

INDAPAMIDA RETARD KERN PHARMA 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada EFG

RESUMEN DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

• Objetivo del estudio

El objetivo del estudio es demostrar la bioequivalencia de Indapamida Retard KERN PHARMA 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada EFG frente al medicamento de referencia Tertensif Retard 1,5 mg comprimidos con cubierta pelicular de liberación prolongada de Laboratories Servier.

Se realizaron 3 estudios de bioequivalencia:

1. Dosis única en ayunas
2. Dosis única con administración de alimentos
3. Dosis múltiple en ayunas

• Diseño del estudio en dosis única en ayunas

Las características del estudio de bioequivalencia **en dosis única en ayunas** son las siguientes:

- N° de voluntarios: 36 voluntarios sanos
- Tipo de estudio: estudio de bioequivalencia cruzado
- Dosis: Dosis única de 1,5 mg de indapamida en ayunas

El análisis farmacocinético consistió en la determinación de la biodisponibilidad en velocidad y en magnitud de indapamida, calculando los parámetros farmacocinéticos $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , C_{max} y T_{max} . Para la determinación de la concentración plasmática de indapamida, se utilizó una metodología analítica validada. En la **Figura 1** se muestran las curvas de niveles plasmáticos obtenidas tras la administración de una dosis única de 1,5 mg de indapamida de ambas formulaciones, la de referencia y la del ensayo (Indapamida Retard KERN PHARMA 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada EFG).

El análisis estadístico consistió en un estudio comparativo de los parámetros de biodisponibilidad $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} y C_{max} , previa transformación logarítmica, mediante un análisis de la varianza, aplicando los intervalos de confianza al 90%. El rango teórico de bioequivalencia aceptado para $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} y C_{max} fue de 80-125 % tal como recomienda la guideline de bioequivalencia (*Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)*).



✓ **Resultados:**

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

	AUC_{0-∞} (ng/ml*h)	AUC_{0-h} (ng/ml*h)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)
Indapamida Retard KERN PHARMA 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada EFG	241,481	226,578	6,279	21,039
Tertensif Retard 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada	232,429	217,624	6,523	15,606

• **Diseño del estudio en dosis única con administración de alimentos**

Las características del estudio de bioequivalencia **en dosis única con administración de alimentos** son las siguientes:

- Nº de voluntarios: 36 voluntarios sanos
- Tipo de estudio: estudio de bioequivalencia cruzado
- Dosis: Dosis única de 1,5 mg de indapamida con administración de alimentos

El análisis farmacocinético consistió en la determinación de la biodisponibilidad en velocidad y en magnitud de indapamida, calculando los parámetros farmacocinéticos **AUC_{0-∞}**, **AUC_{0-t}**, **C_{max}** y **T_{max}**. Para la determinación de la concentración plasmática de indapamida, se utilizó una metódica analítica validada. En la **Figura 2** se muestran las curvas de niveles plasmáticos obtenidas tras la administración de una dosis única de 1,5 mg de indapamida de ambas formulaciones, la de referencia y la del ensayo (Indapamida Retard KERN PHARMA 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada EFG).

El análisis estadístico consistió en un estudio comparativo de los parámetros de biodisponibilidad **AUC_{0-∞}**, **AUC_{0-t}** y **C_{max}**, previa transformación logarítmica, mediante un análisis de la varianza, aplicando los intervalos de confianza al 90%. El rango teórico de bioequivalencia aceptado para **AUC_{0-∞}**, **AUC_{0-t}** y **C_{max}** fue de 80-125 % tal como recomienda la guideline de bioequivalencia (*Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)*).



✓ **Resultados:**

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

	AUC_{0-∞} (ng/ml*h)	AUC_{0-h} (ng/ml*h)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)
Indapamida Retard KERN PHARMA 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada EFG	223,280	208,769	7,728	9,801
Tertensif Retard 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada	221,365	206,326	8,197	9,230

• **Diseño del estudio en dosis múltiple en ayunas**

Las características del estudio de bioequivalencia **en dosis múltiple en ayunas** son las siguientes:

- N° de voluntarios: 36 voluntarios sanos
- Tipo de estudio: estudio de bioequivalencia cruzado
- Dosis: Dosis múltiple de 1,5 mg de indapamida en ayunas

El análisis farmacocinético consistió en la determinación de la biodisponibilidad en velocidad y en magnitud de indapamida, calculando los parámetros farmacocinéticos **AUC_{ss}**, **C_{max}**, **C_{min}** y **T_{max}**. Para la determinación de la concentración plasmática de indapamida, se utilizó una metódica analítica validada. En la **Figura 3** se muestran las curvas de niveles plasmáticos obtenidas tras la administración de dosis múltiples de 1,5 mg de indapamida de ambas formulaciones, la de referencia y la del ensayo (Indapamida Retard KERN PHARMA 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada EFG).

El análisis estadístico consistió en un estudio comparativo de los parámetros de biodisponibilidad **AUC_{ss}**, **C_{max}** y **C_{min}**, previa transformación logarítmica, mediante un análisis de la varianza, aplicando los intervalos de confianza al 90%. El rango teórico de bioequivalencia aceptado para **AUC_{0-∞}**, **AUC_{0-t}** y **C_{max}** fue de 80-125 % tal como recomienda la guideline de bioequivalencia (*Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)*).



✓ **Resultados:**

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

	AUC_{ss} (ng/ml*h)	C_{min} (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)
Indapamida Retard KERN PHARMA 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada EFG	193,659	6,292	10,370	6,650
Tertensif Retard 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada	198,766	6,524	10,490	7,529

• Conclusiones

Sobre la base del análisis detallado de los resultados obtenidos en el estudio de bioequivalencia, se concluye que ambos medicamentos son bioequivalentes en magnitud y proporción de absorción para un intervalo de confianza del 90 % en función de los parámetros $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , AUC_{ss} , C_{min} y C_{max} , ya que los valores están incluidos en los límites teóricos aceptados de bioequivalencia.

Dosis única en ayunas

	Límites teóricos máximos	Límites observados
$\ln AUC_{0-\infty}$	80 – 125 %	97,67 – 118,58 %
$\ln AUC_{0-t}$	80 – 125 %	97,78 – 121,49 %
$\ln C_{max}$	80 – 125 %	89,89 – 111,35 %

Dosis única con administración de alimentos

	Límites teóricos máximos	Límites observados
$\ln AUC_{0-\infty}$	80 – 125 %	96,18 – 106,79 %
$\ln AUC_{0-t}$	80 – 125 %	96,61 – 107,46 %
$\ln C_{max}$	80 – 125 %	84,81 – 104,78 %

Dosis múltiple en ayunas

	Límites teóricos máximos	Límites observados
$\ln AUC_{ss}$	80 – 125 %	93,82 – 106,63 %
$\ln C_{max}$	80 – 125 %	94,59 – 106,20 %
$\ln C_{min}$	80 – 125 %	91,98 – 109,30 %

De todo ello se concluye que **Indapamida Retard KERN PHARMA 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada EFG** y **Tertensif Retard 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada** son medicamentos bioequivalentes.



Figura 1: Concentraciones medias vs tiempo: Indapamida (1,5 mg) en dosis única y ayunas

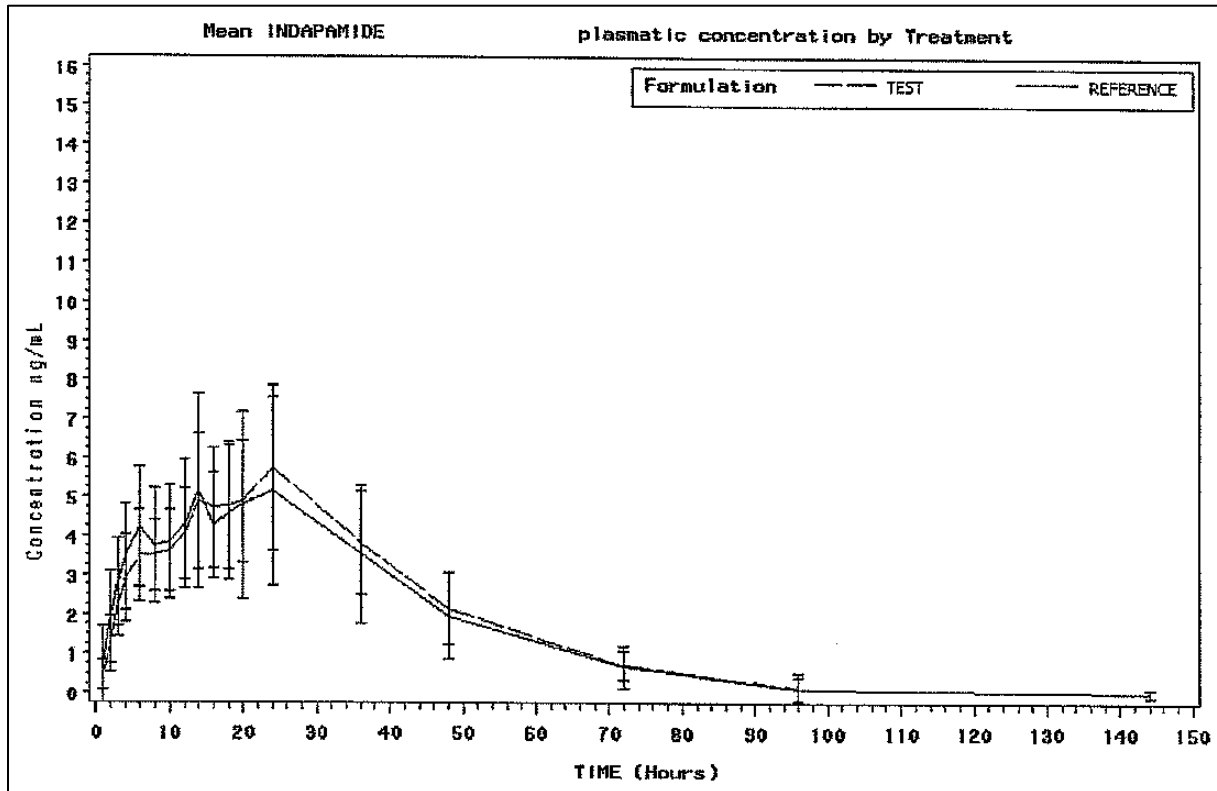


Figura 2: Concentraciones medias vs tiempo: Indapamida (1,5 mg) en dosis única y administración de alimentos

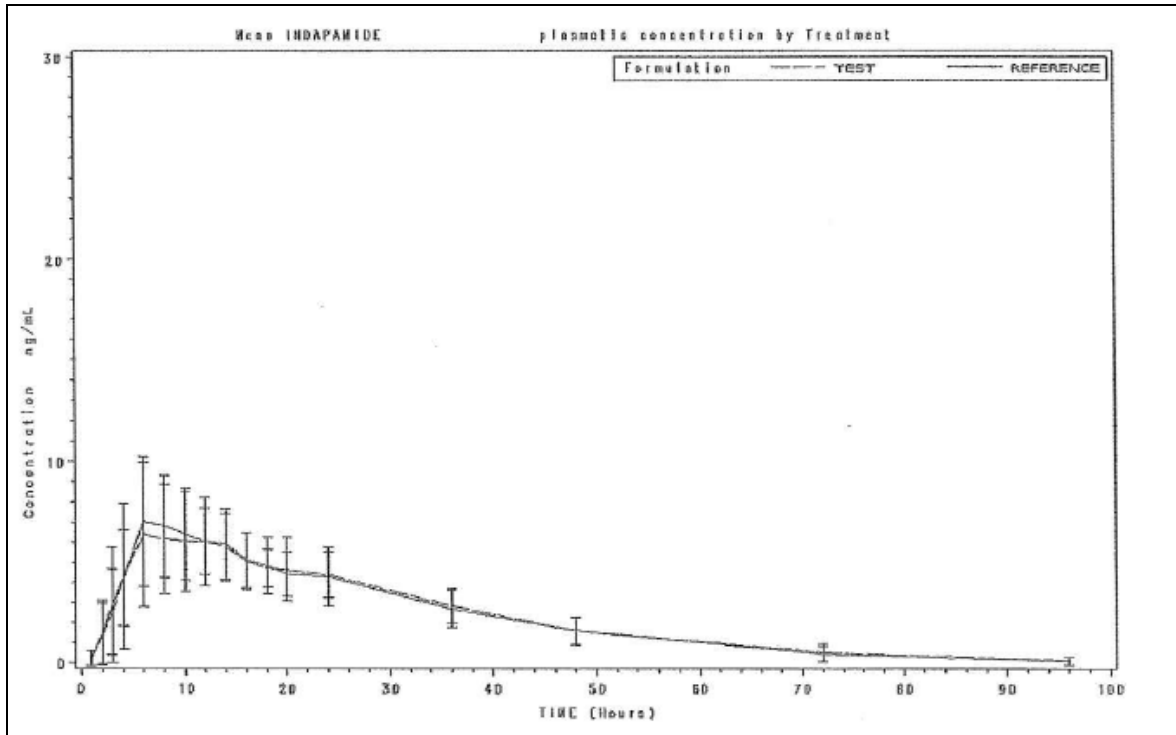


Figura 3: Concentraciones medias vs tiempo: Indapamida (1,5 mg) en dosis múltiple y ayunas

