

MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

LORATADINA

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

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE LORATADINA EN SÓLIDOS ORALES A UNA DOSIS DE 10 mg EN VOLUNTARIOS SANOS.

CÓDIGO: CE-IFDB.1353

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 Loratadina en su presentación de tabletas en términos de velocidad y magnitud de absorción a una dosis de 10 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 única del medicamento de prueba que consistió en tableta 10 mg de Loratadina fabricado por Laboratorios La Santé, S.A., con número de lote 3108567 y fecha de caducidad octubre de 2015, proporcionado por el patrocinador en su envase comercial. Como medicamento de referencia se utilizó tableta de 10 mg de Loratadina (Clarityne®) fabricado por Schering-Plough, S.A. de C.V., con número de lote 2RXFA001 y fecha de caducidad 01 de abril de 2015.

El diseño del estudio fue controlado, abierto, de dosis única de 10 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 14 días entre cada dosis, para conseguir la total eliminación del producto en 40 de 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 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 5.00, 6.00, 8.00, 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 10 mg de Loratadina.

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 3.48 ± 3.07 ng/mL; ABC_{0-t} de 6.06 ± 5.53 h*ng/mL; ABC_{0-inf} de 6.91 ± 6.00 h*ng/mL, para el medicamento de prueba y C_{max} de 4.14 ± 5.25 ng/mL; ABC_{0-t} de 6.66 ± 8.77 h*ng/mL; ABC_{0-inf} de 7.36 ± 9.54 h*ng/mL, para el medicamento de referencia.

MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

LORATADINA

Por lo tanto, la conclusión del presente estudio de bioequivalencia es que **el medicamento de prueba es BIOEQUIVALENTE con respecto al medicamento de referencia CLARITYNE®** 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 Loratadina en tabletas de 10 mg fabricado y distribuido por Laboratorios La Santé, S.A., y la formulación de referencia fue Loratadina en tabletas de 10 mg (Clarityne®) de Schering-Plough, S.A. de C.V., en condiciones de ayuno, en voluntarios sanos Mexicanos, de ambos géneros, a una dosis de 10 mg (1 tableta) de cada uno de los productos de estudio para 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):	Loratadina	Loratadina
Denominación Genérica:	Loratadina	Loratadina
Nombre Comercial:	No especificado	Clarityne® Reg. No. 0.45M88 SSA IV
Forma Farmacéutica:	Tableta	Tableta
Presentación:	10 mg	10 mg
Dosis:	10 mg	10 mg
Número de Lote:	3108567	2RXFA001
Fecha de Caducidad:	Octubre de 2015	01 de abril de 2015
Fabricante:	Laboratorios La Santé, S.A.	Schering-Plough, S.A. de C.V.
Uniformidad de contenido	Valor de aceptación 2.19*	Valor de aceptación 2.17*
Valoración:	98.7%*	99.9%*

Diferencia entre Valoración de Loratadina: 1.2%

Factor de similitud (f_2): 74.1

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

MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

LORATADINA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de bioequivalencia entre dos productos en presentación de tabletas de Loratadina a una dosis de 10 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 14 días entre cada dosis, para conseguir la total eliminación del producto, en un estudio con 40 sujetos voluntarios sanos, adultos, de ambos géneros.

Para el estudio ingresaron 40 sujetos, sanos, de ambos géneros (20 hombres y 20 mujeres) todos ellos sanos, adultos, de edades entre 18 y 54 años. De acuerdo con las pruebas realizadas a los voluntarios, todos ellos fueron aptos para su participación dentro del estudio.

Se realizaron pruebas de toxicología de orina (anfetaminas, metanfetaminas, cocaína, opiáceos, marihuana y benzodiazepinas) 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 14 días después de la primera administración, fuera de la unidad. Posteriormente, en el segundo periodo se realizaron las mismas actividades y logística que en el primer periodo.

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 Loratadina de 10 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.

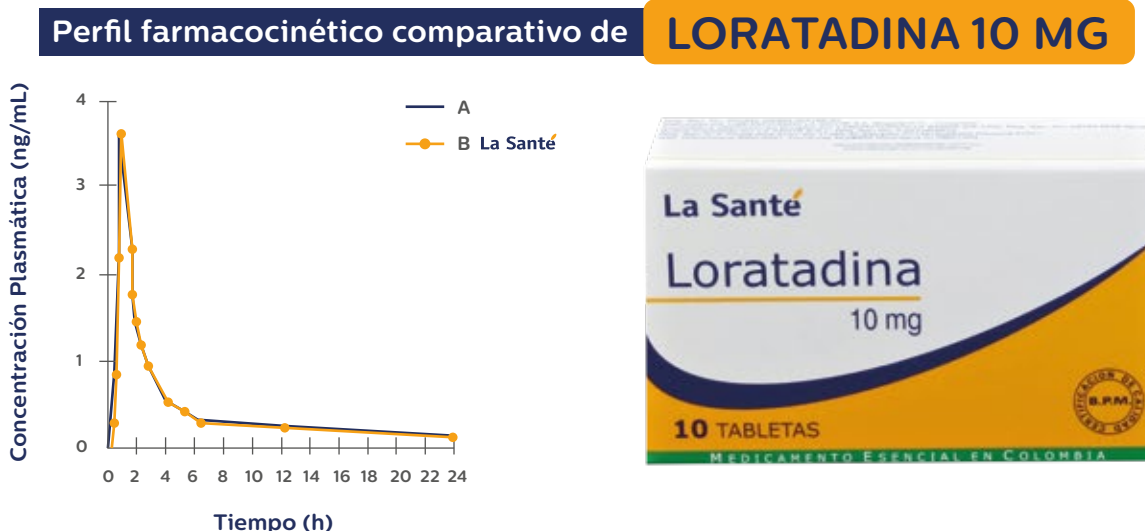
Se tomaron alrededor de 4.5 mL de sangre, mediante un catéter insertado por venopunción usando 1 mL de heparina sódica diluida en solución salina a partir de la 1a muestra para mantener el catéter permeable. Las muestras de sangre obtenidas se depositaron en tubos, conteniendo citrato de sodio como anticoagulante.

Las tomas de muestra se realizaron para cada periodo a las: 0.0 (Basal), y post-dosis a las 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 5.00, 6.00, 8.00, 12.00 y 24.00 horas después de la administración del medicamento.

MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

LORATADINA

RESULTADOS



CONCLUSIONES

En el análisis de varianza no se observó efecto significativo de las fuentes de variación correspondientes a periodo, etapa, secuencia y medicamento en los parámetros farmacocinéticos evaluados.

Al realizar la estadística Bioequivalente con los datos de 39 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} .

En el análisis de residuales estudentizados no se observa la presencia de datos extremos, bajo el criterio de ± 2 residuales estudentizados, correspondientes a los 21 voluntarios para C_{max} ; 22 y 26 para ABC_{0-t} ; así como 22 y 8 para ABC_{0-inf} ; aún cuando no se cuenta con la evidencia científica que respalde la evidencia estadística se evaluó de forma exploratoria el impacto de la presencia de estos probables datos extremos, en la conclusión estadística. De tal forma que se realiza el análisis de varianza y construye el intervalo de confianza al 90% sin tomar en cuenta dichos datos. A partir de estos resultados se determina que los valores detectados no son de influencia, ya que no se modifica la conclusión estadística.

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 39 voluntarios se observó una potencia estadística superior 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 para ABC y ± 0.2877 para C_{max} en la escala logarítmica. Así mismo se observó una variabilidad intrasujeto de 42.60%, 36.51% y 35.56% e intersujeto de 85.70%, 84.60% y 90.27% para C_{max} , ABC_{0-t} y ABC_{0-inf} respectivamente; lo cual indica que Loratadina es un fármaco altamente variable.

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 es **BIOEQUIVALENTE** con respecto al medicamento de referencia bajo los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-2013.

MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

LORATADINA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Información para prescribir Loratadina CLARITYNE de Schering-Plough, S.A. de C.V. Reg. Núm. 045M88, SSA.

Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial McGraw-Hill. 10 Edición.

Public Assessment Report. Loratadine 10 mg Tablets. UK/H/0812/01. Ranbaxy (UK) 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), Definiciones y Lineamientos de Reporte Expedido de Eventos Adversos, documento E2A.

Guía Tripartita Armonizada de la ICH (International Conference on Harmonization), Buenas Prácticas Clínicas, documento E6.

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):307-312.

Liu JP, Weng CS. Detection of outlying data in bioavailability/ bioequivalence studies. *Stat Med* 1991;10(9):1375-1389.

Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands, Loratadine Sandoz 10 mg tablets, Sandoz B.V., the Netherlands, NL/H/317/001/E/001 April 2010.

Procedimiento CE-UABB-P05 "Procedimiento general para reportar métodos analíticos" vigente.

CE.IVB-1001-C, "Informe de validación de un método analítico por cromatografía de líquidos y detección Ms/Ms para cuantificar Loratadina en plasma para una dosis de 10-20 mg". Actualización Junio 2015.

CE-PBB.1353 Protocolo "Estudio de bioequivalencia entre dos medicamentos para administración oral de Loratadina en sólidos orales a una dosis de 10 mg en voluntarios sanos".

CE-MA.093-C "Método analítico por cromatografía de líquidos y detección Ms/Ms para cuantificar Loratadina en plasma para una dosis de 10-20 mg". Actualización. Junio 2015.

Protocolo clínico CE-PEC.1353 "Estudio de bioequivalencia entre dos medicamentos para administración oral de Loratadina en sólidos orales a una dosis de 10 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](#)



Esta información es para uso exclusivo del cuerpo médico.

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