



Μελέτες Βιοϊσοδυναμίας: Μεθοδολογία, στατιστική ανάλυση, παραδείγματα

Γ. Βαλσαμή
Εργαστήριο Βιοφαρμακευτικής-Φαρμακοκινητικής,
Τμήμα Φαρμακευτικής,
Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ενότητες της ομιλίας

1. Ορισμοί
2. Σχεδιασμός μιας μελέτης Βιοϊσοδυναμίας
3. Φαρμακοκινητικές παράμετροι για την αξιολόγηση της Βιοϊσοδυναμίας και Στατιστική ανάλυση
4. Το παράδειγμα της κυκλοσπορίνης

Βιοδιαθεσιμότητα - Bioavailability

- ▶ The rate and extent to which the active drug ingredient or therapeutic moiety is absorbed and becomes available at the site of drug action

(US CFR, Part 320.1, 1983)

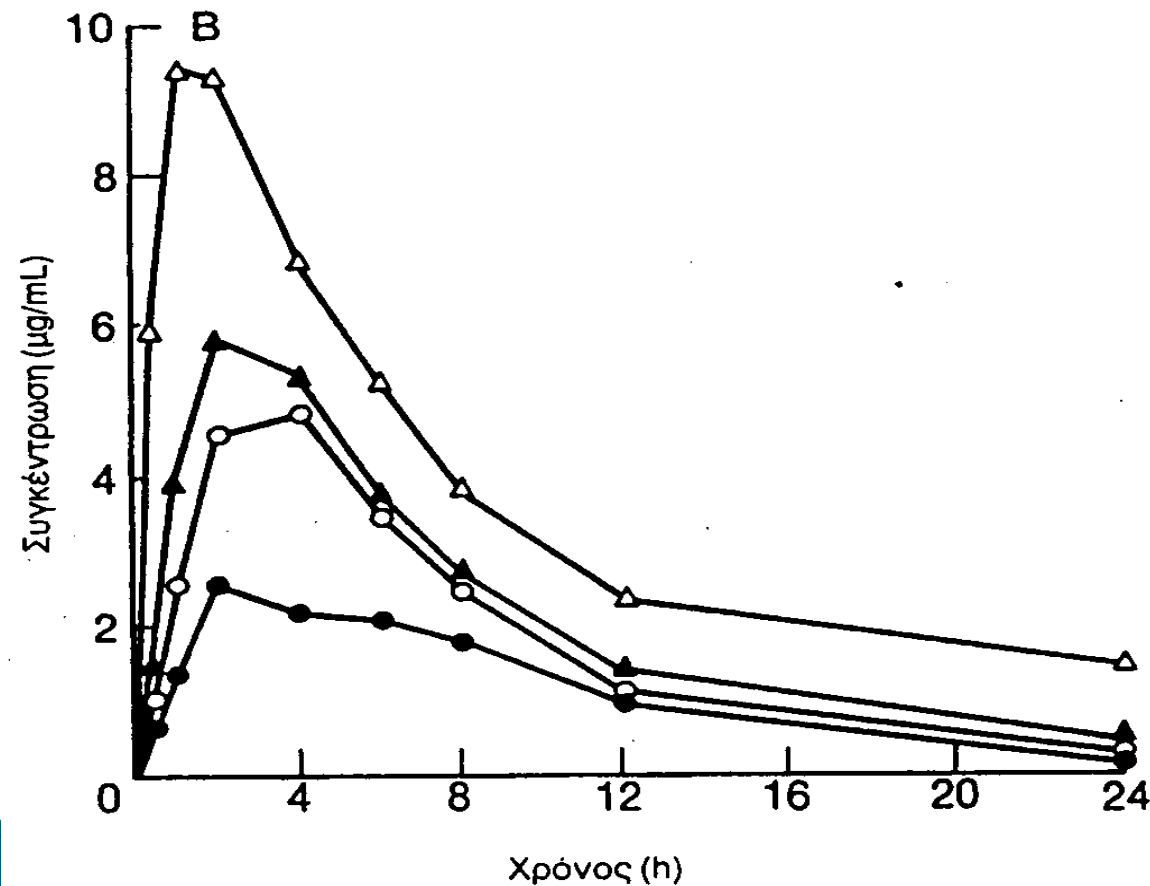
- ▶ Ο ρυθμός και η έκταση στην οποία απορροφάται το δραστικό φαρμακευτικό συστατικό ή θεραπευτικός παράγοντας και γίνεται διαθέσιμο στη θέση δράσης του

Βιοϊσοδύναμα προϊόντα

Bioequivalent drug products

Δύο per os χορηγούμενα προϊόντα ονομάζονται *βιοϊσοδύναμα*, όταν τόσο ο ρυθμός όσο και η έκταση της απορρόφησης δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές, όταν χορηγούνται με απλή ή με επαναλαμβανόμενη χορήγηση, στην ίδια μοριακή δόση της θεραπευτικά ενεργής ουσίας.

Είναι δυνατό δυο προϊόντα να μην είναι βιοϊσοδύναμα;



Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της χλωραμφαινικόλης στο πλάσμα 10 εθελοντών μετά την per os χορήγηση διαφόρων φαρμακοτεχνικών μορφών, που περιείχαν 0.5g του φαρμάκου.
[Clin. Pharmacol. Ther. 9: 472-483 (1968)].

Ουσιωδώς όμοια

Generics

Ουσιωδώς όμοια ονομάζονται τα σκευάσματα, που είναι φαρμακευτικά ισοδύναμα και βιοϊσοδύναμα.

Θεραπευτικά ισοδύναμα

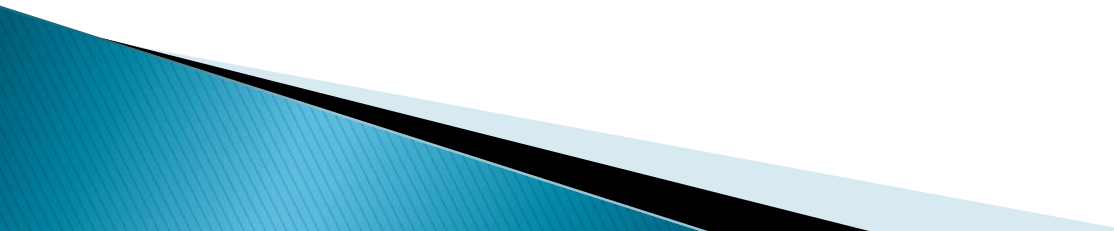
Therapeutic equivalents

Θεραπευτικά ισοδύναμα ονομάζονται τα σκευάσματα, που περιέχουν το ίδιο δραστικό συστατικό ή θεραπευτικό παράγοντα και σε κλινικό επίπεδο παρουσιάζουν την ίδια δραστηριότητα και είναι το ίδιο ασφαλή.

Ενότητες της ομιλίας

1. Ορισμοί
2. Σχεδιασμός μιας μελέτης Βιοϊσοδυναμίας
3. Φαρμακοκινητικές παράμετροι για την αξιολόγηση της Βιοϊσοδυναμίας και Στατιστική ανάλυση
4. Το παράδειγμα της κυκλοσπορίνης

Σχεδιασμός μιας μελέτης βιοϊσοδυναμίας

- ▶ Εθελοντές
 - ▶ Βασικός σχεδιασμός
 - ▶ Συνθήκες χορήγησης
 - ▶ Συλλογή δεδομένων για ανάλυση
- 

Εθελοντές

- Υγιείς εθελοντές – μη καπνιστές
- Ενήλικοι άνδρες ή/και γυναίκες (18-55 ετών)
- Απαιτούμενος αριθμός εθελοντών (≥ 12)
- Θέματα ηθικής και δεοντολογίας

Απαιτούμενος αριθμός εθελοντών

Επηρεάζει τη διάρκεια και το κόστος της μελέτης

- Ο παρασκευαστής του “αντιγράφου” προϊόντος (ελεγχόμενη ΦΜ) κατ’αρχήν θα επιθυμούσε να συμμετείχε μικρός αριθμός εθελοντών στη μελέτη
- Από επιστημονική άποψη όμως, ο αριθμός επηρεάζει το σφάλμα τύπου II, δηλαδή την πιθανότητα εσφαλμένης αποδοχής της υπόθεσης που ελέγχουμε.
- Η ελεγχόμενη υπόθεση σε μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας είναι: Οι ΦΜ που μελετούνται ΔΕΝ είναι βιοϊσοδύναμες

➤ μικρός αριθμός εθελοντών είναι εις βάρος του παρασκευαστή

Βασικός σχεδιασμός

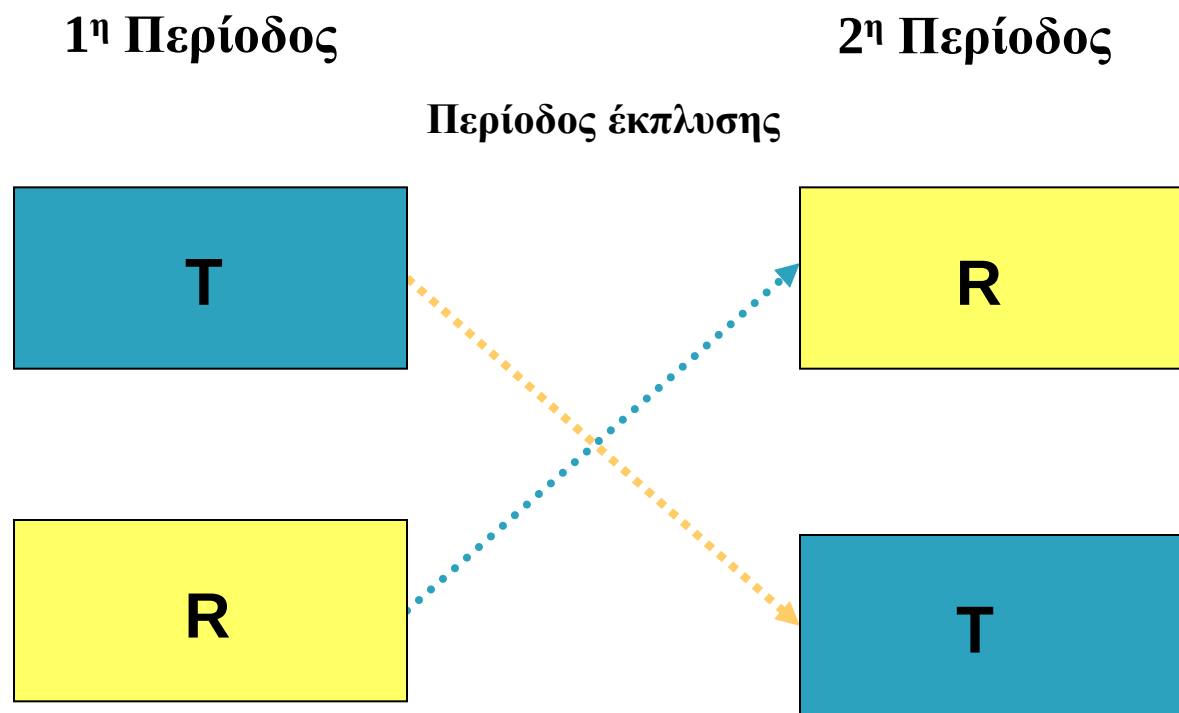
Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας σχεδιάζονται έτσι, ώστε να είναι δυνατή η κατά το δυνατό **ασφαλέστερη εξαγωγή συμπεράσματος**.

Ειδικός σχεδιασμός και
πειραματικό πρωτόκολλο αυστηρά τηρούμενο

- ➡ Μείωση της μεταβλητότητας των δεδομένων που οφείλεται σε παράγοντες εκτός της επίδρασης του σκευάσματος στην απορρόφηση
- Σχεδόν πάντα οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας πραγματοποιούνται με βάση ένα διασταυρωτό σχεδιασμό (crossover design)
 - ➡ ελέγχεται η ενδοατομική μεταβλητότητα μειώνεται ο απαιτούμενος αριθμός εθελοντών

Μελέτες βιοϊσοδυναμίας

2x2 διασταυρωτός σχεδιασμός



washout period $\Rightarrow 7 t_{1/2}$

Συνθήκες χορήγησης

Χορήγηση σε συνθήκες μη σίτισης

(fasted state conditions)

απουσία θρεπτικών συστατικών στο ΓΕ σωλήνα κατά τη διάρκεια απορρόφησης του φαρμάκου

Χορήγηση σε συνθήκες σίτισης

(fed state conditions)

η διαδικασία της απορρόφησης του φαρμάκου πραγματοποιείται ταυτόχρονα με τη διαδικασία της πέψης ($\Rightarrow$ τροποποίηση συστατικών και κινητικότητας του ΓΕ σωλήνα)

Συλλογή δεδομένων για ανάλυση

- Μέτρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου
- Δειγματοληπτικό σχήμα

Μέτρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου

Τα πρωτογενή (raw) δεδομένα αποτελούν συνήθως **συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα**, σε διάφορες χρονικές στιγμές μετά τη χορήγηση κάθε ΦΜ.

Σε περιπτώσεις όμως που ο χορηγηθείς θεραπευτικός παράγων

- δεν είναι δυνατό να μετρηθεί, ή
- είναι το ίδιο δραστικός με κάποιο μεταβολίτη και οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη είναι μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις του θεραπευτικού παράγοντα, ή
- είναι προφάρμακο

η μελέτη βιοϊσοδυναμίας θα μπορούσε να βασισθεί στις συγκεντρώσεις του **μεταβολίτη**.

Η **μέθοδος ανάλυσης** πρέπει να είναι πιστοποιημένη (validated) και να έχουν ορισθεί επακριβώς το όριο προσδιορισμού, η επαναληψιμότητα και η ακρίβεια, καθώς και οι ενδοημερήσιες και διημερήσιες διακυμάνσεις.

Δειγματοληπτικό σχήμα

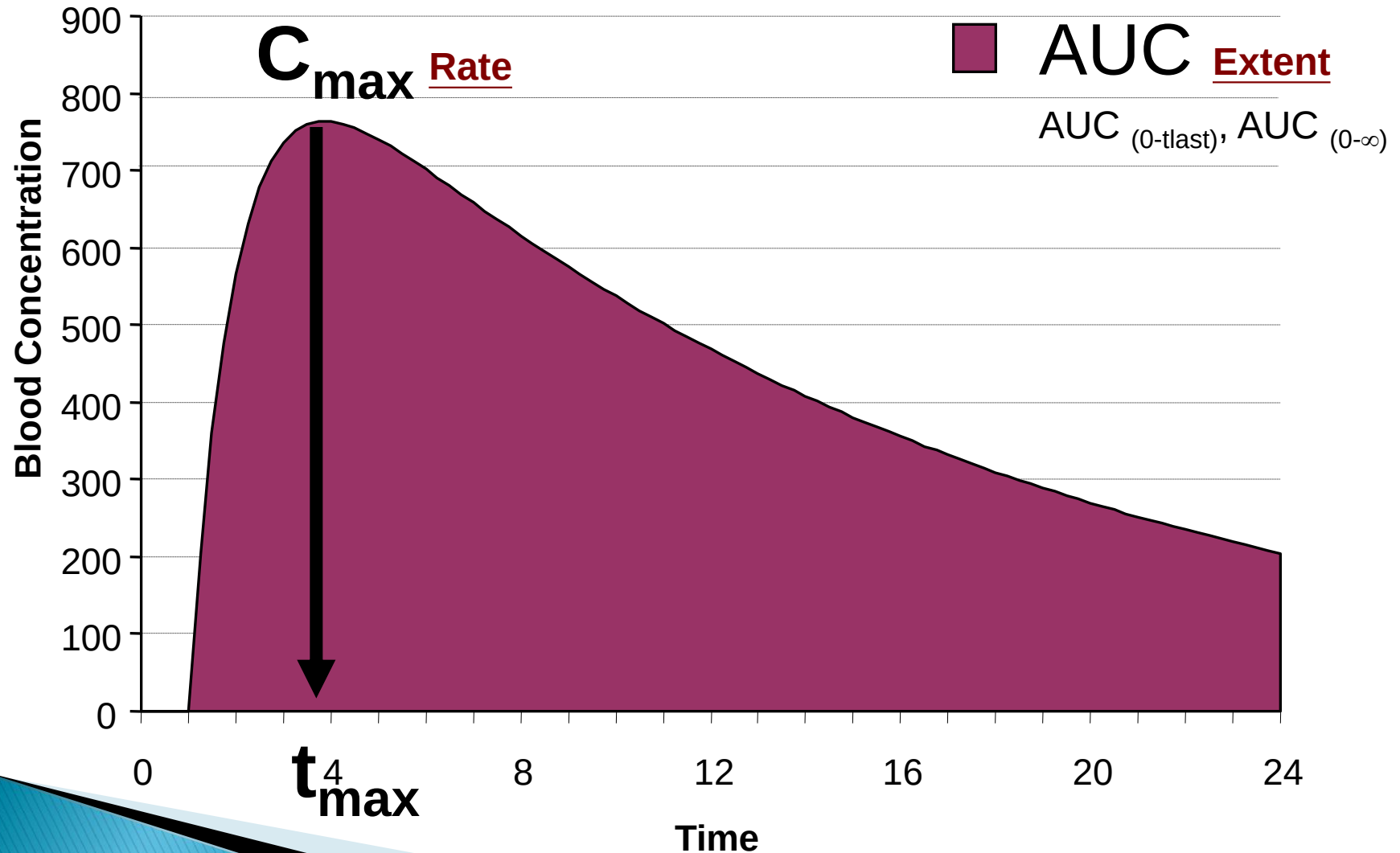
Οι χρόνοι δειγματοληψίας ρυθμίζονται ανάλογα με τον τύπο των ΦΜ και τα χαρακτηριστικά απομάκρυνσης του φαρμάκου.

- Συχνή δειγματοληψία στις φάσεις απορρόφησης και κατανομής, πιο αραιή στη φάση απομάκρυνσης του φαρμάκου
- Συνήθως 12-18 δείγματα
- Ο συνολικός χρόνος δειγματοληψίας είναι 3-5 χρόνοι ημιζωής του φαρμάκου στο αίμα
- Ταυτόσημο και στις δυο περιόδους

Ενότητες της ομιλίας

1. Ορισμοί
2. Σχεδιασμός μιας μελέτης Βιοϊσοδυναμίας
3. Φαρμακοκινητικές παράμετροι για την αξιολόγηση της Βιοϊσοδυναμίας και Στατιστική ανάλυση
4. Το παράδειγμα της κυκλοσπορίνης

Bioequivalence Parameters



Στατιστική ανάλυση

Γενικό κριτήριο βιοϊσοδυναμίας:

$$A < \Theta < B$$

A, B: Όρια βιοϊσοδυναμίας (συνήθως 80.00-125.00%)

Θ : Σχετικό μέτρο βιοϊσοδυναμίας των δύο σκευασμάτων του φαρμάκου (AUC, C_{max})

$$\text{UpperBE limit of the 90\% CI} = \exp(\text{Diff} + t_{0.05, N-2} \sqrt{s^2 \frac{2}{N}})$$

- **Diff** = διαφορά των μέσων τιμών των λογαριθμικά τροποποιημένων τιμών των PK παραμέτρων βιοδιαθεσιμότητας για το σκεύασμα υπό έλεγχο T, και αναφοράς R.
- **s^2** = ενδοατομική μεταβλητότητα
- **N** = Αριθμός ατόμων που μετέχουν στη μελέτη

Κριτήρια αποδοχής: 80.00 – 125.00 %

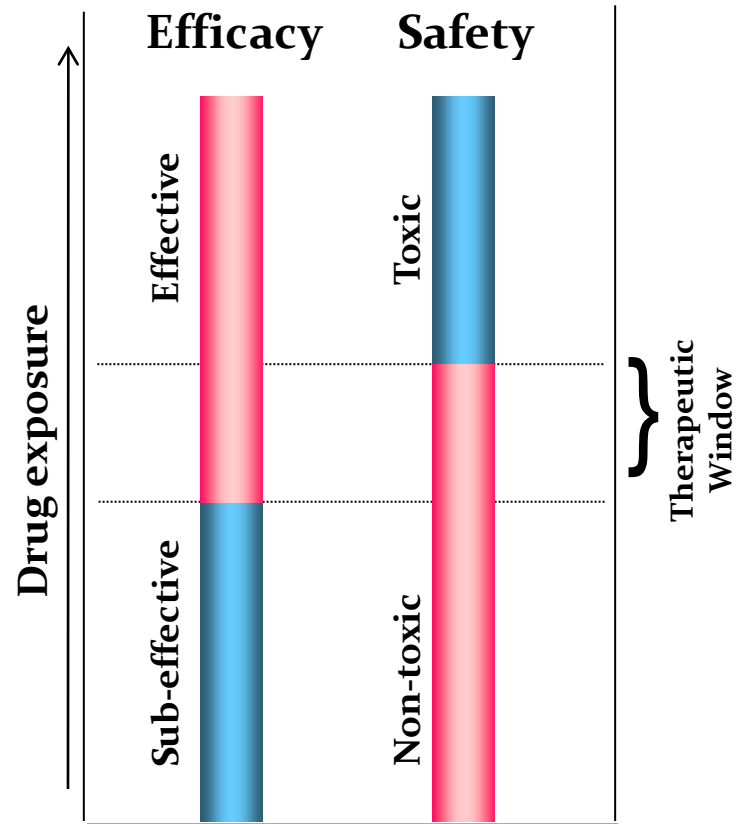
FDA regulations state that:

“Two formulations whose rate and extent of absorption differ by -20% / $+25\%$ or less are generally considered bioequivalent. The use of the -20% / $+25\%$ rule is based on a **medical decision** that, for most drugs, a -20% / $+25\%$ difference in concentration of the active ingredient in blood will not be clinically significant.”

L.Z. Benet. Understanding Bioequivalence Testing. *Transplantation Proceedings*, 31 (Suppl 3A), 7S-9S (1999).

Είναι επαρκής η χρήση ενός μόνο κριτηρίου αποδοχής με συγκεκριμένο εύρος;

- ▶ Για φάρμακα με **στενό θεραπευτικό εύρος** (όπως η κυκλοσπορίνη) μικρές αλλαγές της συγκέντρωσης στο αίμα είναι πιθανό να οδηγήσουν σε σημαντικές αλλαγές στη φαρμακοδυναμική απόκριση.
- ▶ Αντίθετα, όταν το θεραπευτικό εύρος είναι ευρύ, οι μεταβολές στη φαρμακοδυναμική απόκριση μπορεί να μην είναι κρίσιμες για το κλινικό αποτέλεσμα.
- ▶ Η επάρκεια της χρήσης ενός μόνο κριτηρίου αποδοχής βιοϊσοδυναμίας για όλα τα φάρμακα έχει αμφισβητηθεί.





European Medicines Agency

London, 20 January 2010

Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr *

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

4.1.9 Narrow therapeutic index drugs

In specific cases of products with a narrow therapeutic index, the acceptance interval for AUC should be tightened to 90.00-111.11%. Where C_{max} is of particular importance for safety, efficacy or drug level monitoring the 90.00-111.11% acceptance interval should also be applied for this parameter. It is not possible to define a set of criteria to categorise drugs as narrow therapeutic index drugs (NTIDs) and it must be decided case by case if an active substance is an NTID based on clinical considerations.

Ενότητες της ομιλίας

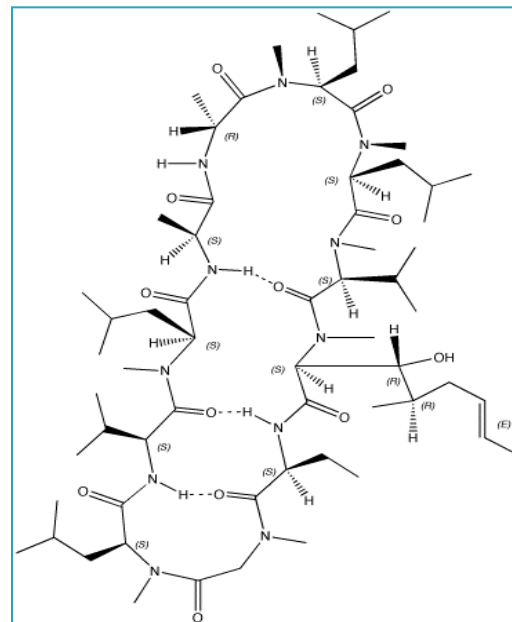
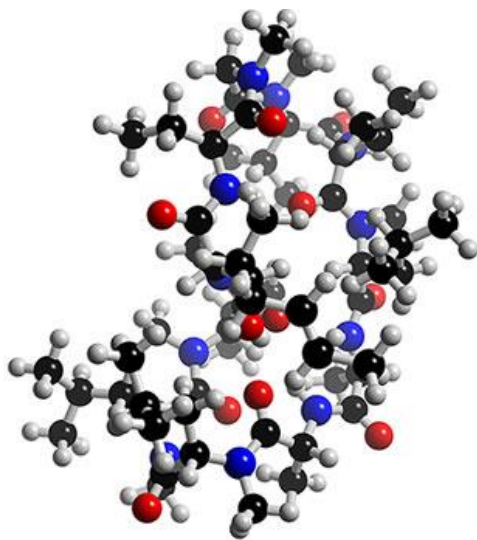
1. Ορισμοί
2. Σχεδιασμός μιας μελέτης Βιοϊσοδυναμίας
3. Φαρμακοκινητικές παράμετροι για την αξιολόγηση της Βιοϊσοδυναμίας και Στατιστική ανάλυση
4. Το παράδειγμα της κυκλοσπορίνης

Γιατί κυκλοσπορίνη;

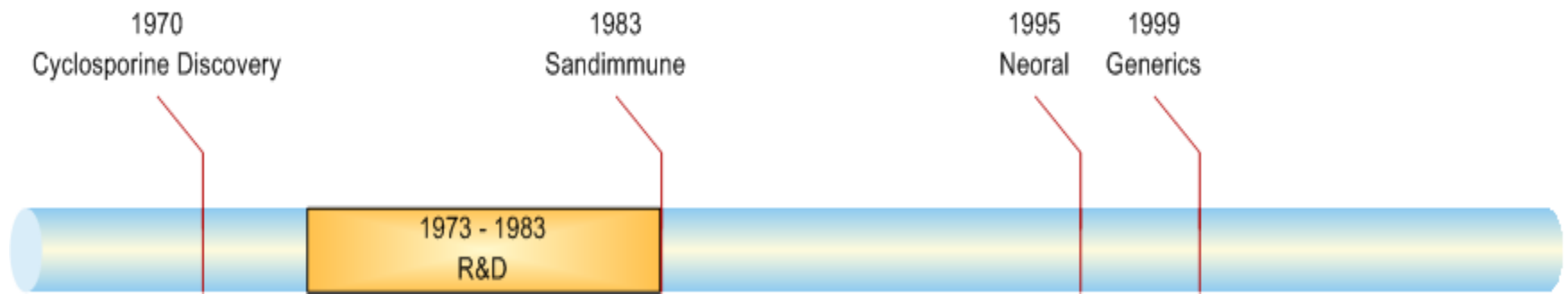
- ▶ Εξαιρετικά λιπόφιλη
- ▶ Στενό θεραπευτικό εύρος
- ▶ Υψηλή μεταβλητότητα

Κυκλοσπορίνη

- ▶ Μυκητιασικό πεπτίδιο, απομονώθηκε από τον μύκητα *Tolypocladium inflatum*
- ▶ Το πρώτο ανοσοκατασταλτικό που δρα εκλεκτικά στην καταστολή ανοσίας των Τ-κυττάρων



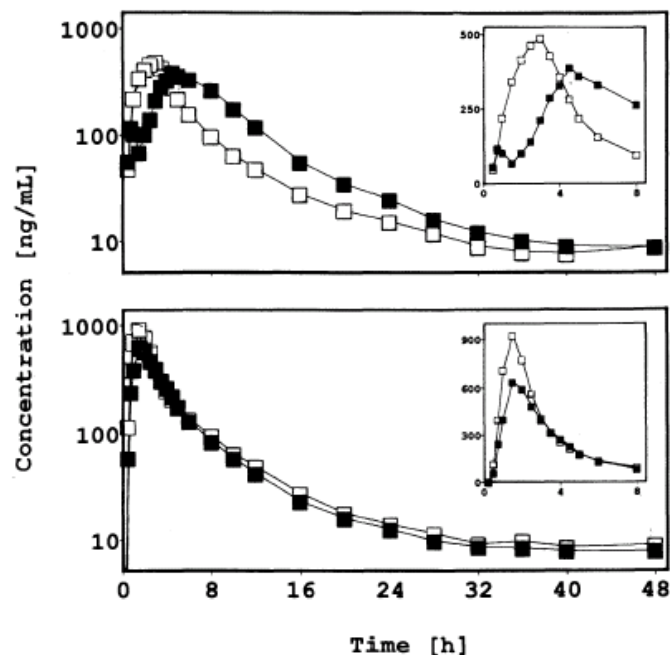
Από την ανακάλυψη στην αγορά



Influence of a Fat-Rich Meal on the Pharmacokinetics of a New Oral Formulation of Cyclosporine in a Crossover Comparison with the Market Formulation

Pharmaceutical Research, Vol. 11, No. 1, 1994

Edgar A. Mueller,¹ John M. Kovarik,^{1,5}
Johannes B. van Bree,² Joachim Grevel,³
Peter W. Lückner,⁴ and Klaus Kutz¹

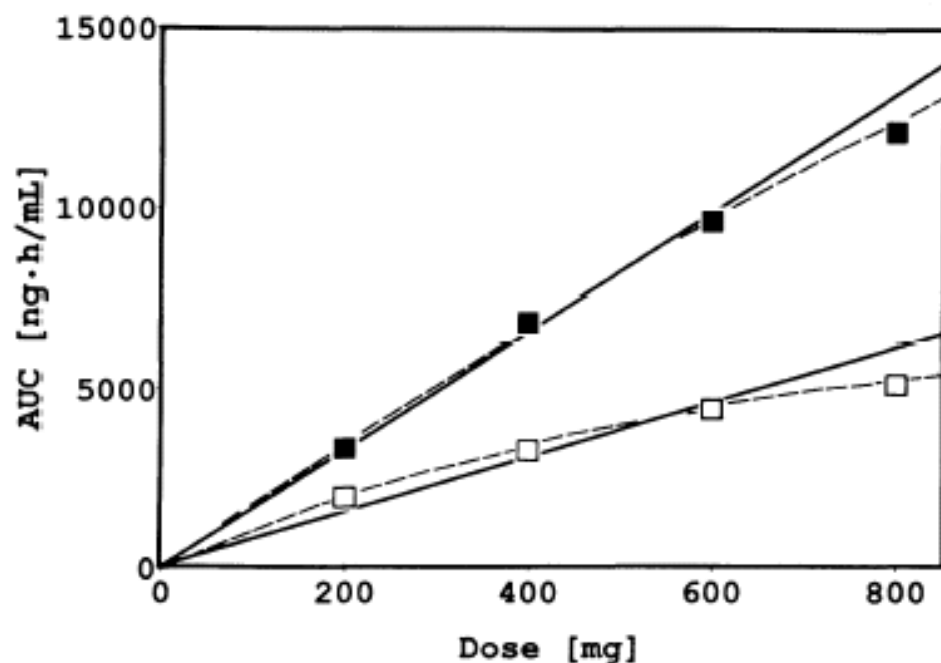


Geometric mean whole-blood cyclosporine concentration-time profiles following single oral administrations of the 300-mg reference formulation (top) and 180-mg test formulation (bottom) under fasting conditions (□) and with a fat-rich meal (■) to 24 healthy male volunteers.

Improved Dose Linearity of Cyclosporine Pharmacokinetics from a Microemulsion Formulation

Pharmaceutical Research, Vol. 11, No. 2, 1994

Edgar A. Mueller,¹ John M. Kovarik,^{1,5}
Johannes B. van Bree,² Wolfgang Tetzloff,³
Joachim Grevel,⁴ and Klaus Kutz¹



Relationship between dose and cyclosporine AUC_b following single oral administrations of the reference (□) and test (■) formulations to healthy volunteers. Superimposed is the best fit of a straight line (—) and a hyperbolic function (--) regressed through the origin.

Σκευάσματα Cyclosporine σύμφωνα με το Orange Book (FDA)

Oral capsules

- ▶ SANDIMMUNE NOVARTIS [Mar 2, 1990]
- ▶ NEORAL NOVARTIS [Jul 14, 1995]
- ▶ CYCLOSPORINE SANDOZ [Jan 13, 2000]
- ▶ GENGRAF ABBOTT [May 12, 2000]
- ▶ CYCLOSPORINE PLIVA [Dec 20, 2000]
- ▶ CYCLOSPORINE TORPHARM [May 9, 2002]
- ▶ CYCLOSPORINE IVAX PHARMS [Mar 29, 2005]

Injectable injection

- ▶ SANDIMMUNE NOVARTIS [Nov 14, 1983]
- ▶ CYCLOSPORINE BEDFORD [Oct 29, 1999]
- ▶ CYCLOSPORINE PHARMAFORCE [Oct 7, 2003]

Oral solution

- SANDIMMUNE NOVARTIS [Nov 14, 1983]
- NEORAL NOVARTIS [Jul 14, 1995]
- CYCLOSPORINE ABBOTT [Mar 3, 2000]
- CYCLOSPORINE PLIVA [Dec 18, 2001]
- CYCLOSPORINE MORTON GROVE [Sep 17, 2004]
- CYCLOSPORINE NOVEX [Jan 5, 2005]
- CYCLOSPORINE IVAX PHARMS [Mar 25, 2005]

Emulsion ophthalmic

- ▶ RESTASIS ALLERGAN [Dec 23, 2002]

Πιθανά προβλήματα που προκύπτουν από τις υπάρχουσες κανονιστικές διατάξεις

Οι περιορισμοί των κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας

Ελέγχεται μόνο σε υγιείς εθελοντές	Η φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης είναι πιθανό να διαφέρει μεταξύ μεταμοσχευμένων ασθενών και υγιών εθελοντών ¹
Δεν ελέγχονται διαφορετικοί πληθυσμοί	Υπάρχουν σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές στις διάφορες ομάδες π.χ. παιδιά και ενήλικες ² διαφορετικές εθνικότητες ³ , διαβητικοί ³
Συνήθης έλεγχος σε συνθήκες νηστείας	Η τροφή μπορεί να επηρεάσει σε διαφορετικό βαθμό την απορρόφηση της κυκλοσπορίνης από τα διαφορετικά σκευάσματα ^{4,5}
Δεν ελέγχεται η θεραπευτική ισοδυναμία	Οποιαδήποτε κλινική επίδραση των φαρμακοκινητικών διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων δεν αξιολογείται.
Μέσες τιμές για τον πληθυσμό	Τα κριτήρια του FDA / CPMP βασίζονται στις μέσες τιμές των μέτρων βιοϊσοδυναμίας για τον ελεγχόμενο πληθυσμό και όχι στις ατομικές

1. Ptachcinski RJ *et al.* J Clin Pharmacol 1987; 27: 243-248

2. Cooney GF *et al.* Clin Pharmacokinet 1997; 32: 481-495

3. Schroeder TJ *et al.* Transplant Proc 1995; 27: 837-839

4. Based on Study Report number ANA-97-133 submitted by Eon Labs Manufacturing, Inc., Laurelton, NY (USA) to the Illinois (USA) Department of Public Health

5. Based on Biostudy Synthesis M97-686 submitted by Abbott Laboratories, Abbott Park, IL (USA) to the New Jersey (USA) Department of Health and Public Services, Drug Utilization Review Council

Γενόσημα προϊόντα κυκλοσπορίνης στην Ελλάδα: Imunofar

Κοινοτική αποκεντρωμένη διαδικασία

Ηνωμένο Βασίλειο, Γερμανία, Ελλάδα, Τσεχία, Σλοβακία

Cyclosporin A - μαλακά καψάκια - 25mg, 50mg, 100 mg

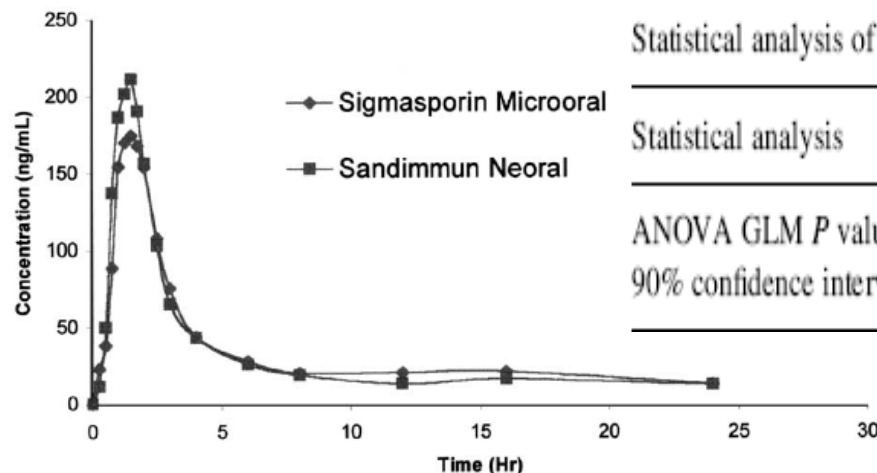
Βιοϊσοδυναμία και θεραπευτική ισοδυναμία του imunofar σε σύγκριση με το σκεύασμα αναφοράς

- Μελέτες βιοϊσοδυναμίας σε υγιείς εθελοντές (νηστεία - σίτηση)
- Μελέτη βιοϊσοδυναμίας σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού
- Μελέτη ανταλαξιμότητας σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση καρδιάς
- Μελέτη ανταλλαξιμότητας και παρακολούθησης για 6 μήνες σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού

Research paper

Comparison of two cyclosporine formulations in healthy Middle Eastern volunteers: bioequivalence of the new Sigmasporin Microoral and Sandimmun Neoral

Naji M. Najib^a, Nasir Idkaidek^a, Ayman Adel^a, B. Mohammed^a, Sahar Al-Masri^a, Isra' Admour^a, S. Mahmood Alam^b, Ruwayda Dham^{b,*}, Qumaruzaman^b



Statistical analysis of log-transformed data

Statistical analysis	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
ANOVA GLM <i>P</i> value	0.0754	0.9424	0.6058
90% confidence interval	80.15–98.91	82.98–110.57%	81.57–124.71%

Fig. 1. Mean plasma concentrations of cyclosporine A after oral administration of two brands to 30 healthy human volunteers.

New cyclosporine microemulsion randomized, cross-over bioequivalence steady-state study in renal transplanted patients

I. SINESCU, H. VASCONCELLOS LOPES*, D. FOSCHI**, L.H. JEN***, C. OLIANI***

Department of Urology & Renal Transplantation - Fundeni Hospital - Bucharest (Romania)

*Department of Infectivology - Faculty of Medicine - Santo André University - Sao Paulo (Brazil)

**Department of Surgery, Institute of Biomedical Sciences "L. Sacco", University of Milano (Italy)

***Medical Department - SIGMA PHARMA - Sao Paulo (Brazil)

□ Τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη 18 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού. Σύγκριση μεταξύ γενοσήμου και πρωτοτύπου.

□ Στόχος:

Ο καθορισμός της βιοϊσοδυναμίας των δύο σκευασμάτων και της δυνατότητας διατήρησης σταθερών επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα.

New cyclosporine microemulsion randomized, cross-over bioequivalence steady-state study in renal transplanted patients

I. SINESCU, H. VASCONCELLOS LOPES*, D. FOSCHI**, L.H. JEN***, C. OLIANI***

Department of Urology & Renal Transplantation - Fundeni Hospital - Bucharest (Romania)

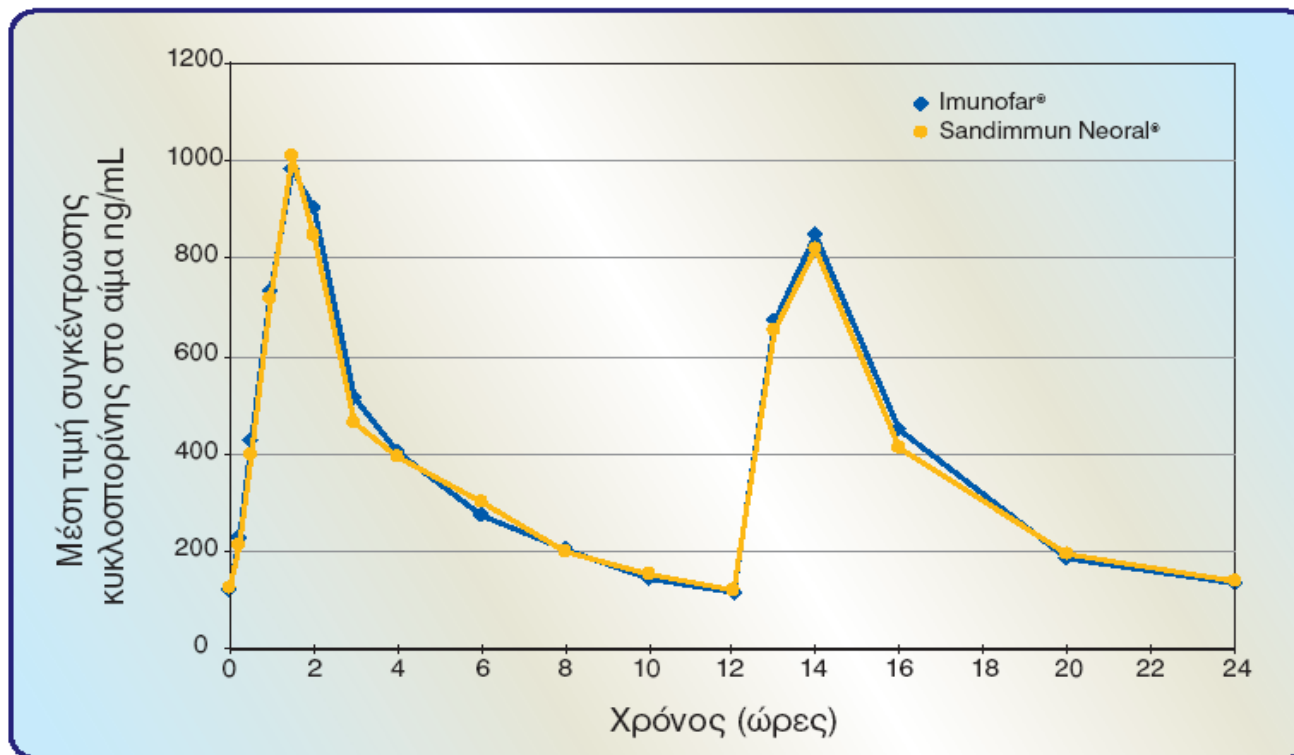
*Department of Infectivology - Faculty of Medicine - Santo André University - Sao Paulo (Brazil)

**Department of Surgery, Institute of Biomedical Sciences "L. Sacco", University of Milano (Italy)

***Medical Department - SIGMA PHARMA - Sao Paulo (Brazil)

Υλικό και Μέθοδοι :

- ☐ Χορήγηση των δύο σκευασμάτων σε 18 ασθενείς που ήδη ελάμβαναν από έτους κυκλοσπορίνη.
- ☐ Διασταυρούμενα διαστήματα χορήγησης των δύο σκευασμάτων ανά 4 εβδομάδες (συνολικά 8 εβδομάδες).



Συμπεράσματα :

- ☐ Τα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν ότι τα δύο σκευάσματα είναι βιοϊσοδύναμα.
- ☐ Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.
- ☐ Δυνατότητα επιλογής αυτών χωρίς σημαντική διαφορά στο αναμενόμενο κλινικό αποτέλεσμα.

Clinical-pharmacokinetic comparison between microemulsion formulations of cyclosporine A in heart transplant patients

Ricardo Manrique^a, Hélio M Magalhães^a, Jarbas Dinhuysen^a, Edileide Correia^a, Marco A da Silva^a, Hui T Lin-Wang^a, Marcos Vasconcellos^a, Juan AC Mejia^b, João D de Souza Neto^b and Eliete Carvalho^a

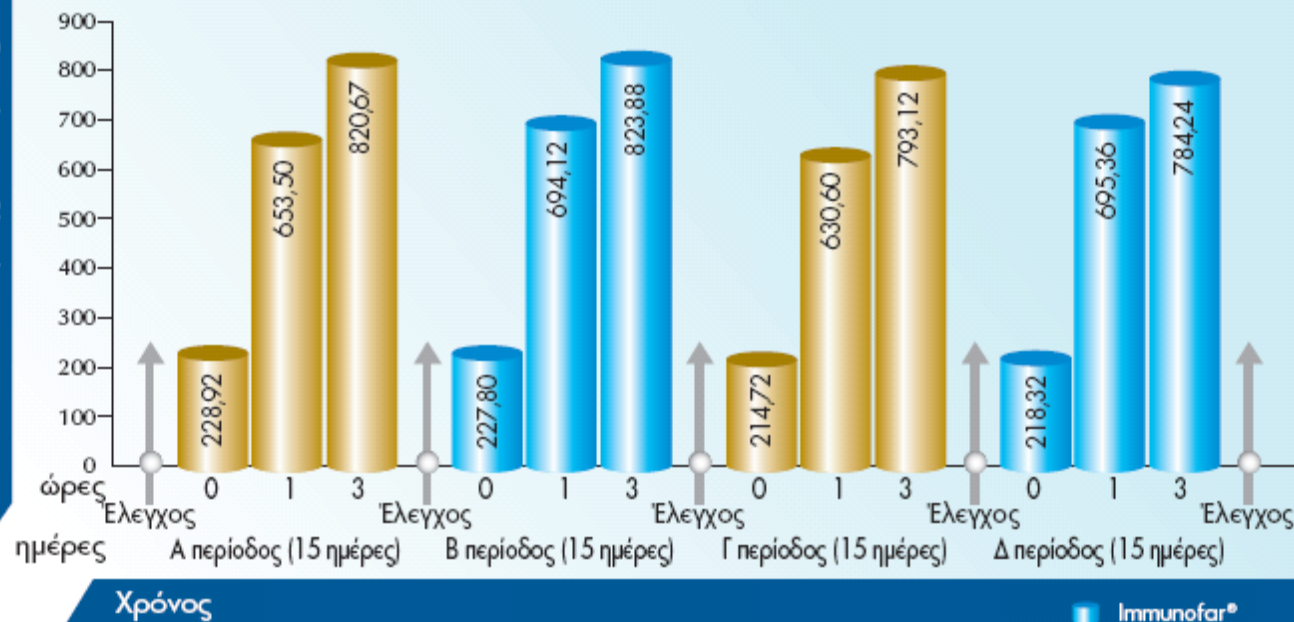
^aInstituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil. ^bHospital de Messejana. Fortaleza, CE, Brasil

❑ Τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διασταυρούμενη ανοικτή μελέτη σε 25 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση καρδιάς (≥ 1 έτος, σταθερή ανοσοκατασταλτική θεραπεία).

❑ Στόχος:

Η αξιολόγηση της θεραπευτικής ισοδυναμίας και η δυνατότητα εναλλαγής των δύο σκευασμάτων.

Μέση τιμή συγκέντρωσης
κυκλοσπορίνης στο αίμα ng/mL



Ελεγχος: Κλινικός και εργαστηριακός τις ημέρες 1, 16, 31, 46, 61.

Τιμές P Student's test

Student's t	0	1	3	
a-b	0,992	0,105	0,233	NS
c-d	0,669	0,438	0,891	NS

Τιμές P Fischer's test

F test	0	1	3	
a-b	0,967	0,875	0,638	NS
c-d	0,723	0,062	0,164	NS

Τιμές P T Test

T Test	0	1	3	
a-d	0,392	0,233	0,108	
c-b	0,264	0,464	0,558	
	NS	NS	NS	

□ Συμπέρασμα:

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν έδειξαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά και επιβεβαιώνουν τη δυνατότητα εναλλαγής

Prescribability of generic microemulsion Cyclosporine A in heart transplant patients

Ricardo MANRIQUE¹, Hélio M. MAGALHÃES¹, Jarbas DINKHUYSEN¹, Edileide CORREIA¹, Hui Tsu LIN-WANG¹, Marcos VASCONCELLOS¹, Eliete CARVALHO¹, Juan A. C. MEJIA², João D de SOUZA NETO²

□ Ανοικτή μελέτη σε 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση καρδιάς

□ Στόχος:

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Imunofar (κυκλοσπορίνη Α)

□ Ο μέσος χρόνος μετεγχειρητικής παρακολούθησης των ασθενών ήταν 320 ημέρες

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Συγκέντρωση Imunofar στο αίμα

Μέση τιμή	303,9 ng/mL
-----------	-------------

Σταθερή απόκλιση	61,7
------------------	------

N° ασθενών = 20

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Βιοχημικές εξετάσεις

Εξέταση	Γλυκόζη αίματος νηστείας	Κρεατινίνη
Μέση τιμή	88,7 mg/dL	1,3 mg/dL
Σταθερή απόκλιση	±9,0	±0,2

N° ασθενών = 20

❑ Συμπεράσματα :

Η κυκλοσπορίνη Α (Imunofar) καταδεικνύει υψηλή αποτελεσματικότητα και εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας και επιβεβαιώνεται η δυνατότητα συνταγογράφησης της.

Six-Month Clinical Outcome of Cyclosporine Microemulsion Formulation (Sigmasporin Microral) in Stable Renal Transplant Patients Previously Maintained on Sandimmun Neoral

J.S. Al Wakeel, F.A.M. Shaheen, M.C. Mathew, H.M. Abou Zeinab, A. Al Alfi, N.M. Tarif, M.S.A. Al Mousawi, T.S. Mahmoud, A.S. Alorrayed, E.A. Fagir, R.S. Dham, and D.S. Shaker

- ❑ Πολυκεντρική, μελέτη σε 75 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού
- ❑ **Στόχος:** Η αξιολόγηση της ασφάλειας από την εναλλαγή σε Imunofar ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και ήταν σταθεροί στο πρωτότυπο
- ❑ **Συμπέρασμα:**
Η παρακολούθηση για 6 μήνες των ασθενών μετά την εναλλαγή έδειξε ότι το Imunofar ήταν αποτελεσματικό στο να διατηρεί σταθερή την νεφρική λειτουργία των μεταμοσχευθέντων με την ίδια ασφάλεια με το σκεύασμα αναφοράς



Transplantation Proceedings, 40, 2252–2257 (2008)

Therapeutic Equivalence and mg:mg Switch Ability of a Generic Cyclosporine Microemulsion Formulation (Sigmasporin Microral) in Stable Renal Transplant Patients Maintained on Sandimmun Neoral

J.S. Al Wakeel, F.A.M. Shaheen, M.C. Mathew, H.M. Abouzeinab, A. Al Alfi, N.M. Tarif, M.S.A. Al Mousawi, T.S. Mahmoud, A.S. Alorrayed, E.A. Fagir, R.S. Dham, and D.S. Shaker

□ Πολυκεντρική, διασταυρούμενη μελέτη σε 42 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού (≥ 6 μήνες, σταθεροποιημένοι με Neoral)

□ **Στόχος:** Η αξιολόγηση της θεραπευτικής ισοδυναμίας μεταξύ των δύο κυκλοσπορινών Α

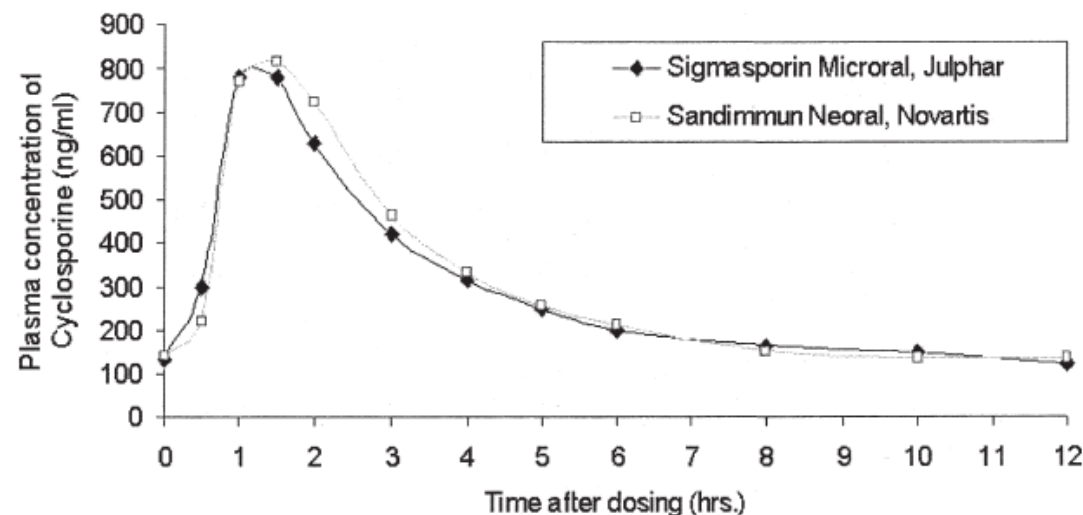


Table 7. Laboratory Safety Profile Presented as Mean $\pm$ SD ($n = 42$)*

Parameter	Reference Product (Sandimmun Neoral)	Test Product (Sigmasporin Microral)
Hbg (g/dL)	12.9 $\pm$ 1.7	12.8 $\pm$ 1.5
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4.3 $\pm$ 0.5	4.4 $\pm$ 0.6
Platelets ($\times 10^9/\text{L}$)	234 $\pm$ 46	228 $\pm$ 54
Creatinine (mg/dL)	1.3 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.3
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	13.0 $\pm$ 5.6	12.8 $\pm$ 5.9
Triglycerides (mmol/L)	1.9 $\pm$ 0.9	1.9 $\pm$ 1.0
T. cholesterol (mmol/L)	5.2 $\pm$ 1.4	5.3 $\pm$ 1.1
Mg (mmol/L)	0.8 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.2
K (mmol/L)	4.3 $\pm$ 0.5	4.2 $\pm$ 0.6

Hbg, hemoglobin; WBC, white blood cells; T. cholesterol, total cholesterol.

*P value > .05 (NS).

Table 5. The 90% Confidence Interval (CI) for Ln-Transformed Pharmacokinetic Parameters

Parameter	Referen	Parameter	90% CI	Accepted 90% CI*	Ratio T/R	P Value
AUC _{ss} (ng/mL * h)		Ln AUC _{ss}	92.56–103.55	80.00–125.00	0.96	.53
C _{min} (ng/mL)		Ln C _{max}	85.73–103.58	80.00–125.00	0.99	.75
C _{max} (ng/mL)		Ln C _{min}	92.25–105.64	80.00–125.00	0.93	.30
T _{max} (h)		Ln C _{average}	92.56–103.55	80.00–125.00	0.94	NS
C _{average} (ng/mL)					0.96	.53
%PTF					0.96	.41
% swing					0.97	.68
MRT					1.03	.08

AUC_{ss}, area under the steady-state curve; C_{max}, maximum concentration; C_{min}, minimum concentration; C_{average}, average concentration.

*As per FDA guidance (Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products—General Considerations, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2003.

me to C_{max}; C_{average}, average

□ To Imunofar απεδείχθη βιοϊσοδύναμο και κλινικά εναλλάξιμο

Συμπεράσματα

- ▶ Για τα περισσότερα φάρμακα η ύπαρξη βιοϊσοδυναμίας εξασφαλίζει την θεραπευτική βιοϊσοδυναμία
- ▶ Για τα φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος και υψηλή μεταβλητότητα, όπως η κυκλοσπορίνη, απαιτείται προσοχή δεδομένου ότι μικρές μεταβολές στα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα πιθανό να προκαλέσουν τοξικές αντιδράσεις
- ▶ Για το γενόσημο σκεύασμα κυκλοσπορίνης που κυκλοφορεί στην Ελλάδα (Imunofar[®]), οι κλινικές μελέτες βιοϊσοδυναμίας, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς δείχνουν την ισοδυναμία και τη δυνατότητα ασφαλούς εναλλαγής με το πρωτότυπο σκεύασμα.

**Ευχαριστώ πολύ
για την προσοχή σας**