FLUOXETINA STADA cápsulas EFG
RESUMEN DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

OBJETIVO

El Estudio de Bioequivalencia de Fluoxetina STADA cápsulas EFG se ha realizado siguiendo las Directrices que la Unión Europea recomienda para demostrar que este genérico es intercambiable con el producto de referencia Prozac®, de Lilly. El estudio completo[1] forma parte de la documentación de Registro evaluada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para conceder la Autorización de Comercialización de Fluoxetina STADA cápsulas EFG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fluoxetina STADA cápsulas EFG es una Especialidad Farmacéutica Genérica autorizada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios el 9 de marzo de 1999, con la categoría de EFG, de acuerdo con la legislación publicada en el B.O.E. nº 315 (Ley 13/1996 de 30 de Diciembre de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social) y la Circular Nº 3/97 de dicho Ministerio.

El estudio de bioequivalencia, se realizó en el Laboratorio Bioanalítico, S.A. Savosa, Lugano (Suiza), siguiendo las directrices que la Unión Europea recomienda para la elaboración de los mismos[2], y las normativas internacionales sobre ensayos clínicos en voluntarios sanos. El estudio se llevó a cabo tras el dictamen favorable del Cantonal Ethical Comité, Bellinzona, Suiza.

Las características del estudio de bioequivalencia son las siguientes:

- Nº de voluntarios sanos: 30 (14 mujeres y 16 varones).
- Tipo de estudio: Dosis única, aleatorizado, cruzado con dos períodos.
- Especialidad de referencia: Prozac® 20 mg cápsulas, (Lilly).
- Especialidad del ensayo: Fluoxetina STADA cápsulas EFG.
- Dosis: Administración oral única.
- Período de blanqueo: 28 días.
- Tiempo de muestreo: 192 horas.
- Nº de muestras por voluntario: 25 muestras por periodo.

RESULTADOS

1. Análisis farmacocinético:

Se realizó en el Departamento de Farmacología del Laboratorio Bioanalítico, S.A. y consistió en la determinación de la biodisponibilidad de fluoxetina. La variable principal del estudio fue el cálculo de los principales parámetros farmacocinéticos que definen la biodisponibilidad en magnitud: AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$, y en velocidad: C_{max} y T_{max}. La determinación de los niveles plasmáticos y el análisis farmacocinético de fluoxetina se realizó utilizándose una metódica analítica validada de HPLC de fase inversa con detección por UV.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos se expresan en la **Tabla 1** como media ± desviación estándar obtenida a partir de los parámetros farmacocinéticos calculados para cada voluntario (n=30). A continuación, en la **Figura 1** se incluye la representación gráfica de los perfiles farmacocinéticos obtenidos a partir de las concentraciones medias en cada uno de los puntos de muestreo de la formulación de referencia (Prozac® 20 mg cápsulas) y la de ensayo (Fluoxetina STADA cápsulas EFG).

Tabla 1.

Fármaco	**$AUC_{0-\infty}$ (ng/ml/h)**	**AUC_{0-t} (ng/ml/h)**	**C_{max} (ng/ml)**	**T_{max} (h)**
Fluoxetina STADA cápsulas EFG	1499±222	1393±186	51,2±8,99	6,6±1,24
Prozac® 20 mg cápsulas	1484±190	1387±180	53,7±7,76	6,1±1,42

En la **Figura 1** se muestran, respectivamente, las curvas de niveles plasmáticos medios obtenidos a partir de la concentración media en cada tiempo de muestreo de fluoxetina de ambas formulaciones, la de referencia (Prozac® 20 mg cápsulas) y la de ensayo (Fluoxetina STADA cápsulas EFG), obtenidas tras la administración de una dosis oral única de 20 mg de fluoxetina.

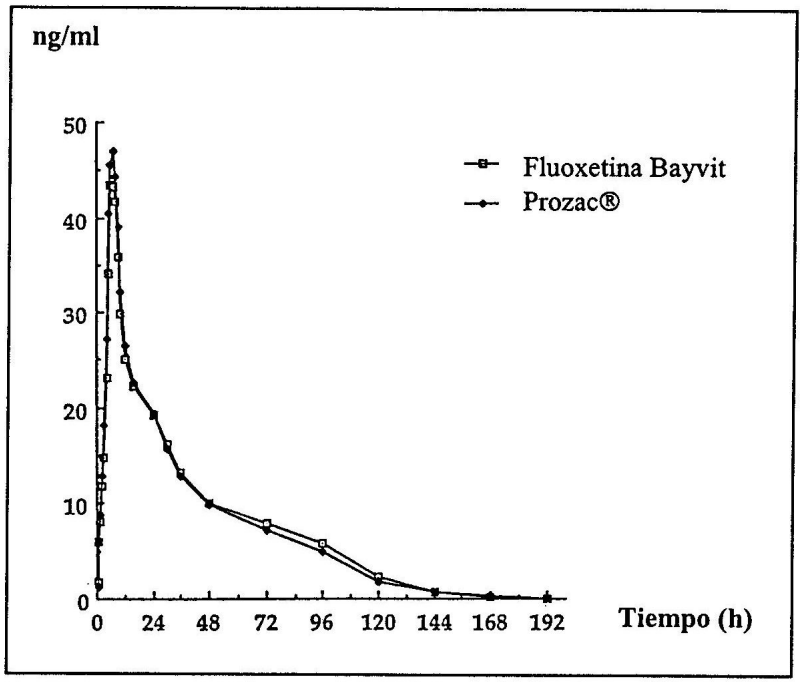

Figura 1 – Concentraciones plasmáticas medias de fluoxetina (n=30) tras la administración de una dosis oral única de 20 mg.

2. Análisis estadístico

El análisis estadístico para la determinación de la bioequivalencia, se ha basado en el análisis de los parámetros farmacocinéticos $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} y C_{max} de fluoxetina, transformados logarítmicamente, mediante análisis de la varianza (ANOVA) aplicando los límites de confianza clásicos del 90%. Para la T_{max}, se llevo a cabo un test no paramétrico de Wilcoxon sobre los datos directos, aplicándose los límites de confianza del 90%. El rango de aceptación, para

demostrar bioequivalencia, del ratio test/referencia de los parámetros farmacocinéticos logotransformados, calculado para un intervalo de confianza del 90%, fue del 80-125% para el Ln(AUC), del 75-133% para el Ln(C_{max}), y del 70-130% para la T_{max} (datos no logotransformados).

Los resultados obtenidos se expresan en la **Tabla 2**:

Tabla 2.

Parámetros	**Intervalo aceptado**	**Intervalo obtenido**
Ln($AUC_{0-\infty}$)	80%-125%	98,84%-102,83%
Ln(AUC_{0-t})	80%-125%	98,76%-102,09%
Ln(C_{max})	75%-133%	88,68%-103,72%
T_{max}	70%-130%	81,6%-101,8%

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio de bioequivalencia de los parámetros farmacocinéticos calculados para fluoxetina para un Intervalo de Confianza del 90%, se encuentran dentro del rango de aceptación establecido para poder concluir la bioequivalencia de ambas formulaciones.

De todo ello se concluye que Fluoxetina STADA cápsulas EFG y Prozac® cápsulas, son medicamentos bioequivalentes e intercambiables y que no se esperan diferencias con respecto a su eficacia y seguridad terapéutica.

---

(1) "Comparative, randomized, two-way, cross-over study of bioequivalence of two formulations of fluoxetine 20 mg capsule". El estudio completo se encuentra en la documentación de Registro.

(2) Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, III/54/89-EN, CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal products. Commision of the European Communities, December, 1991.

Glosario:

AUC: Área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas.
AUC_{0-t}: Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas hasta el último tiempo de extracción disponible para el que se ha determinado la concentración.
$AUC_{0-\infty}$: Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas extrapolada al infinito desde el último tiempo de extracción disponible.
C_{max}: Concentración plasmática máxima.
T_{max}: Tiempo desde la administración del medicamento hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima.
HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución.
ANOVA: Análisis de la Varianza.
UV: Ultravioleta