



# Estudio de biodisponibilidad del Micofenolato Mofetilo Importancia de la bioequivalencia in vivo

Almeida S, et al. Mycophenolate Mofetil 500 mg Tablet Under Fasting Conditions: Singel-dose, randomaized –Secuence, Open Label, four way Replicate Crossover, Bioequivalence Study in Healthy Subjects.

## Introducción

Los estudios de biodisponibilidad comparativa y bioequivalencia (BE), son muy importantes para el desarrollo de las formulaciones de un medicamento en la industria farmacéutica. Su razón de ser consiste en determinar el comportamiento farmacocinético, después de la administración de una dosis simple, comparando los parámetros (Área Bajo la Curva- ABC); (Concentración Plasmática Máxima-C<sub>max</sub>) entre un medicamento de referencia (innovador) con un medicamento test o evaluación (genérico o multifuente), es decir compara entre sí la biodisponibilidad de cada uno de ellos. Los productos farmacéuticos de múltiples fuentes (genéricos), requieren ajustarse a los estándares de calidad, eficacia y seguridad exigidos al producto "innovador". Además, estos estudios permiten asegurar que los medicamentos innovadores de referencia, disponibles en el mercado pueden ser clínicamente intercambiables por los medicamentos genéricos. La bioequivalencia se define como "la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado en que el principio activo o fracción activa de productos farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se convierten en formulaciones disponibles en el sitio de la acción de los medicamentos, cuando éstos se administran en la misma dosis molar, bajo condiciones similares, en un estudio clínico en voluntarios sanos con un diseño adecuado."

El Micofenolato Mofetilo (MMF), es un pro-fármaco que se convierte pre-sistémicamente en su metabolito activo, el Ácido Micofenólico (MPA). Actúa como un agente inmunosupresor indicado en combinación con ciclosporina y corticosteroides, para la profilaxis del rechazo agudo de Trasplantes Alogénicos de Órganos Sólidos (TOS), tales como renal, hepático y de corazón. En algunos países autoridades regulatorias de referencia como (FDA) de los Estados Unidos, (EMA) de la Unión Europea o el INVIMA en Colombia, requieren de estudios de BE in vivo para la aprobación del registro de los medicamentos genéricos o multifuente. En la presente revisión destacamos los antecedentes, metodología, resultados, discusión y conclusiones de un estudio fase IV, abierto, de diseño aleatorio, secuencial, durante cuatro períodos, cruzado, con períodos de lavado de 14 días entre cada una de las secuencias de administración en los diferentes grupos; para determinar la biodisponibilidad comparativa (Bioequivalencia) entre dos tratamientos de Micofenolato Mofetilo 500 mg, test (genérico) TECNOZIDA® fabricado por el Grupo Tecnimede, Sociedade Técnico Medicinal S.A, Sintra, Portugal vs Micofenolato Mofetilo 500 mg, de referencia (innovador) CELLCEPT® fabricado por Roche Registration Ltd, Reino Unido, realizado en voluntarios sanos en condiciones de ayunas, después de la administración de una dosis simple por vía oral.



Tipo de producto: Producto farmacéutico terminado.



Vía de administración: Oral.



Tipo de estudio: Estudio de Biodisponibilidad comparativa (Bioequivalencia) in vivo.



Indicaciones de uso: En combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático.

## Contract Research Organization (CRO) en que fue realizado:

Anapharm, Montreal, Quebec Canadá Patrocinador del estudio: Grupo Tecnimede, Sociedad Técnico Medicinal S.A., Sintra Portugal.

Diseño del estudio: Ensayo clínico, realizado en un único centro de investigación, fase IV, abierto, aleatorizado, secuencial, de cuatro grupos, cruzado, con un período de "wash out" o lavado de 14 días entre cada uno de los grupos, para evaluar la bioequivalencia (biodisponibilidad comparativa) de dos tratamientos, después de la administración de una dosis simple vía oral de TECNOZIDA® Micofenolato Mofetilo 500 mg tabletas, test (genérico), fabricado por el Grupo Tecnimede, Sociedade Técnico Medicinal S.A, Sintra, Portugal vs CELLCEPT® Micofenolato Mofetilo 500 mg tabletas, de referencia (innovador), fabricado por Roche Registration Ltd, Reino Unido.

Objetivo primario y secundario del estudio: Evaluar la BE (BDs comparativas) de una formulación de **Micofenolato Mofetilo** (MMF) entre un medicamento de referencia (innovador) y un medicamento test (genérico). Los criterios de evaluación (desenlace) primario utilizados fueron C<sub>max</sub> y ABC<sub>0-1</sub>, mientras que el criterio de evaluación secundario fue el ABC<sub>0-50</sub>

### Metodología

**Número de sujetos (tamaño muestral):** Fueron seleccionados un total de 103 voluntarios sanos [64 hombres, 39 mujeres; 101 de raza blanca y 2 de raza negra) entre 18 y 55 años de edad (edad promedio 38 años); y peso promedio de 68.2 kg (IMC entre 20-27 kg/m²] **Figura 1.** 

Diseño del estudio, esquema de administración de las dosis, recolección y análisis de las muestras de sangre: Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis simple por vía oral de Micofenolato Mofetilo 500 mg tabletas de un Producto test/evaluación (genérico o multifuente) TECNOZIDA® y un Producto referencia (innovador) CELLCEPT®; bajo condiciones de ayuno. Debido a que el diseño del estudio incluyó cuatro vías reproducibles, distribuidos los sujetos en dos grupos para el tratamiento test/evaluación (genérico o multifuente) TECNOZIDA® y dos grupos para el tratamiento de referencia (innovador) CELLCEPT®.

Se recolectaron muestras de 4 mL de sangre a través de catéteres (antes, durante los 2,10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90,105,120,135, y 150 minutos y 3, 4, 6, 7, 8 y 12 horas después), es decir durante las primeras 12 horas post administración vía oral, entre los voluntarios sanos participantes, para determinar las propiedades farmacocinéticas del **Micofenolato Mofetilo** (MMF) y muestras de sangre de 3mL antes, durante los 6,10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90,105,120,135, y 150 minutos y 3, 4, 6, 7, 8 y 12, 24, 36 ( $\pm$  0.5) horas después de las 48  $\pm$  0.5 horas de administrada la dosis simple, para determinar la propiedades farmacocinéticas del ácido micofenólico (MPA). Los análisis de las concentraciones en sangre, previa conservación en hielo y centrifugación a 3.000 rpm, durante 10 minutos a 4 °C, separación de los plasma en 2 alicuotas congelados a - 80 °C, por 72 horas máximo,

se enviaron para proceso analítico, por cromatografía líquida (CL) inversa y se detectaron utilizando CL-SM/SM. Los parámetros farmacocinéticos para MMF y MPA fueron calculados a partir de los datos de concentración a través de un modelo de análisis cinético no compartimental.

Se consideraron como bioequivalentes, sí dentro de un intervalo de confianza del 90%, la relación test/referencia de los valores de las transformaciones logarítmicas (obtenidos usando la metodología ANOVA), para los parámetros farmacocinéticos seleccionados (C<sub>max</sub> y ABC<sub>0-t</sub> como objetivo primario del ensayo y ABC<sub>0-c</sub> como objetivo secundario del estudio), permanecían en un rango entre 80%-125%, de acuerdo a las regulaciones internacionales para BE. La tolerabilidad fue monitorizada realizando el examen físico, incluyendo la determinación de los signos vitales, análisis de laboratorio y monitorización de reacciones adversas a medicamentos RAMs, incluyendo entrevistas a los participantes.

#### Resultados

#### Eficacia

Un total de 103 sujetos participaron en este estudio de BE, presentando los resultados de eficacia que se muestran en la **tabla 1** y las **figuras 2 y 3.** 

#### Tolerabilidad

Un total de 148 de reacción adversas (125 leves y 23 moderadas), secundarias a la administración de dos tratamientos (TEAEs), fueron reportadas en 66 de los 103 sujetos participantes (64.1%). Sesenta y ocho de los TEAEs se reportaron en 43 de los 102 sujetos (42.2%) quienes recibieron ≥ a una dosis del medicamento test/evaluación (genérico o multifuente) TECNOZIDA® vs 47.5% de los sujetos participantes quienes recibieron ≥ a una dosis del medicamento referencia (innovador) CELLCEPT®. Las RAMs más frecuentes reportados fueron dolor por procedimientos dolorosos, [13/102 (12,7%) para los grupos test (genérico) y 10/101 (9.9%) para los grupos referencia (innovador)] y reacción en el sitio de la colocación del catéter para la toma de muestras, [12 (11,8%) y 4 (4.0%)] y somnolencia [7 (6.9%)] y 14 [13.9%], respectivamente. De las TEAEs 54 de relación probable, 8 de relación remota y 86 no relacionadas con la administración del micofenolato. No se reportaron RAMs serias o muerte de participantes durante el estudio de BE. Las RAMs clínicamente significativas (1%), fueron cistitis, herpes simplex, celulitis e infecciones del tracto respiratorio. No se evidenciaron cambios significativos en los signos vitales y los resultados de pruebas de laboratorio realizados durante el ensayo.

Figura 1. Distribución de los sujetos en estudio de BDs post administración de dosis simple de Micofenolato Mofetilo 500 mg formulación test (genérico) vs formulación referencia (innovador)

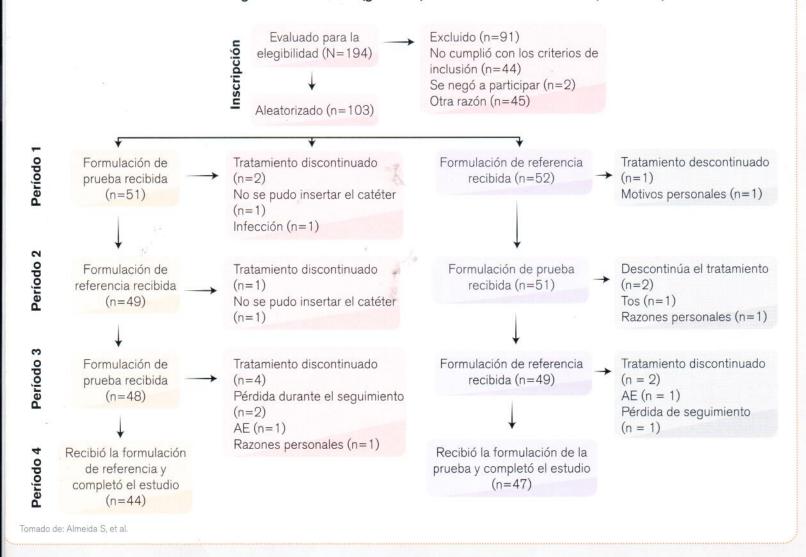


Tabla 1. Media de la relación test/referencia para los valores de las transformaciones logarítmicas para los parámetros farmacocinéticos de MMF y MPA de los medicamentos test/evaluación (genérico o multifuente)

TECNOZIDA® vs referencia (innovador) CELLCEPT®

	MMF		MPA			
	WS %CV⁵	WS %CV⁵				
Parámetro	Test	Referencia	Relación % [IC 90%]	Test	Referencia	Relación % [IC 90%]
AUC <sub>0-t</sub>	28.90 pg·h/mL	25.44 pg·h/mL	96.93 pg·h/mL (91.94-102.20)	9.51 ng·h/mL	9.49 ng·h/mL	98.99 ng·h/mL (97.42-100.59)
AUC <sub>0-∞</sub>	20.18 pg·h/mL	29.04 pg·h/mL	99.12 pg·h/mL (93.15-105.48)	11.07 ng·h/mL	9.30 ng·h/mL	98.91 pg·h/mL (96.96-100.90)
C <sub>max</sub>	63.83 pg/mL	61.04 pg·h/mL	95.73 pg·h/mL (85.94-106.63)	33.47 ng/mL	48.83 ng/mL	96.68 mL (92.03-105.82)

MMF: Micofenolato Mofetilo; MPA: Ácido Micofenólico; ABC<sub>0-t</sub>: Área Bajo la Curva que corresponde a la cantidad y velocidad de MMA absorbido en las primeras 12 horas o cantidad y velocidad de MPA absorbido en las primeras 48 horas; ABC<sub>0-to</sub>: Área Bajo la Curva que corresponde a la cantidad y velocidad de MMA o MPA absorbido hasta su eliminación total; C<sub>max</sub>: Concentración plasmática máxima alcanzada, absorción máxima de MMA o MPA a un tiempo determinado WS %CV: Porcentaje de coeficiente de variación de los valores intrasujetos.

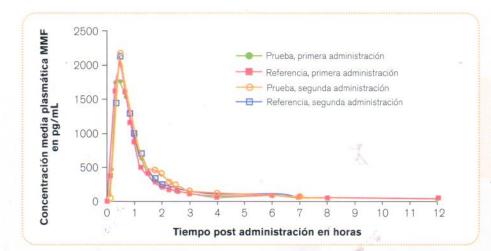
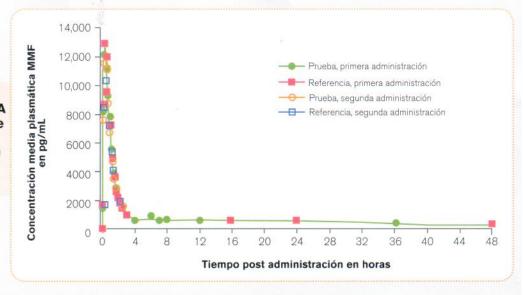


Figura 2. Concentración media plasmática de MMF obtenida posterior a la administración de una dosis simple del medicamento test/evaluación (genérico o multifuente) TECNOZIDA® vs referencia (innovador) CELLCEPT®

Tomado de: Almeida S et al

Figura 3. Curva concentración media plasmática (pg/mL) vs tiempo (h) del MPA obtenida posterior a la administración de una dosis simple del medicamento test/evaluación (genérico o multifuente) TECNOZIDA® vs referencia (innovador) CELLCEPT®

Tomado de: Almeida S et al



## **Conclusiones**

- En este estudio de BE, fase IV, abierto en voluntarios sanos, bajo condiciones de ayuno, se evidenció que el medicamento test/evaluación (genérico o multifuente) **TECNOZIDA® Micofenolato Mofetilo 500 mg** tabletas vs el medicamento de referencia (innovador) **CELLCEPT® Micofenolato Mofetilo 500 mg** tabletas, reúne las condiciones de BE establecidas por la autoridad regulatoria europea EMA, basados en el comportamiento de la tasa de absorción y distribución, después de la administración de una dosis simple, siendo bien toleradas ambas formulaciones.
- Con un intervalo de confianza (IC) del 90%, los coeficientes de variación para la relación de los parámetros farmacocinéticos objetivo primario de evaluación de eficacia de este estudio, las relaciones del MMF test/genérico fueron C<sub>max</sub> 85.94%-106.63%; ABC<sub>0-1</sub> 91,94%-102.20%; y para el parámetro farmacocinético objetivo secundario de la evaluación de eficacia, la relación del MMF test/genérico, correspondió a ABC<sub>0-∞</sub> 93.15%-105.48% y los coeficientes de variación para la relación de los parámetros farmacocinéticos objetivo primario de evaluación de eficacia de este estudio, la relación del MPA test/genérico fueron de C<sub>max</sub> 92.03%-105.82%; ABC<sub>0-t</sub> 97,42%-100.59%; y para el parámetro farmacocinético objetivo secundario de la evaluación de eficacia, la relación del MPA test/genérico, fue ABC<sub>0-∞</sub> 96.96%-100.90%, que se encuentra dentro del rango entre 80%-125%, de acuerdo a las regulaciones internacionales para BE.

Material exclusivo para el cuerpo médico.



