

MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

CLARITROMICINA

CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S.A. DE C.V. INFORME FINAL

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE CLARITROMICINA EN SÓLIDOS ORALES A UNA DOSIS DE 500 mg EN VOLUNTARIOS SANOS.

CÓDIGO: CE-IFDB.1352

CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S.A. DE C.V.

Javier Castillo, Monica Vallejo, Julia Antonio, Reynalda García, Luis Mendoza e Iván Oliva.

RESUMEN GENERAL

Con el fin de comparar la biodisponibilidad entre dos medicamentos que contienen Claritromicina en su presentación de tabletas en términos de velocidad y magnitud de absorción a una dosis de 500 mg, representados por los parámetros farmacocinéticos de Concentración máxima (C_{max}) y Área bajo la curva (ABC), la Unidad Clínica de CECyC Pharma realizó el estudio clínico con una dosis del medicamento de prueba que consistió en tableta 500 mg de Claritromicina fabricado por Laboratorios La Santé, S.A., con número de lote 3128307 y fecha de caducidad setiembre de 2017, proporcionado por el patrocinador en su envase comercial. Como medicamento de referencia se utilizó tableta de 500 mg de Claritromicina (Klaricid® HP) fabricado por Abbott Laboratories de México, S.A. de C.V., con número de lote 28116MC2 y fecha de caducidad 04 abril de 2015.

El diseño del estudio fue controlado, abierto, de dosis única de 500 mg, por vía oral, en condiciones de ayuno, cruzado, con dos tratamientos, dos períodos, dos secuencias (2x2), con asignación al azar de las secuencias y con un período de lavado de 7 días entre cada dosis, para conseguir la total eliminación del producto en 25 sujetos voluntarios, adultos, de ambos géneros.

Las tomas de muestras para determinar el perfil plasmático se obtuvieron de acuerdo al tiempo de vida media de los fármacos, estos tiempos fueron de 0.0 (pre-dosis) y a las 0.50, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.25, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00 y 24.00 horas después de la administración del medicamento.

La cuantificación del fármaco inalterado se realizó en la Unidad Analítica de CECyC Pharma, empleando un método por cromatografía de líquidos de alta resolución con detección de Ms-Ms previamente validado, con lo que se determinó el perfil plasmático a diferentes tiempos después de la administración oral de una dosis única de 500 mg de Claritromicina.

La determinación de los parámetros farmacocinéticos se realizó con la ayuda del programa Phoenix WinNonlin® versión 6.3, obteniéndose los siguientes resultados: C_{max} de 2426.92 ± 736.32 ng/mL; ABC_{0-t} de 17201.76 ± 4846.35 h*ng/mL; ABC_{0-inf} de 18137.51 ± 4999.70 h*ng/mL, para el medicamento de prueba y C_{max} de 2334.05 ± 747.44 ng/mL; ABC_{0-inf} de 16970.32 ± 3836.56 h*ng/mL; ABC_{0-inf} de 18339.31 ± 3670.66 h*ng/mL, para el medicamento de referencia.

MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

CLARITROMICINA

Por lo tanto, la conclusión del presente estudio de bioequivalencia es que el **medicamento de prueba es BIOEQUIVALENTE con respecto al medicamento de referencia KLARICID®** en términos de velocidad y magnitud de absorción (C_{max} y ABC). Así mismo el estudio se condujo de acuerdo a la NOM-177-SSA-2013, las buenas prácticas clínicas, los lineamientos de la declaración de Helsinki y sus enmiendas correspondientes, buenas prácticas de laboratorio y demás normas aplicables.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue comparar la biodisponibilidad entre dos formulaciones, la formulación de prueba fue Claritromicina en tabletas recubiertas de 500 mg de Laboratorios La Santé, S.A., y la formulación de referencia fue Claritromicina en tabletas de 500 mg (Klaricid® HP) de Abbott Laboratories de México, S.A. de C.V., en condiciones de ayuno, en voluntarios sanos Mexicanos, de ambos géneros, a una dosis de 500 mg (1 tableta) de cada uno de los productos en estudio para así determinar si existe bioequivalencia.

MEDICAMENTOS EVALUABLES Y BALANCE

Los datos de las pruebas farmacopeicas (valoración y uniformidad de dosis) se tomaron de los certificados de análisis realizados por el patrocinador.

Características	Medicamento de prueba	Medicamento de referencia
Denominación Común Internacional (DCI):	Claritromicina	Claritromicina
Denominación Genérica:	Claritromicina	Claritromicina
Nombre Comercial:	No especificado	Klaricid® HP Reg. No. 335M93 SSA IV
Forma Farmacéutica:	Tableta recubierta	Tableta
Presentación:	500 mg	500 mg
Dosis:	500 mg	500 mg
Número de Lote:	3128307	28116MC2
Fecha de Caducidad:	Setiembre de 2017	04 abril de 2015
Fabricante:	Laboratorios La Santé, S.A.	Abbott Laboratories de México, S.A. de C.V.
Uniformidad de contenido	Valor de aceptación 8.11*	Valor de aceptación 5.58*
Valoración:	104.7%*	106.8%*

Diferencia entre Valoración de Claritromicina: 2.1%

Factor de similitud (f_2): los productos se clasifican como de muy rápida disolución.

*Datos tomados del certificado de análisis del medicamento de prueba y de referencia proporcionados por el patrocinador.

MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

CLARITROMICINA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de bioequivalencia entre dos productos en presentación de tabletas de Claritromicina a una dosis de 500 mg, a través de un estudio de dosis única, por vía oral, en ayuno, cruzado (2x2), con dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, con asignación al azar de las secuencias, con asignación al azar de los sujetos a las secuencias y con un período de lavado de 7 días entre cada dosis, para conseguir la total eliminación del producto, en un estudio con 25 sujetos voluntarios sanos, adultos, de ambos géneros.

Para el estudio ingresaron 25 sujetos, sanos, de ambos géneros (9 hombres y 16 mujeres) todos ellos sanos, adultos, de edades entre 18 y 55 años. Desde el inicio del estudio no hubo voluntario 26. Los candidatos a voluntarios con iniciales JPQ, JVT y TAN no ingresaron al estudio debido a que no cumplieron con algún criterio de inclusión.

Durante el ingreso al periodo 2 del estudio, el voluntario 17 refirió evento adverso (diarrea) no relacionado con el medicamento, lo cual ameritó tratamiento farmacológico, por lo que se eliminó de la fase clínica y las muestras correspondientes al periodo 1 se entregaron a la Unidad Analítica para su análisis. Por lo que 24 sujetos concluyeron los dos períodos del estudio.

Se realizaron pruebas de toxicología de orina (anfetaminas, metanfetaminas, cocaína, opiáceos, marihuana y benzodiacepinas) y prueba de alcoholimetría en aliento a todos los voluntarios; además, a las mujeres participantes se les realizó una prueba de embarazo en orina, en cada uno de los dos periodos del estudio previo a la administración de los medicamentos.

El periodo de internamiento de los voluntarios fue alrededor de 12 horas antes de la administración del medicamento y 24 horas después de la administración (el tiempo total de internamiento fue de 36 horas aproximadamente en ambos periodos del estudio). Los voluntarios tuvieron un egreso de las instalaciones después de 24 horas, post-administración del medicamento en el primer período. El periodo de lavado-eliminación del fármaco fue de 7 días después de la primera administración, fuera de la unidad. Para el segundo periodo se realizaron los mismos procedimientos.

Posteriormente, en el segundo periodo se realizaron las mismas actividades y logística que en el primer periodo. Los voluntarios recibieron una dieta estandarizada por la Unidad Clínica, de iguales características (cantidad, calidad y tipo de comida) en ambas sesiones, para todos los voluntarios.

En el periodo de confinamiento pre-dosis, previo al inicio del periodo de ayuno nocturno, la ingesta de agua natural fue moderada hasta 1 hora previa a la administración del medicamento. Se administró por vía oral una tableta de Claritromicina de 500 mg en dosis única del medicamento de estudio correspondiente (prueba o referencia) a cada uno de los voluntarios. Posteriormente ingirieron 250 mL de agua, de acuerdo al programa establecido. Esta acción se llevó a cabo de acuerdo al programa establecido.

Se tomaron alrededor de 4.5 mL de sangre, mediante un catéter insertado por venopunción, usando 1 mL de heparina sódica diluida en solución salina a partir de la 1a muestra para mantener el catéter permeable. Las muestras de sangre obtenidas se depositaron en tubos, conteniendo citrato de sodio como anticoagulante.

Las tomas de muestra se realizaron para primer periodo a las: 0.0 (Basal), y post-dosis a las 0.50, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.25, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00 y 24.00 horas después de la administración del medicamento.

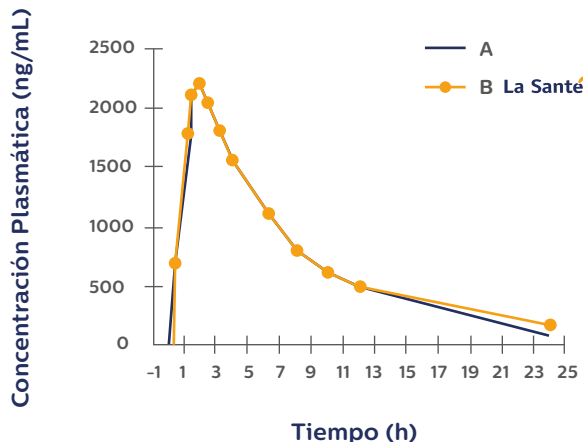
MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

CLARITROMICINA

RESULTADOS

Perfil farmacocinético comparativo de

CLARITROMICINA 500 MG



CONCLUSIONES

En el análisis de varianza no se observó efecto significativo de las fuentes de variación en los parámetros farmacocinéticos evaluados.

Al realizar la estadística Bioequivalente con los datos de 24 voluntarios con un intervalo de confianza al 90%, se hace evidente que los valores se encuentran dentro de los límites de bioequivalencia para el intervalo clásico al 90% del 80.00%-125.00% para C_{max} , ABC_{0-t} y ABC_{0-inf} .

Por otro lado, la probabilidad de exceder los límites de aceptación en la prueba de Schuirmann se encontró dentro del límite crítico de aceptación, con un valor de $P < 0.05$ para los tres parámetros farmacocinéticos evaluados, lo que indica que la probabilidad de caracterizar el producto como bioequivalente sin serlo en realidad es baja.

En la prueba de bioequivalencia con 24 voluntarios, se observó una potencia estadística mayor o igual a 80% en C_{max} , ABC_{0-t} y ABC_{0-inf} , lo cual indica que el tamaño de muestra fue adecuado para poder identificar una diferencia de ± 0.2231 en la escala logarítmica. Así mismo se observó una variabilidad intrasujeto de 30.65%, 12.96% y 12.40% e intersujeto de 20.74%, 22.50% y 20.53% para C_{max} , ABC_{0-t} y ABC_{0-inf} respectivamente.

Dado que no se logró identificar diferencia significativa en cuanto a velocidad y cantidad de fármaco biodisponible del producto de prueba con respecto al producto de referencia. Se determina que el producto de prueba Claritromicina La Santé es **BIOEQUIVALENTE** con respecto al medicamento de referencia Klaricid® bajo los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-2013.

MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

CLARITROMICINA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Información para preescribir Claritromicina KLARICID HP. ABBOTT LABORATORIES DE MEXICO, S.A. de C.V. Reg. Num. 335M93, SSA IV. Public Assessment Report. Clarithromycin 250 mg and 500 mg Film-coated Tablets. UK/H/1169/001-2DC Aurobindo Pharma Limited
- Declaración de Helsinki. 64a Asamblea General de la WMA, Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013.
- Guía Tripartita Armonizada de la ICH (International Conference on Harmonization), Buenas Prácticas Clínicas, documento E6.
- Guía Tripartita Armonizada de la ICH (International Conference on Harmonization), Definiciones y Lineamientos de Reporte Expedito de Eventos Adversos, documento E2A.
- Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.
- Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Shein-Chung-Chow "Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies" Marcel Dekker, Inc, 1992.
- Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres Humanos. Preparados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud Ginebra 2002.
- Hauschke D, Steinijans vW, Diletti E. and Burke M. Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 20, 557-561 (1992).
- Hauschke D, Steinijans vW and Pigeot I. Bioequivalence studies in drug development methods and applications. John Wiley & Sons, New York (2007).
- Durdu Karasoy, Gulcan Daghan, Examination of Outliers in Bioequivalence Studies *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2012;22(4):307-12.
- Liu JP, Weng CS. Detection of outlying data in bioavailability/ bioequivalence studies. *Stat Med* 1991;10(9):1375-1389.
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1198, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.
- Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- Clarker's. Analysis of drugs and poisons. C Moffat Anthony, Oselton M. David y Widdop Brian, Vol 2 Pharmaceutical Press. Third edition PP. 814-815.
- Dawn Rogowsky, "Determination of sertraline and desmethylsertraline in human serum using copolymeric bonded-phase extraction, liquid chromatography and gas chromatography mass spectrometry". Elsevier, *Journal of Chromatography B*, 665 (1994) 138-141.
- Van Rooyen "Sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of clarithromycin in human plasma". *Journal of chromatography*, . B, Biomedical sciences and applications, 2002, vol 768#2, pp 223-229
- Goodman, Gilman "The pharmacological basis of therapeutics" 10 edition, Mc Graw-Hill, pp 1252-1256, 1943.
- CE-MA.092-B "Método analítico para cuantificar Claritromicina en plasma humano a una dosis de 500 mg". Actualizado en Feb/2015.
- CE-PBB.1352 "Estudio de bioequivalencia entre dos medicamentos para administración oral de Claritromicina en dosis orales a una dosis de 500 mg en voluntarios sanos.
- Protocolo clínico CE-PEC.1352 "Estudio de bioequivalencia entre dos medicamentos para administración oral de Claritromicina en sólidos orales a una dosis de 500 mg en voluntarios sanos".
- Pharsight a Certara Company. Getting Started Guide Phoenix® WinNonlin® 6.3 Phoenix® Connect 1.3 and Phoenix® NLEM 1.2.

La Santé

“Medicamentos **BIOEQUIVALENTES***, igual de efectivos, igual de confiables”

 www.lasanteca.com

 [La Santé Centroamerica](#)

 [la_sante_centroamerica](#)

 **Pharmetique**
LABS

Esta información es para uso exclusivo del cuerpo médico.

*La Santé cuenta con estudios de bioequivalencia para una gran gama de medicamentos.