



Estudio de Bioequivalencia



Una línea de productos **siempre a su lado**

Este material ha sido revisado y aprobado por el Departamento Médico y Farmacéutico Patrocinante de MCK PHARMACEUTICAL, C.A. RIF: J-30717963-5 filial de Calox International, C.A. RIF: J-00021467-0

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE IVACARD®

Ivacard® (Ivabradina de 5 mg y 7.5 mg) es una terapia indicada en el manejo de la insuficiencia cardiaca en aquellos pacientes con criterios para su indicación. Es fabricado por Laboratorios Licosan y Compañía S.A. (España) e importado por McK Pharmaceutical, C.A., filial de Calox International C.A.

Título del estudio: *Estudio aleatorizado, abierto, completamente replicable, que analiza la biodisponibilidad comparativa de una dosis única de Ivabradina 7,5 mg en tabletas de liberación inmediata (Licosan y Compañía S.A.) vs tabletas de liberación inmediata de Procoralan 7,5 mg (Servier Laboratories Limited) en voluntarios sanos masculinos y femeninos bajo condiciones de alimentación normal.*

Objetivos: El objetivo clave de este estudio fue comparar la biodisponibilidad de los comprimidos recubiertos de Ivabradina 7,5 mg (Licosan y Compañía S.A., España) y comprimidos recubiertos de Procoralan® 7,5 mg (Servier Laboratories Limited) en voluntarios sanos, no fumadores, hombres y mujeres bajo condiciones alimentación normal.

Se trató de un estudio in vivo para evaluar la farmacocinética de la formulación de prueba y determinar su bioequivalencia con el producto comercializado (Procoralan®).

Metodología: Este fue un estudio pivotal, de dosis única, aleatorizado, abierto, de cuatro periodos, dos secuencias, dos tratamientos y réplica monocéntrica, diseñado para evaluar la biodisponibilidad comparativa de la ivabradina en comprimidos recubiertos 7,5 mg (Licosan y Compañía S.A., España) y Procoralan® 7,5 mg en comprimidos recubiertos (Servier Laboratories Limited) administrados a sujetos sanos y no fumadores masculinos y femeninos, bajo condiciones de alimentación normal. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una de las dos secuencias de dosificación. La concentración de ivabradina se midió a partir de muestras de plasma recogidas en un intervalo de 12 horas después de la dosificación en cada periodo. Se estimaron los parámetros farmacocinéticos: C_{max} (concentración máxima observada en plasma), T_{max} (Tiempo en que se observa la concentración máxima plasma), AUC_t (Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta la última concentración medible o último tiempo de muestreo t), AUC_{inf} (Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito) AUC_t/AUC_{inf} (proporción de AUC_{inf} cubierta por el anexo real de la muestra), $T_{1/2}$ (vida media), AUC (res%) (Área extrapolada bajo la curva, $(AUC_{inf} - AUC_t)/AUC_{inf}$) y λ (Constante de tasa de eliminación terminal) basándose en los niveles plasmáticos de ivabradina para los sujetos incluidos en el análisis estadístico.

Número de sujetos (planificados y analizados): Se inscribieron treinta y seis (36) sujetos en el primer periodo (7 asiáticos, 9 negros, 11 blancos, 9 hispano/latino). Treinta y tres (33) sujetos completaron el estudio en su totalidad. El laboratorio bioanalítico analizó muestras de treinta y seis (36) sujetos. Los datos de treinta y cinco (35) sujetos se incluyeron en el análisis farmacocinético y estadístico.

Diagnóstico y principales criterios de inclusión: Los sujetos cumplieron los siguientes criterios de inclusión dentro de los 30 días previos a la dosis del Periodo 1:

1. Voluntarios sanos, no fumadores (al menos 6 meses antes de la administración del primer medicamento), hombres y mujeres, de 18 años o más.
2. IMC que esté entre 18,5 y 30,0 kg/m², inclusive.
3. Saludable, según el historial médico, ECG, signos vitales, resultados de laboratorio y examen físico según lo determine el Investigador Principal/Subinvestigador.
4. Intervalo QTc < 430 milisegundos para hombres y < 450 milisegundos para mujeres, salvo que el Investigador Principal/Subinvestigador lo considere lo contrario.
5. Presión arterial sistólica entre 100-140 mmHg, inclusive, y presión arterial diastólica entre 60-90 mmHg, inclusive, y frecuencia cardíaca entre 60-100 lpm, inclusive, salvo que el Investigador Principal/Subinvestigador lo considere contrario.
6. Valores de laboratorio clínico dentro del rango aceptable de BPSI (BioPharma Services Inc), salvo que el Investigador Principal o Subinvestigador considere que los valores son "No Clínicamente Significativos".
7. Capacidad para comprender e informarse sobre la naturaleza del estudio, según la evaluación del personal de BPSI. Capaz de dar consentimiento informado por escrito antes de recibir cualquier medicación del estudio. Debe ser capaz de comunicarse eficazmente con el personal de la clínica.
8. Capacidad para ayunar al menos 10 horas y consumir una comida alta en grasas y calorías, así como comidas estándar.
9. Disponibilidad para voluntariado durante toda la duración del estudio y disposición a cumplir con todos los requisitos del protocolo.
10. Aceptar no hacerse un tatuaje ni un piercing hasta el final del estudio.

11. Aceptar no conducir ni operar maquinaria pesada si experimenta alteraciones visuales tras la administración del medicamento hasta que se recupere la visibilidad normal.

12. Los participantes de sexo femenino debían cumplir al menos una de las siguientes instrucciones:

- Haber sido esterilizada quirúrgicamente en un periodo no menor de 6 meses.
- Tener criterios de postmenopausia durante al menos 1 año;
- Aceptar evitar el embarazo y utilizar un método anticonceptivo médicamente aceptable desde al menos 30 días previos al estudio hasta 30 días después de que finalice el estudio (último procedimiento del estudio). Los métodos anticonceptivos médicamente aceptados incluyen dispositivo intrauterino no hormonal o método de doble barrera (preservativo con espuma o supositorio espermicida vaginal, diafragma con espermicida).

Producto de prueba y referencia, dosis y modo de administración, número de lote:

Producto de prueba (Tratamiento A): Ivabradina 7,5 mg comprimidos recubiertos;
Lote nº: I003; (Licosan y Compañía S.A., España)

Dosis: 1 x 7,5 mg

Modo de administración: Oral bajo condiciones de alimentación

Producto de referencia (Tratamiento B): Procoralan® 7,5 mg comprimidos recubiertos;
Lote nº: M-001; (Servier Laboratories Limited)

Dosis: 1 x 7,5 mg

Modo de administración: Oral bajo condiciones de alimentación normal

Duración del tratamiento: El estudio contó con cuatro periodos de estudio. Cada periodo de estudio incluyó una administración de fármacos de dosis única, ya sea del producto de prueba o del producto de referencia. Había un periodo de lavado de 7 días entre cada administración de medicamentos. Los sujetos fueron confinados en la clínica el día anterior a la dosis hasta aproximadamente 12 horas después de la dosis. Las muestras de sangre se tomaron en los siguientes momentos: Pre-dosis (2 muestras) y a 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 12 horas después de la dosificación en cada periodo del estudio.

Criterios de evaluación:

Bioequivalencia: Para establecer la bioequivalencia, el IC calculado del 90% para la proporción de medias geométricas para AUC_t y C_{max} para la ivabradina debería situarse entre el 80,00% y el 125,00%. Si la variabilidad observada dentro del sujeto del producto de referencia para la ivabradina es mayor al 30%, el rango de aceptación para C_{max} debía ampliarse para ese análisis según la guía de bioequivalencia de la EMA. Se esperaba que no hubiera implicaciones clínicamente significativas al ampliar el rango de aceptación de la C_{max} para la ivabradina, ya que no se conoce que el fármaco tenga un índice terapéutico limitado.

Seguridad: La seguridad se evaluó mediante la medición de signos vitales, pruebas de laboratorio clínico (incluyendo hematología, análisis de orina, química sérica), pruebas de embarazo (solo mujeres), exámenes físicos y eventos adversos reportados por sujetos que recibieron tratamiento farmacológico.

Métodos estadísticos: Se proporcionaron estadísticas descriptivas (mínimo, máximo, mediana, media, desviación estándar y coeficiente de variabilidad) de todos los parámetros farmacocinéticos para los productos de prueba y referencia. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) que incluyó la secuencia, los sujetos anidados dentro de la secuencia, el período y el tratamiento sobre los datos transformados mediante logaritmo natural para AUC_t , AUC_{inf} y C_{max} , y sobre los datos sin transformar para T_{max} , Lambda y $T_{1/2}$. T_{max} se analizó mediante una prueba no paramétrica adicional.

Los intervalos de confianza del 90% para las relaciones test/referencia de medias geométricas para AUC_t , AUC_{inf} y C_{max} se calcularon basándose en las medias de mínimos cuadrados y estimación del ANOVA.

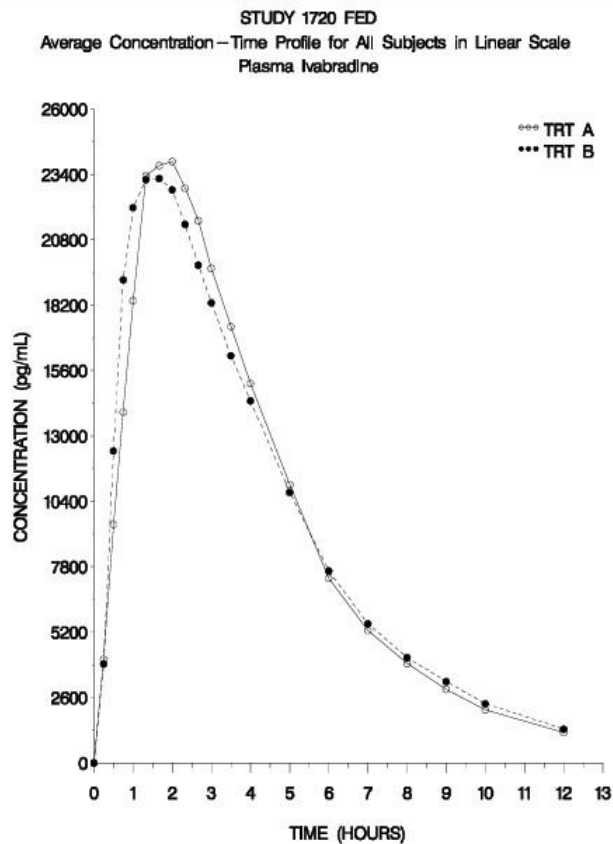
RESULTADOS DE BIOEQUIVALENCIA

Bioequivalence Analysis Results For Plasma Ivabradine TREATMENT A vs TREATMENT B					
Parameter (N/N)	Geometric Means Arithmetic Means (CV %)		Ratio of Geometric Means	90% Confidence Interval	Intra- Subject CV (%)
	TRT A	TRT B			
AUC _t (pg. h/mL) (69 /69)	109993.39 115270.73 (32.15)	109288.62 116436.38 (36.53)	100.64	96.62 - 104.84	14.49
AUC _{inf} (pg. h/mL) (69 /69)	114135.12 119743.74 (32.76)	113667.65 121532.70 (37.35)	100.41	96.41 - 104.58	14.44
C _{max} (pg/mL) (69 /69)	31588.45 33878.84 (38.16)	31148.17 33962.94 (43.32)	101.41	93.69 - 109.78	28.52
T _{max} * (h) (69 /69)	1.67 (0.25 - 5.00)	1.67 (0.50 - 6.00)			
Lambda** (1/h) (69 /69)	0.3093 (16.96)	0.3044 (17.18)			
T _{1/2} ** (h) (69 /69)	2.31 (17.22)	2.35 (17.77)			
AUC _t /AUC _{inf} ** (69 /69)	0.9644 (2.48)	0.9618 (2.89)			
AUC(res%) ** (69 /69)	0.0356 (67.21)	0.0382 (72.80)			

** Presented as arithmetic mean (CV%) only
* Presented as median and range

TRT A: Ivabradine 7.5 mg film-coated Tablets; Lot No: I003; (J. Uriach y Compañía S.A., Spain)
TRT B: Procoralan® 7.5 mg film-coated Tablets; Lot No: M-001; (Servier Laboratories Limited)

Figure 1: The mean plasma concentration profile for ivabradine in linear scale plot



TRT A: Ivabradine 7.5 mg film-coated Tablets; Lot No: I003; (J. Uriach y Compañía S.A., Spain)
TRT B: Procoralan® 7.5 mg film-coated Tablets; Lot No: M-001; (Servier Laboratories Limited)



IVACARD®
Ivabradina



RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se determinó que el CV% (coeficiente de variación) dentro del sujeto para la ivabradina era del 35,04% y, por tanto, el intervalo de confianza aceptable del 90% para la C_{max} se amplió al 77,21%-129,51%. La relación Test/Referencia de medias geométricas y el correspondiente intervalo de confianza del 90% para los parámetros AUC_t y C_{max} estuvieron completamente contenidos dentro del rango estándar de aceptación del 80,00% al 125,00%.

Por lo tanto, en este estudio se demostró bioequivalencia entre comprimidos recubiertos de Ivabradina 7,5 mg (Licosan y Compañía S.A., España) y comprimidos recubiertos de Procoralan® 7,5 mg (Servier Laboratories Limited) cuando se administraban en voluntarios normales, sanos, hombres y mujeres bajo condiciones de alimentación normal.

Resultados de seguridad: Los sujetos experimentaron un total de 13 EA (eventos adversos) leves y 1 moderado tras la toma del producto de la prueba. Un total de 8 EA leves fueron experimentados por los sujetos tras tomar el producto de referencia. En total, los sujetos experimentaron 3 EA leves asociados a pruebas de laboratorio clínico en el post-estudio. No se notificaron eventos adversos graves durante la realización de este estudio. Tanto el producto de prueba como el producto de referencia fueron bien tolerados por todos los sujetos.

Fecha del informe (Final): 16 de octubre de 2014.

Investigadores: Dr. Esmat Dessouki, M.D., F.R.C.S.(C) Dr. Ziba Fadavi, M.D. Dr. Asif Khan, M.D. Dr. Ola Kassim, M.D. Dr. Reza Behjati, M.D. **Centro(s) de estudio(s):** Centro clínico: BioPharma Services Inc. 4000 Weston Road, Toronto, Ontario, Canadá, M9L 3A2. **Laboratorio clínico:** Laboratorios Médicos Gamma-Dynacare 115 Midair Court Brampton, Ontario, Canadá, L6T 5M3. **Laboratorio Analítico:** Anapharm Europe, S.L.U. Encuny 22, 2º 08038 Barcelona, España. **Instalación de Emisión de Farmacocinética, Estadística y de Informes:** BioPharma Services Inc. 4000 Weston Road, Toronto, Ontario, Canadá, M9L 3A2.