina blanda en hombres adultos sanos, después de la administración de una dosis única de 200 mg en condiciones de ayuno, realizado en el MDS Pharma Service Clinical Research Center en Saint Laurent, Québec, Canadá ^{20, 22, 23, 24}. El objetivo de este estudio fue el de comparar la biodisponibilidad relativa de la formulación Equoral® y Neoral® 100 mg ciclosporina cápsulas de gelatina blanda en condiciones de ayuno. El estudio fue realizado siguiendo las guías de investigación clínica establecida por el consejo de investigaciones médicas de Canadá, los Principios Básicos definidos en el U.S. 21 CFR Parte 312.20, los principios de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, 2000) y el consenso tripartito de la ICH sobre las buenas prácticas clínicas de Julio de 2001. Cuarenta (40) voluntarios sanos, hombres, no fumadores de entre 18 y 45 años fueron reclutados en este estudio. Un individuo se retiró del estudio por razones personales. Por tanto, un total de 39 sujetos completaron la fase clínica del estudio. Se analizaron las muestras de 36 sujetos. En cada período, los individuos fueron ingresados la tarde anterior a recibir la dosis, hasta extraer la última muestra de sangre a las 36 horas. Ambos períodos se separaron por un espacio de 7 días.

Durante cada período, se extrajeron 22 muestras de sangre a intervalo de 0 (antes de la dosis) a 36 horas post dosis. La ciclosporina de la sangre total fue analizada usando el método LC/MS desarrollado por MDS Pharma Services. El rango de análisis fue de 10.1 ng/mL a 1416.8 ng/mL para la ciclosporina en sangre total. El ABC_{0-t} , ABC_{inf} , ABC_{0-t} , AUC_{0-t}/ABC_{inf} , C_{max} , t_{max} , k_{el} y $t_{1/2}$ como parámetros farmacocinéticos fueron calculados para cada formulación de ciclosporina. El modelo ANOVA incluye secuencia, formulación y periodo como efecto fijo y los sujetos permanecieron ingresados entre la secuencia como un efecto aleatorio. El intervalo de confianza de 90% y la relación entre la formulación de la droga y la media de los mínimos cuadrados (LSM) se derivan del análisis de la transformación del Ln del ABC_{0-t} , ABC_{inf} y C_{max} (Tabla 1).

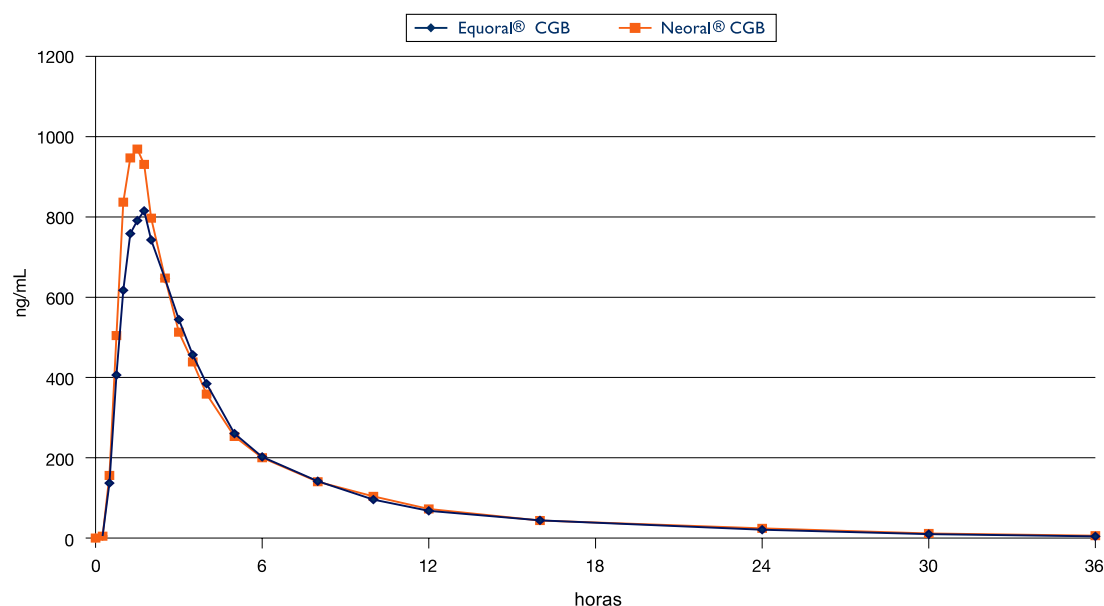
Tabla 1. Relación de la media de los mínimos cuadrados (con 90% de IC) para los parámetros ABC_{0-t} , ABC_{inf} y C_{max}

	ABC_{0-t}	ABC_{inf}	C_{max}
Equoral®/Neoral® (%)	94.1	94.2	86.1
IC 90%	90.4 – 97.9	90.6 – 98.0	81.0 – 91.6

La relación de la media de los mínimos cuadrados y el IC 90% derivados del análisis de los parámetros transformados en Ln de ABC_{0-t} , ABC_{inf} y $C_{m\acute{a}x}$ para ciclosporina se encontraron dentro del rango aceptado por la FDA de 0.8-1.25.

Ambos estudios de medicación fueron bien tolerados y el número de efectos adversos se encontró en relación con el porcentaje generalmente conocido vinculado con la terapia con ciclosporina. No se notificaron datos significativos de seguridad.

Gráfica 1. Concentración media de ciclosporina.



Basados en el estudio de los resultados Equoral® ciclosporina de 100 mg cápsulas de gelatina blanda y Neoral® pueden ser considerados bioequivalentes en condiciones de ayuno.

6.1.2. Biodisponibilidad de Equoral® CGB vs. Neoral® CGB en condiciones de alimentación (Nro. 010422)

El segundo estudio fue comparativo, aleatorizado, de dosis única, 2 vías cruzado de biodisponibilidad de Equoral® y Neoral® 100 mg de ciclosporina cápsulas de gelatina blanda en hombres adultos sanos, después de la administración de una dosis única de 200 mg en condiciones de alimentación, realizado en el MDS Pharma Service Clinical Research Center en Saint Laurent, Québec, Canadá 21, 22, 23, 24. El objetivo de este estudio fue el de comparar la biodisponibilidad relativa de la formulación Equoral® y Neoral® 100 mg ciclosporina cápsulas de gelatina blanda en condiciones de alimentación. El estudio fue realizado siguiendo las guías de investigación clínica establecida por el consejo de investigaciones médicas de Canadá, los Principios Básicos definidos en el U.S. 21 CFR Parte 312.20, los principios de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, 2000) y el consenso tripartito de la ICH sobre las buenas prácticas clínicas de Julio de 2001. Dieciocho (18) voluntarios sanos, hombres, no fumadores, con edades comprendidas entre

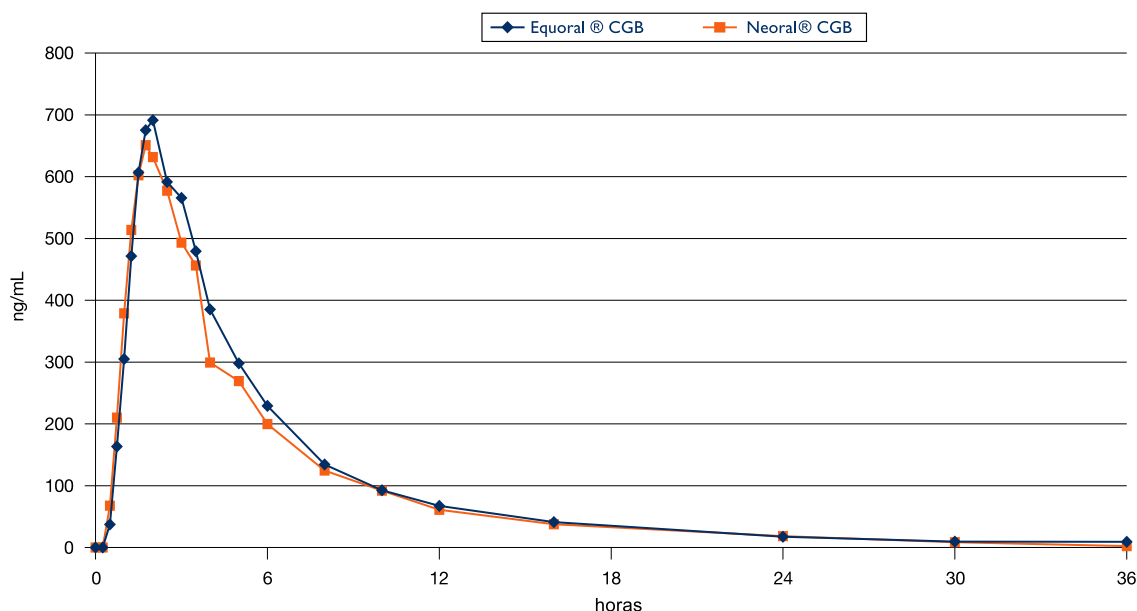
18 y 45 años fueron reclutados para este estudio. Un individuo fue retirado del estudio debido a que los efectos adversos se consideraron probablemente relacionados con la droga en estudio. Por tanto, un total de 17 individuos completaron la fase clínica de este estudio. En cada período, los individuos fueron ingresados la tarde anterior a recibir la dosis, hasta extraer la última muestra de sangre a las 36 horas. Ambos períodos se separaron por un espacio de 7 días.

Durante cada período, se extrajeron 22 muestras de sangre a intervalo de 0 (antes de la dosis) a las 36 horas post dosis. La ciclosporina de la sangre total fue analizada usando el método LC/MS desarrollado por MDS Pharma Services. El rango de análisis fue de 10.1 ng/mL a 1416.8 ng/mL para la ciclosporina en sangre total. El ABC_{0-t} , ABC_{inf} , ABC_{0-t} , AUC_{0-t}/ABC_{inf} , C_{max} , t_{max} , k_{el} y $t_{1/2}$ como parámetros farmacocinéticos fueron calculados para cada formulación de ciclosporina. El modelo ANOVA incluye secuencia, formulación y periodo como efecto fijo y los sujetos permanecieron ingresados entre la secuencia como un efecto aleatorio. El intervalo de confianza de 90% y la relación entre la formulación de la droga y la media de los mínimos cuadrados (LSM) se derivan del análisis de la transformación del Ln del ABC_{0-t} , ABC_{inf} y C_{max} (Tabla 2).

Tabla 2. Relación de la media de los mínimos cuadrados (con 90% de IC) para los parámetros ABC_{0-t} , ABC_{inf} y C_{max} .

	ABC_{0-t}	ABC_{inf}	C_{max}
Equoral®/Neoral® (%)	105.5	104.5	107.7
IC 90%	101.7 – 109.3	108.8 – 108.3	102.3 – 113.0

Gráfica 2. Concentración media de ciclosporina en sangre.



La relación de la media de los mínimos cuadrados y el IC 90% derivados del análisis de los parámetros transformados en Ln de ABC_{0-t} , ABC_{inf} y $C_{m\acute{a}x}$ para ciclosporina se encontraron dentro del rango aceptado por la FDA de 80% a 125%.

Ambos estudios de medicación fueron bien tolerados y el número de efectos adversos se encontró en relación con el porcentaje generalmente conocido vinculado con la terapia con ciclosporina. No se notificaron datos significativos de seguridad.

Basados en el estudio de los resultados Equoral® ciclosporina de 100 mg cápsulas de gelatina blanda y Neoral® pueden ser considerados bioequivalentes en condiciones de alimentación.

6.1.3. Conversión de pacientes transplantados renales estables de Neoral® CGB a Equoral® CGB (Nro. 53/EQ/01/PK)

El tercer estudio fue multicéntrico, abierto, de farmacocinética en 3 períodos de conversión de Equoral® y Neoral® ciclosporina cápsulas de gelatina blanda en transplantados renales con función estable del injerto 25, 26. Este estudio fue realizado en 4 centros (Risk Hospital, Beirut, Ryak Hospital, Beirut, Transplantation Unit, Ankara; Sindh Institute of Urology and Transplantation, Karachi) en el período de Setiembre 2002 a Noviembre 2003. El objetivo de este estudio fue el de evaluar la intercambiabilidad de Equoral® CGB y Neoral® CGB. El objetivo primario fue el de comparar la farmacocinética de la formulación genérica de ciclosporina Equoral® CGB después del cambio de la formulación original Neoral® CGB en transplantados renales adultos estables. El objetivo secundario fue evaluar en sangre C_2 y niveles de concentración en el valle y los cambios de dosificación de ciclosporina. El tercer objetivo fue determinar la seguridad del cambio de Neoral® CGB a Equoral® CGB. El estudio fue llevado adelante de acuerdo con los principios enunciados en la declaración de Helsinki (Edimburgo 2000) y el consenso tripartito de la ICH sobre las buenas prácticas clínicas de Julio de 2001. Setenta (70) pacientes adultos transplantados renales con función estable (48 hombres y 22 mujeres) de entre 20 y 67 años de edad (promedio 35.09) fueron reclutados para este estudio. De ellos, 30 pacientes eran asiáticos y 40 caucásicos. Ningún paciente se retiró prematuramente del estudio. Después de ser reclutados en este estudio los pacientes continuaron con el régimen con Neoral® durante el período I (día 1-14).

Se cambió la medicación de Neoral® a Equoral® miligramo a miligramo durante el período II (día 15-28). Se realizaron evaluaciones de farmacocinética de 12 horas (concentración máxima sanguínea C_{max-ss} , concentración mínima sanguínea C_{min-ss} , área bajo la curva de concentración/tiempo en el intervalo de dosis constante ABC y fluctuación pico-valle FPV) los días 14 y 28. Se realizaron determinaciones de farmacocinética espaciadas (C_2) los días 0 y 21. Los niveles sanguíneos en el valle fueron evaluados los días -7, 18 y 35. También fueron evaluados los parámetros de seguridad laboratorio.

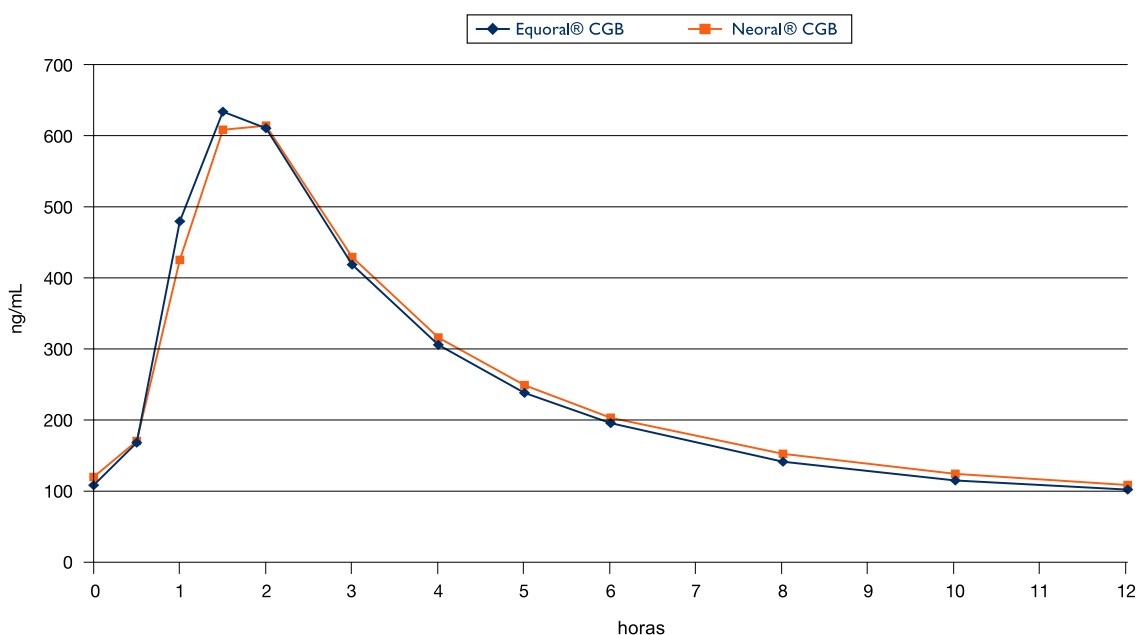
Durante cada parte del estudio de farmacocinética, se extrajeron 12 muestras de sangre en intervalo 0 (antes de la dosificación) a 12 horas post dosis. Las dosis de Equoral® y Neoral® fueron individualizadas para mantener los niveles en sangre total de ciclosporina entre 70-200 ng/mL. La ciclosporina en sangre total fue analizada usando un método validado de anticuerpo monoclonal específico TDx Abbott en los laboratorios inmunoanalíticos locales de cada centro particular. Los parámetros farmacocinéticos ABC , C_{max-ss} , C_{min-ss} , FPV, t_{max} , Z , $t_{1/2el}$, MRT y F_{rel} fueron calculados para cada formulación de ciclosporina. Se realizó un análisis farmacocinética con el módulo KINBES (versión 1.34) del software MW/PHARM (versión 3.20). En la tabla 3 se muestran los parámetros farmacocinéticas más relevantes.

Tabla 3: Biodisponibilidad de Equoral® CGB vs. Neoral® CGB en estado estable. Resumen de resultados.

	ABC _T (ng/ml.h)	C máx (ng/ml)	C mín (ng/ml)	FPV (%)	MRT (h)
Equoral® (T)					
Media Geométrica n=12 Exp (mean[ln]±sd[ln])	3108 (1821, 5304)	717 (449, 1147)	107 (56, 205)	229 (152, 345)	8.40 (6.33, 11.15)
Neoral® (R)					
Media Geométrica n=12 Exp (mean[ln]±sd[ln])	3039 (1738, 5314)	725 (461, 1139)	104 (56, 193)	241 (173, 337)	8.01 (5.47, 11.77)
T/R					
Media Geométrica 90% Intervalo de confianza	1.02 (0.99, 1.06)	0.99 (0.93, 1.05)	1.03 (0.98, 1.08)	0.95 (0.90, 1.01)	1.05 (0.89, 1.21)

Todos los parámetros farmacocinéticos se encontraron en el rango aceptado por la FDA 80-125%

Gráfica 3. Concentración media de ciclosporina en sangre.



La evaluación de las concentraciones en sangre de ciclosporina no reveló ninguna diferencia significativa a lo largo de cada día (ANOVA, F=0.02, p=0.98). El nivel medio de la ciclosporina en valle fue 116.2 (10 – 554) ng/ml en el día -7 (Neoral®), 117.23 (15 – 434) ng/ml el día 18 (Equoral®) y 116.12 (12- 406) ng/ml en el día 35 (Neoral®).

Tabla 4. Niveles medios de ciclosporina en el valle

Análisis de Varianza BTL					
Fuente	Suma de cuadrados	Df	Cuadrado medio	F-Rario	Valor P
Entre grupos	217,038	2	108,519	0,0.2	0,9833
En grupos	1,33439E6	207	6446,34		
Total (Corr.)	1,33461E6	209			

La determinación de la concentración de ciclosporina en sangre en muestras espaciadas no mostró diferencias significativas entre Neoral® y Equoral®. En el tiempo C2 la concentración media de ciclosporina fue 604 (122-1808) ng/ml y 591 (85 – 15929) ng/ml para Neoral® y Equoral® respectivamente.

Los pacientes fueron convertidos de Neoral® a Equoral® sin ningún ajuste de la dosis. Ambos productos fueron bien tolerados. No se observaron rechazos ni otros efectos adversos durante este estudio. La monitorización de los parámetros de laboratorio, signos vitales y hallazgos físicos no mostró evidencia de ningún efecto clínicamente relevante causado por la medicación en estudio.

Basado en el resultado de los estudios Equoral® y Neoral® cápsulas de gelatina blanda pueden ser considerados bioequivalentes e intercambiables. Equoral® fue bien tolerado e intercambiable con Neoral® en pacientes transplantados renales con función estable.

6.1.4. Conclusiones

-  Los hallazgos demostraron que Equoral® y Neoral® cápsulas de gelatina blanda son drogas bioequivalentes en condiciones de ayuno y con alimentos, y por tanto es de esperar que compartan el mismo perfil de eficacia y de seguridad en el uso clínico.
-  Equoral® es bioequivalente e intercambiable con Neoral® en pacientes transplantados renales estables.
-  No se observaron datos clínicos relevantes de seguridad y Equoral® fue bien tolerado.

6.2. Estudios clínicos con Equoral® Solución Oral

La bioequivalencia de Equoral® con la formulación comercialmente disponible Neoral® solución oral fue evaluada en 2 estudios 22, 23, 24, 27, 28.

6.2.1. Biodisponibilidad de Equoral® solución oral versus Neoral® en condiciones de ayuno (N°000138)

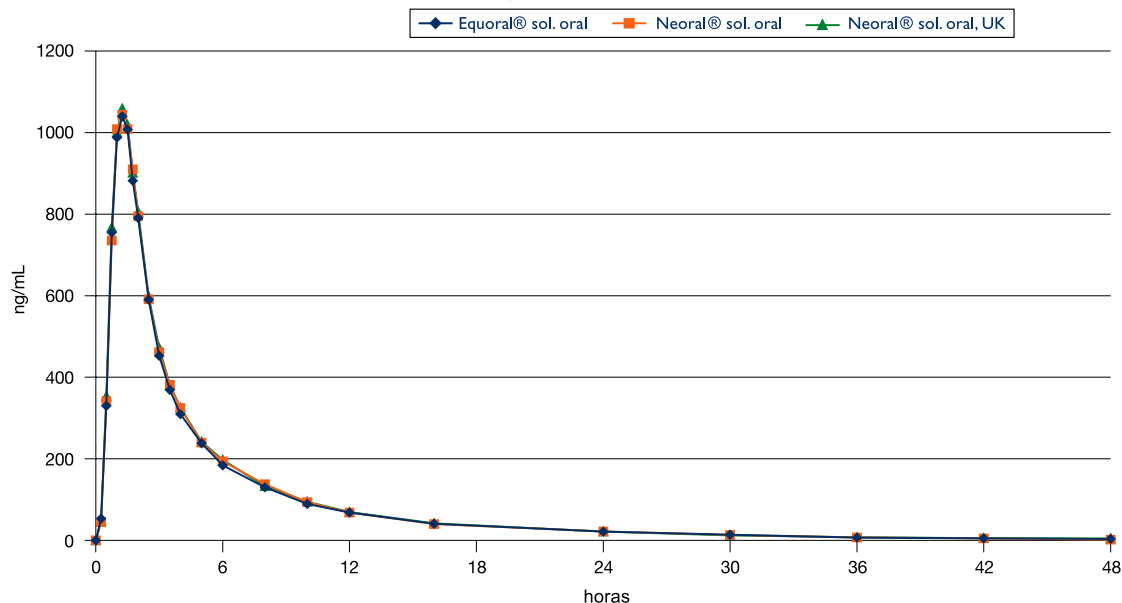
El primer estudio fue comparativo, abierto, aleatorizado, de dosis única, 3 vías cruzado, de biodisponibilidad de Equoral®, Neoral® (EUA) y Neoral® (UK) 100 mg/ml, solución oral en voluntarios sanos adultos después de la administración de una dosis única de 200 mg en condiciones de ayuno, realizado en el Montreal Clinical Research Center de Phoenix International Life Sciences Inc. una organización de investigación contratada de Canadá 22, 23, 24, 27. La fase clínica, ensayo de drogas, análisis de datos y estadísticas, fue realizada en el Phoenix Internacional Life Science Inc. Québec, Canadá. El objetivo de este estudio fue el de comparar la biodisponibilidad de una dosis única de ciclosporina 100 mg solución oral Equoral®, Neoral® (EUA) y Neoral® (UK) en condiciones de ayuno. El estudio fue realizado siguiendo las guías de investigación clínica establecida por el consejo de investigaciones médicas de Canadá, los Principios Básicos definidos en el U.S. 21 CFR Parte 312.20, los principios de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, 2000) y el consenso tripartito de la ICH sobre las buenas prácticas clínicas de Julio de 2001, en el periodo de marzo a abril de 2000. Treinta (30) voluntarios hombres sanos de entre 18 y 45 años de edad fueron reclutados en este estudio. Veintiocho (28) completaron todos los periodos del estudio y 30 individuos completaron al menos dos periodos del estudio. Dos individuos fueron retirados del estudio debido a efectos secundarios. En cada período, los individuos fueron ingresados la tarde anterior a recibir la dosis, hasta extraer la última muestra de sangre a las 48 horas. Ambos períodos se separaron por un espacio de 7 días.

Tabla 5. Relación de la media de los mínimos cuadrados (con 90% de IC) para los parámetros ABC_{0-t} , ABC_{inf} y C_{max} .

	ABC_{0-t}	ABC_{inf}	C_{max}
Equoral®/Neoral® (EUA) (%)	97.3	96.9	100.5
IC 90%	93.4-101.4	92.7-101.2	95.0-106.4
Equoral®/Neoral® (UK) (%)	96.8	96.8	96.3
IC 90%	93.0-100.8	92.7-101.2	91.0-101.8

Durante cada periodo, se extrajeron 24 muestras de sangre a intervalo de 0 (antes de la dosis) a las 48 horas post dosis. La ciclosporina de la sangre total fue analizada usando el método LC/MS y el rango de análisis fue de 10.0 ng/mL a 1000.0 ng/mL. El ABC_{0-t} , ABC_{inf} , ABC_{0-t} , AUC_{0-t} , ABC_{inf} , C_{max} , t_{max} , kel y $t_{1/2}$ como parámetros farmacocinéticos fueron calculados para cada formulación de ciclosporina. El modelo ANOVA incluye secuencia, formulación y periodo como efecto fijo y los sujetos permanecieron ingresados entre la secuencia como un efecto aleatorio. El intervalo de confianza de 90% y la relación entre la formulación de la droga y la media de los mínimos cuadrados (LSM) se derivan del análisis de la transformación del Ln del ABC_{0-t} , ABC_{inf} y C_{max} (Tabla 5).

Gráfica 4. Concentración media de ciclosporina



La relación de la media de los mínimos cuadrados y el IC 90% derivados del análisis de los parámetros transformados en Ln de ABC_{0-t} , ABC_{inf} y $C_{máx}$ para ciclosporina se encontraron dentro del rango aceptado por la FDA de 80% a 125%.

El estudio de medicación fue bien tolerado y el número de efectos adversos se encontró en relación con el porcentaje generalmente conocido vinculado con la terapia con ciclosporina. No se notificaron datos significativos de seguridad.

Basados en el estudio de los resultados Equoral® ciclosporina de 100 mg solución oral y la formulación de referencia Neoral® (EUA y UK) 100 mg/ml solución oral, pueden ser consideradas bioequivalentes en condiciones de ayuno.

6.2.2. Biodisponibilidad de Equoral® solución oral versus Neoral® (EUA y UK) en condiciones de ayuno y con alimentos (N°000225)

El segundo estudio fue comparativo, abierto, aleatorizado, de dosis única, 4 vías cruzado, de biodisponibilidad de Equoral®, Neoral® (EUA) y Neoral® (UK) 100 mg/ml, solución oral en voluntarios sanos adultos después de la administración de una dosis única de 200 mg en condiciones de ayuno y con alimentos, realizado en el Montreal Clinical Research Center de Phoenix International Life Sciences Inc. una organización de investigación contratada en Canadá 22, 23, 24, 28. La fase clínica, ensayo de drogas, análisis de datos y estadísticas, fue realizada en el Phoenix Internacional Life Science Inc. Québec, Canadá. El objetivo de este estudio fue el de comparar la biodisponibilidad de una dosis única de ciclosporina 100 mg solución oral Equoral®, Neoral® (EUA) y Neoral® (UK) en condiciones de ayuno. Además se comparó la biodisponibilidad de Equoral® en condiciones de ayuno y con alimentos. El estudio fue realizado siguiendo las guías de investigación clínica establecida por el consejo de investigaciones

médicas de Canadá, los Principios Básicos definidos en el U.S. 21 CFR Parte 312.20, los principios de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, 2000) y el consenso tripartito de la ICH sobre las buenas prácticas clínicas de julio de 2001, en el periodo de marzo a abril de 2000. Veintiocho (28) voluntarios sanos, hombres, no fumadores de entre 18 y 45 años de edad fueron reclutados en este estudio y completaron al menos dos periodos del estudio. Un individuo fue retirado del estudio debido a efectos secundarios. Un sujeto se retiró del estudio por razones personales. Por tanto 26 individuos completaron el cruzamiento. En cada período, los individuos fueron ingresados la tarde anterior a recibir la dosis, hasta extraer la última muestra de sangre a las 48 horas. Ambos períodos se separaron por un espacio de 7 días.

Durante cada período, se extrajeron 24 muestras de sangre a intervalo de 0 (antes de la dosis) a las 48 horas postdosis. La ciclosporina de la sangre total fue analizada usando el método LC/MS y el rango de análisis fue de 10.0 ng/mL a 1000.0 ng/mL. El ABC_{0-t}, ABC_{inf}, ABC_{0-t} / ABC_{inf}, C_{max}, t_{max}, kel y t_{1/2} como parámetros farmacocinéticos fueron calculados para cada formulación de ciclosporina. El modelo ANOVA incluye secuencia, formulación y periodo como efecto fijo y los sujetos permanecieron ingresados durante la secuencia como un efecto aleatorio. El intervalo de confianza de 90% y la relación entre la formulación de la droga y la media de los mínimos cuadrados (LSM) se derivan del análisis de la transformación del Ln del ABC_{0-t}, ABC_{inf} y C_{max} (Tabla 6).

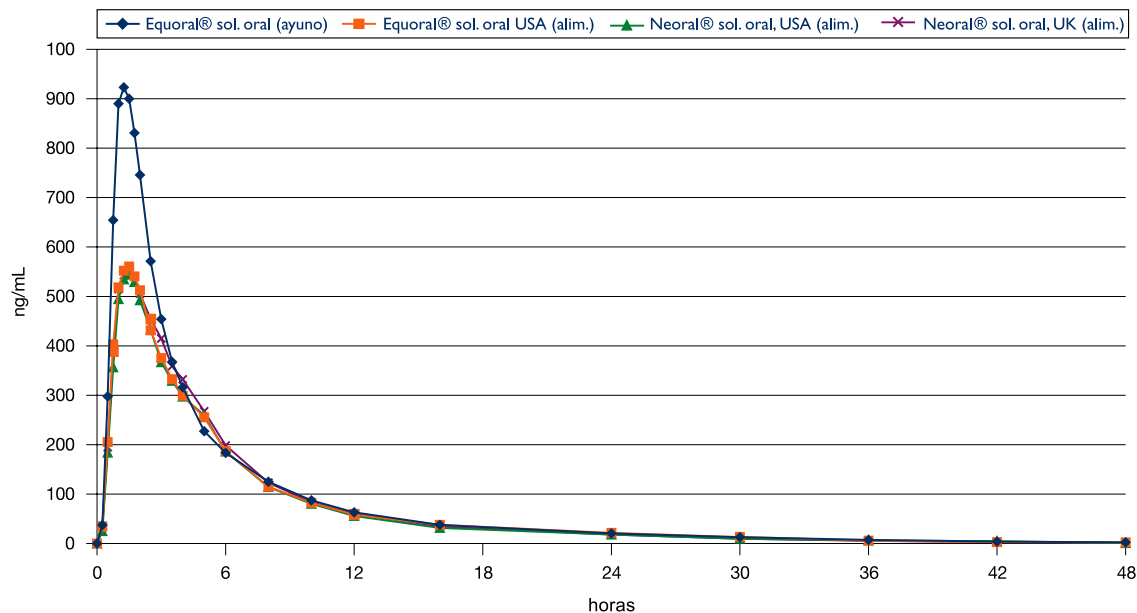
La administración de alimentos determinó un descenso del Ln de ABC_{0-t}, ABC_{inf} y C_{max} de Equoral® en 18.0%, 18.2% y 39.1% respectivamente. La relación de la media de los mínimos cuadrados y el IC 90% derivados del análisis de los parámetros transformados en Ln de ABC_{0-t}, ABC_{inf} y C_{max} para ciclosporina se encontraron dentro del rango aceptado por la FDA de 80% a 125%.

El estudio de medicación fue bien tolerado y el número de efectos adversos se encontró en relación con el porcentaje generalmente conocido vinculado con la terapia con ciclosporina. No se notificaron datos significativos de seguridad.

Tabla 6. Relación de la media de los mínimos cuadrados (con 90% de IC) para los parámetros ABC_{0-t}, ABC_{inf} y C_{max}. (Equoral® (ayuno) A, Equoral® (alimentos) B, Neoral® (EUA) (alimentos) C, Neoral® (UK) (alimentos) D.

	ABC _{0-t}	ABC _{inf}	C _{max}
B/A en %	82.0	81.8	60.9
IC 90%	78.0-86.1	77.9-85.9	55.9-66.3
B/C en %	104.1	105.2	105.0
IC 90%	99.0-109.5	99.9-110.9	96.2-114.6
B/D en %	99.1	99.9	97.8
IC 90%	94.3-104.2	95.0-105.0	89.7-106.6

Gráfica 5. Concentración media de ciclosporina.



Basados en el estudio de los resultados Equoral® ciclosporina de 100 mg solución oral y la formulación de referencia Neoral® (EUA y UK) 100 mg/ml solución oral, pueden ser consideradas bioequivalentes con alimentos.

6.2.3. Conclusiones

- Los hallazgos demuestran que Equoral®, Neoral® (EUA y UK) 100 mg/ml ciclosporina solución oral son bioequivalentes en condiciones de ayuno y con alimentos, y por tanto puede esperarse que compartan el mismo perfil de eficacia y seguridad en el uso clínico.
- No se reportaron datos significativos de seguridad y todas las drogas fueron bien toleradas.

7. Características Clínicas

7.1. Indicaciones Terapéuticas

Indicaciones en Transplante Transplante de órganos sólidos

- Prevención del rechazo del injerto después del transplante renal, hígado, corazón, pulmón, páncreas o transplante simultáneo pulmón-corazón.
- Tratamiento del rechazo al injerto en pacientes que recibían previamente agentes inmunosupresores.