

Амиодарон - сравнителна бионаличност

К. Кисьова, М. Пенева, Д. Рагков

Клиника по белодробни болести, МИ, Варна

Б. Пандова, Ст. Янев

Институт по физиология, БАН, София

Амиодарон е антиаритмично средство от клас III, предназначен за профилактика и лечение на камерни аритмии и тахикардни надкамерни ритъмни нарушения. Има изразен антиадренергичен и анти-исхемичен ефект.

Цел на изпитването

Изследване на сравнителна бионаличност на продукта Amiodarone, табл. 200 mg, производство на Балканфарма-Троян АД, по отношение на Cordarone, табл. 200 mg, производство на Labaz, Франция, с цел доказване на биоеквивалентността им.

Описание на проучването

Изпитването се проведе като открито, рандомизирано изследване с посменно прилагане на тест и референтния продукт в два периода.

В изследването бяха включени 20 здрави доброволци мъже, на възраст от 19 до 27 години, съгласно критерии за включване/изключване в съответствие с Протокола на изследването.

Препаратите се приложиха в еднократна доза 400 mg (2 таблетки от 200 mg) в условия на гладуване, в съответствие с утвърдена рандомизационна схема, при очистващ период 14 дни.

Изпитването се проведе при спазване принципите на Декларацията от Хелзинки и Добрата клинична практика и в съответствие с действащите в страната регулаторни изисквания.

Определянето на Амиодарон в плазмата се извърши в 17 последователни временни интервала, идентични за двата периода на изследване чрез модифициран HPLC-метод, описан от Mamolo et al. и Manfredi et al.

Фармакокинетичният анализ на основните (C_{max}, T_{max}, AUC₀₋₇₂, AUC_{total}) и допълнителните (K_{el}, t_{1/2}, Cl_{app}, MRT) фармакокинетични показатели се извърши посредством модел-независим подход. Статистическото сравняване на важните за оценка на биоеквивалентността фармакокинетични параметри се извърши с метода на анализ на променливите (ANOVA), който взема пред вид източниците на грешки, дължащи се на доброволците, продуктите, периодите и последователността на прилагането. За отхвърляне на хипотезата за биоеквивалентност се приложи и two one-sided test при ниво на достоверност = 0.05.

В хода на цялото изследване се проследяваше за появата на нежелани лекарствени реакции и други неблагоприятни събития.

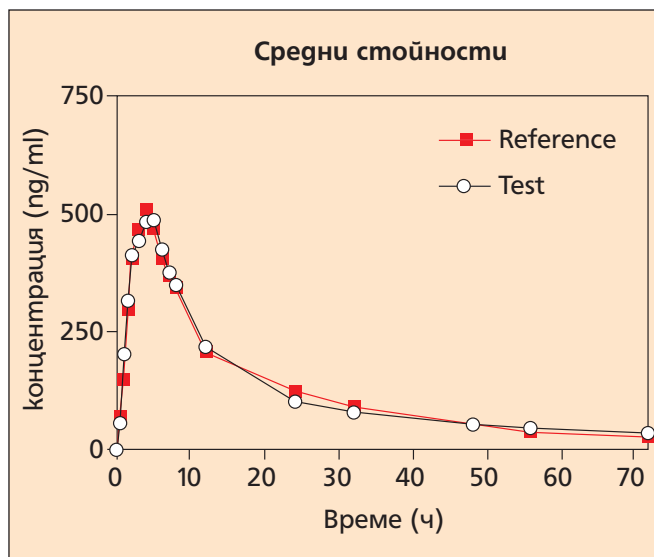
Резултати и обсъждане

Изпитването завършиха успешно 18 от предвидените участници. Двама доброволци отпаднаха от

изследването по лични мотиви. Заклучителните физикални и лабораторни хематологични и биохимични изследвания не показаха отклонения от физиологичните референтни стойности.

Статистическият анализ показва, че по отношение на показателите AUC (0-72) (от 4355 до 14043 h.ng/ml) и C_{max} (от 271 до 961 ng/ml) съществуват значителни интериндивидуални различия. Стойностите за 90% доверителен интервал за AUC (96,4 до 104,1) и C_{max} (85,1 до 104,1) удовлетворяват критериите за биоеквивалентност. Two one-sided test също не отхвърля хипотезата за биоеквивалентност по отношение на тези показатели. Тест - препаратът е биоеквивалентен на референтния продукт и по отношение на времето за достигане на максималната плазматична концентрация T_{max} (4,5 часа). В степенята на резорбция и скоростта на настъпване на биологичното действие (MRT), както и в скоростта на елиминиране на Амиодарон, между двата препарата няма разлика.

На фигура 1 е представена графично динамиката във времето на средните стойности на плазмените концентрации след прием на тест и референтния продукт.



Заклучение

От резултатите при сравняване на AUC, C_{max} и T_{max}, получени при условия, идентични за Amiodarone, табл. 200 mg, Балканфарма-Троян АД, и Cordarone, табл. 200 mg, Labaz, може да се заключи, че по отношение на силата на биологичното действие, степенята на резорбция и скоростта на настъпване на ефекта след перорално приемане, двата продукта са биоеквивалентни.