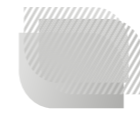




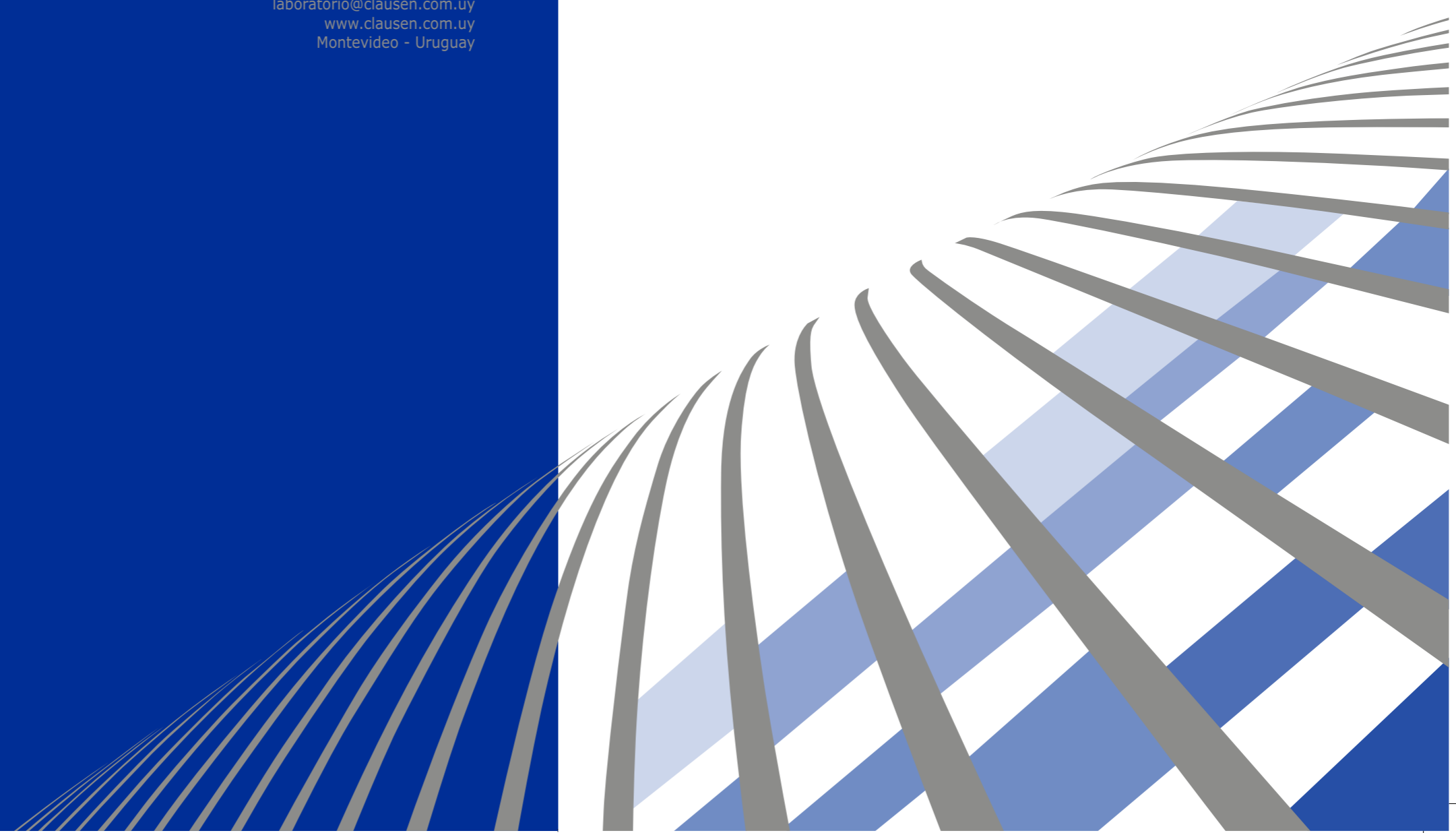
Laboratorios Clausen S.A.  
Bv. Artigas 3896  
Tel: 22090909\* Fax: 22090868 | C.P:11700  
laboratorio@clausen.com.uy  
www.clausen.com.uy  
Montevideo - Uruguay



## BIOCIENCIA CLAUSEN II CLAUSEN BIOSCIENCE II

**Estudio de Bioequivalencia de Suprimun/Micoflavin/Myclausen**  
Comprimidos de 500 mg vs. CellCept comprimidos de 500 mg

***Bioequivalence Study of Suprimun/Micoflavin/Myclausen***  
*Tablets 500 mg vs. CellCept Tablets 500 mg*



# BIOCIENCIA CLAUSEN II

## *CLAUSEN BIOSCIENCE II*

**Estudio de Bioequivalencia de Suprimun/Micoflavin/Myclausen**

Comprimidos de 500 mg vs. CellCept comprimidos de 500 mg

***Bioequivalence Study of Suprimun/Micoflavin/Myclausen***

*Tablets 500 mg vs. CellCept Tablets 500 mg*

**INTRODUCCIÓN:**

El Micofenolato Mofetilo (MMF) es un inmunosupresor y está indicado para la prevención del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, cardíacos o hepáticos.

Luego de su administración, el MMF es hidrolizado para formar el ácido micofenólico (MPA). El MPA es el metabolito activo y un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Debido a que la proliferación de linfocitos T y B es críticamente dependiente de la síntesis de purinas *de novo*, la inhibición de la IMPDH suprime la proliferación de linfocitos T y B.

Luego de la administración oral del MMF (1g) a voluntarios sanos, los niveles más altos de concentración plasmática de MPA ocurren dentro de las 0.8 horas ( $T_{max}$ ). La  $C_{max}$  de MPA es aproximadamente de 24.5 µg/mL, la vida media aparente y el clearance en plasma son de 17.9 horas y 193 mL/min respectivamente. El MPA está altamente unido a la albúmina plasmática (aproximadamente en un 97%) y es metabolizado principalmente por la glucuronil transferasa para formar el glucurónido fenólico del MPA (MPAG), el cual no es farmacológicamente activo. La eliminación del MMF ocurre fundamentalmente a través de la excreción renal (aproximadamente el 93%) y a través de las heces (6%). Alrededor del 87% de la dosis administrada es excretada en la orina como MPAG, por lo que menos de un 1% de la droga es excretado como MPA en la orina.

El MPAG se convierte en MPA a través de la vía de recirculación enterohepática. Este proceso produce picos secundarios del MPA plasmático en el perfil concentración-tiempo, el cual se observa habitualmente entre 6-12 horas post-dosis.

**INTRODUCTION:**

*Mycophenolate Mofetil (MMF) is an immunosuppressant and is indicated in the prevention of organ rejection in patients receiving renal, cardiac or hepatic transplants.*

*After administration, MMF is hydrolyzed to form mycophenolic acid (MPA). MPA is the active metabolite and a potent, selective, uncompetitive and reversible inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH). As the proliferation of T- and B-lymphocytes is critically dependent on the *de novo* synthesis of purines, inhibition of IMPDH suppresses cell proliferation of T- and B-lymphocytes.*

*After oral administration of MMF (1g) to healthy volunteers, maximum plasma concentration levels of MPA occur within 0.8 hour ( $T_{max}$ ). MPA  $C_{max}$  is approximately 24.5 µg/mL, the mean apparent half-life and plasma clearance are 17.9 hours and 193 mL/min, respectively. MPA is highly bound to plasma albumin (approximately 97%) and is metabolized principally by glucuronyl transferase to form the phenolic glucuronide of MPA (MPAG), which is not pharmacologically active. Elimination of MMF occurs primarily through renal excretion (approximately 93%) and through feces (6%). About 87% of the administered dose is excreted in the urine as MPAG, whereas less than 1% of the drug is excreted as MPA in urine.*

*MPAG is converted to MPA via enterohepatic recirculation. This process produces secondary peaks in the plasma MPA concentration-time profile, which are usually observed 6-12 hours post-dose.*

**CRO (Contract Research Organization) que llevó a cabo el estudio:****Biovail Contract Research**

CRO orientada a estudios clínicos de fase temprana y a bioanálisis. Tiene su oficina central en Toronto, Canadá, desde donde conduce estudios de fase I tanto en voluntarios sanos como en pacientes, incluyendo: primera administración en humanos, estudios de biodisponibilidad, estudios de bioequivalencia y estudios de interacción de drogas.

Tiene en su currículum:

- Más de 25 años brindando su servicio a la industria farmacéutica.
- Más de 3.000 estudios clínicos completos.
- Más de 80.000 sujetos sanos en su base de datos.
- Más de 150 evaluaciones de HPLC, LC-MS y LC-MS/MS validadas y disponibles.

Esta aprobada tanto por la autoridad nacional (Canadá) como por FDA y EMA. Recibe inspecciones regulares de FDA. Trabajan más de 300 empleados dentro de su staff. Posee 6 clínicas con una capacidad de más de 200 camas y un laboratorio bioanalítico con tecnología de punta, especializado en el desarrollo y validación de métodos, el análisis de drogas y sus metabolitos en plasma, sangre y orina, tanto en proyectos clínicos como preclínicos.

<http://www.biovail-cro.com>

**CRO (Contract Research Organization) who carried out the study:****Biovail Contract Research**

*CRO focused on early clinical trials and bioanalysis. With headquarters in Toronto, Canada, Biovail Contract Research conducts early phase I clinical trials in healthy adult volunteers and patients, including first-in-man studies, dose-ranging studies, bioavailability studies, bioequivalence studies and drug interaction studies.*

*It has:*

- More than 25 years of service to the biopharmaceutical industry.*
- More than 3.000 clinical studies completed.*
- More than 80.000 healthy volunteers in our subject database.*
- More than 150 validated HPLC, LC-MS and LC-MS/MS assays available.*

*Approved by national health authorities (Canada), FDA and EMA. Receives regular FDA inspections. Has more than 300 staff members, 6 clinics with a more than 200-bed capacity, and, a state-of-the art bioanalytical laboratory specialized in method development and validation, and analysis of drugs and metabolites in plasma, blood and urine from clinical trials and preclinical projects.*

*<http://www.biovail-cro.com>*

**Título del Estudio:** Estudio de Bioequivalencia aleatorizado de cuatro períodos, dos secuencias, replicado cruzado, abierto, a dosis únicas, en condiciones de ayuno, de Micofenolato Mofetilo\* (de Laboratorios Clausen S.A.) comprimidos de 500 mg versus CellCept (de Laboratorios Roche) comprimidos de 500 mg en sujetos sanos de sexo masculino, no fumadores.

\*Suprimun/Micoflavin en Latinoamérica  
Myclausen en la Unión Europea

**Objetivos:** El objetivo del estudio fue determinar y comparar la velocidad y extensión de absorción de Micofenolato Mofetilo y Ácido Micofenólico a partir de una formulación Test de Micofenolato Mofetilo (Suprimun/Micoflavin) comprimidos de 500 mg, versus la formulación de Referencia (CellCept) comprimidos de 500 mg, en condiciones de ayuno.

**Diseño:** Se trata de un estudio aleatorizado, de 4 períodos, 2 secuencias, replicado cruzado, abierto, a dosis única, en condiciones de ayuno.

**Población:** 44 voluntarios sanos, de sexo masculino, no fumadores, dentro de los 18 a 55 años de edad.

**Tratamientos:** Cada sujeto recibió en cada uno de los 4 periodos, una formulación de 500 mg, de acuerdo a un esquema de aleatorización; recibiendo un total de 2 comprimidos de cada formulación en forma alternada.

**Study Title:** *A Four-Period, Two-Sequence, Replicate Crossover, Open-Label, Single-Dose, Fasting, Bioequivalence Study of Mycophenolate Mofetil\* 500 mg Tablets (Laboratorios Clausen S.A.) versus CellCept 500 mg Tablets (Roche) in Normal, Healthy, Non-Smoking Male Subjects.*

*\*Suprimun/Micoflavin in Latinamerica  
Myclausen in the European Union*

**Objectives:** *The objective of this study was to determine and compare the rate and extent of absorption of Mycophenolate Mofetil and Mycophenolic Acid from a Test formulation of Mycophenolate Mofetil (Suprimun/Micoflavin) 500 mg Tablets versus the Reference (CellCept) 500 mg Tablets under fasting conditions.*

**Study Design:** *4-periods, 2-sequences, randomized, replicate crossover, open-label, single-dose, fasting, bioequivalence study.*

**Subjects:** *44 Normal, healthy, non-smoking male subjects between the ages of 18 and 55 years.*

**Treatment:** *In each of the 4 periods, each subject received one formulation of 500 mg, according to a randomization scheme; receiving a total of 2 tablets from each formulation.*

**Duración de tratamiento:** El estudio consistió de 4 períodos de 4 días cada uno, separados por una semana de wash-out entre cada uno. Los sujetos quedaron internados desde el día antes a la administración, hasta la extracción de las 24.00 hs de cada período. Luego se les requirió que volvieran para las subsiguientes extracciones.

**Períodos del estudio:**

Período I: 29 de Abril de 2009  
Período II: 6 de Mayo de 2009  
Período III: 13 de Mayo de 2009  
Período IV: 20 de Mayo de 2009

**Tiempo de extracciones:** Durante cada período del estudio, se extrajeron un total de 21 muestras de sangre de cada sujeto, en los siguientes tiempos: 0.00 (pre-administración), y a los 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 50 minutos, 1.00, 1.20, 1.40, 2.00, 2.30, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00, 18.00, 24.00, 36.00, y 48.00 horas post-administración.

**Criterios de evaluación:** Los análisis farmacocinéticos fueron realizados en 42 sujetos evaluables, 39 de los cuales completaron los 4 períodos del estudio y 3 sujetos para los cuales hubo suficientes datos para permitir un análisis significativo. La evaluación de la seguridad fue llevada a cabo en todos los sujetos que recibieron al menos una dosis durante el curso del estudio.

**Treatment duration:** The study consisted in 4 periods of 4 days each, separated by one week of wash-out between each other. Subjects remained hospitalized from the day before the first administration until the 24 hour extraction, for every period. Then they were requested to return for subsequent extractions.

**Treatment Periods:**

Period I: April 29, 2009  
Period II: May 6, 2009  
Period III: May 13, 2009  
Period IV: May 20, 2009

**Blood Draw Timepoints:** During each study period, 21 blood samples were collected from each subject at the following timepoints: 0.00 (pre-dose), and at 10 minutes, 15 minutes, 20 minutes, 30 minutes, 40 minutes, 50 minutes, 1.00, 1.20, 1.40, 2.00, 2.30, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00, 18.00, 24.00, 36.00, and 48.00 hours post-dose.

**Criteria for Evaluation:** The pharmacokinetic analysis was performed on 42 evaluable subjects, 39 of whom completed the 4 study periods, and 3 subjects for whom there were sufficient data to allow a meaningful analysis. The safety assessment was performed on all subjects who received at least 1 dose during the course of the study.

**Farmacocinética:** Los siguientes parámetros farmacocinéticos,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , y  $K_{el}$ , fueron calculados mediante métodos no compartimentales estándares para Micofenolato Mofetilo y su metabolito, el Ácido Micofenólico.

**Seguridad:** La incidencia de los eventos adversos fue tabulada por tratamiento y número de sujeto.

**Métodos estadísticos:** Utilizando procedimientos Mixtos en el Sistema de Análisis Estadístico (SAS), el análisis de la varianza (ANOVA) fue ejecutado en los parámetros logarítmicamente transformados  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ , y  $C_{max}$  y en los parámetros no transformados  $t_{1/2}$ ,  $K_{el}$ , y  $T_{max}$ , al nivel de significancia de 0.05. El coeficiente de variación intrasujeto (CV) entre las formulaciones Test y Referencia fue calculado utilizando el error residual de ANOVA. El cociente de las medias geométricas Test/Referencia y el intervalo de confianza del 90% (IC 90%) fueron calculados basados en la diferencia del Cuadrado Mínimo de las Medias de los parámetros logarítmicamente transformados  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ , y  $C_{max}$ .

**Procedimiento bioanalítico:** Las concentraciones plasmáticas de Micofenolato Mofetilo y de Ácido Micofenólico fueron analizadas utilizando un método analítico validado, utilizando HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

**Pharmacokinetic:** The following pharmacokinetic parameters for Mycophenolate Mofetil and its metabolite Mycophenolic Acid were calculated by standard non-compartmental methods:  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , and  $K_{el}$ .

**Safety:** The incidences of all adverse events were tabulated by treatment and subject number.

**Statistical Methods:** Using Mixed procedures in Statistical Analysis System (SAS), analysis of variance (ANOVA) was performed on *ln*-transformed parameters  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ , and  $C_{max}$  and on untransformed parameters  $t_{1/2}$ ,  $K_{el}$ , and  $T_{max}$  at the significance level of 0.05. The intra-subject coefficient of variation (CV) within Test and Reference formulations was calculated using ANOVA residual error. The ratio of geometric means and the 90% geometric confidence interval (90% C.I.) were calculated based on the difference in the Least Squares Means of the *ln* transformed  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ , and  $C_{max}$  between the Test and Reference formulations.

**Bio-analytic Procedure:** Plasmatic concentrations of Mycophenolate Mofetil and Mycophenolic Acid were analyzed using a validated analytic method, utilizing HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

**Número de sujetos (planeado y analizado):** Hubo un total de 44 sujetos que recibieron la medicación en el Período I, 39 de los cuales completaron el estudio. Un sujeto se retiró debido a un evento adverso (gripe), 1 fue descartado debido a que el Investigador Principal concluyó que era por su bien (niveles de hemoglobina fuera del rango de aceptabilidad), 1 fue descartado debido a razones administrativas (screening de nicotina positivo antes de comenzar el período IV), y 2 sujetos se retiraron debido a razones personales.

Los análisis farmacocinéticos y estadísticos se llevaron a cabo en los 42 sujetos evaluables, 39 de los cuales completaron el estudio, y 3 sujetos para los cuales hubo datos suficientes para realizar un análisis significativo.

**Resumen de los resultados de seguridad:** Diecinueve sujetos experimentaron un total de 35 eventos adversos durante el estudio. Los eventos más frecuentes están expresados en fracciones, relativas al número total de eventos adversos experimentados luego de cada tratamiento. Luego de la administración de CellCept comprimidos de 500 mg, el evento adverso más frecuente fue cefalea (3/6). Luego de la administración de Suprimun/Micoflavin comprimidos de 500 mg, los eventos adversos más frecuentes consistieron en: mareos (2/17) y cefaleas (2/17). Durante el examen de fin de estudio, los eventos adversos más frecuentes detectados fueron: aumento de los niveles de creatinina (2/11) y de los niveles de urea (2/11). Ningún evento adverso fue reportado más de una vez luego del examen post estudio (1 evento adverso en total). Diecinueve eventos adversos fueron determinados como posiblemente relacionados a la droga. Todos los sujetos que experimentaron algún evento adverso, se recuperaron completamente. No se reportaron eventos adversos serios (SAE).

**Number of Subjects (planned and analyzed):** There were 44 subjects dosed in Period I, 39 of whom completed the study. One subject withdrew because of an adverse event (flu), 1 subject was dismissed because the Principal Investigator concluded it was in his best interests (hemoglobin level outside of the acceptable range), 1 subject was dismissed because of administrative reasons (positive nicotine screen at Period IV check-in) and 2 subjects withdrew for personal reasons.

Pharmacokinetic and statistical analyses were performed on the 42 evaluable subjects, 39 of whom completed the study, and 3 subjects for whom there were sufficient data to allow for a meaningful analysis.

**Summary of Safety Results:** Nineteen subjects experienced a total of 35 adverse events during the study. The most frequent adverse events are expressed as fractions relative to the total number of adverse events experienced after each treatment. After treatment with CellCept 500 mg Tablets, the most frequent adverse event was headache (3/6). After treatment with Suprimun/Micoflavin 500 mg Tablets, the most frequent adverse events were the following: dizziness (2/17) and headache (2/17). At the end of study examination, the most frequent adverse events were the following: blood creatinine increase (2/11) and blood urea increase (2/11). No adverse event was reported more than once after the post-study examination (1 adverse event total). Nineteen adverse events were "possibly" related to the study drug. All subjects who experienced adverse events during this study recovered completely. No serious adverse events (SAEs) were reported.



**TABLA I - TABLE I**

**PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PARA ÁCIDO MICOFENÓLICO**  
**PHARMACOKINETIC PARAMETERS FOR MYCOPHENOLIC ACID**

Parámetros farmacocinéticos Pharmacokinetic Parameters	CellCept comprimidos / tablets 500 mg (A)		Suprimun/Micoflavin comprimidos / tablets 500 mg (B)	
	Primera administración First Administration n=42	Segunda administración Second Administration n=41	Primera administración First Administration n=42	Segunda administración Second Administration n=40
	AUC <sub>0-t</sub> (µg•hr/mL)	26.83 (32.36) 27.97 ± 9.05	27.12 (27.12) 28.15 ± 7.63	27.10 (25.85) 27.98 ± 7.23
AUC <sub>0-inf</sub> (µg•hr/mL)	31.65 (30.69) 32.81 ± 10.07 ■	31.72 (27.15) 33.03 ± 8.97 ▲	32.27 (23.64) 33.04 ± 7.81 ●	31.67 (27.15) 32.71 ± 8.88 *
C <sub>max</sub> (µg/mL)	12.85 (51.35) 14.88 ± 7.64	14.38 (45.65) 16.28 ± 7.43	14.30 (37.75) 15.49 ± 5.85	13.23 (39.33) 14.64 ± 5.76
T <sub>max</sub> (hr)*	0.53 (0.25 – 6.00)	0.52 (0.25 – 2.50)	0.51 (0.25 – 2.00)	0.67 (0.25 – 2.50)
t <sub>1/2</sub> (hr)	12.90 ± 4.81 ■	13.99 ± 5.88 ▲	13.32 ± 3.31 ●	13.26 ± 3.77 *
K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	6.11E-02 ± 2.37E-02 ■	8.19E-02 ± 1.45E-01 ▲	5.52E-02 ± 1.37E-02 ●	5.77E-02 ± 2.17E-02 *

(Media Geométrica (%CV) - Media Aritmética ± SD)  
 (Geometric Mean (%CV) - Arithmetic Mean ± SD)

\*mediana - media (min - max)  
 ■ n = 30  
 ● n = 28  
 ▲ n = 29  
 \* n = 25

**TABLA II - TABLE II**

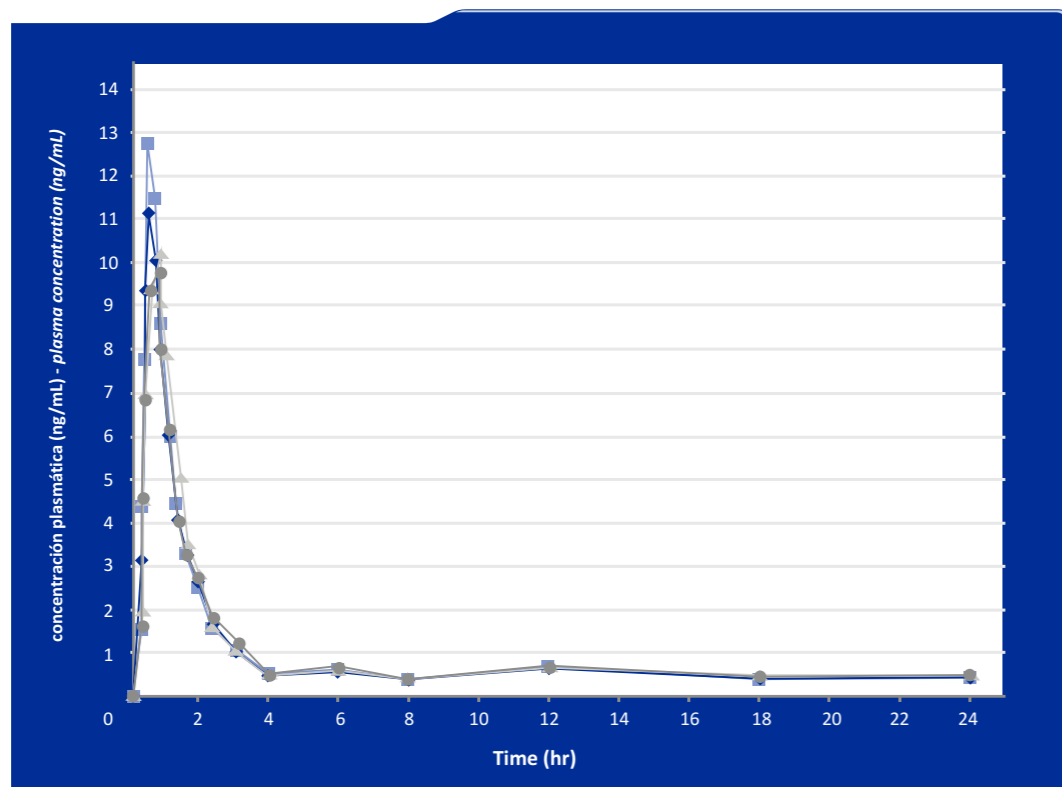
**EVALUACIÓN DE BIODISPONIBILIDAD PARA ÁCIDO MICOFENÓLICO**  
**RELATIVE BIOAVAILABILITY ASSESSMENT FOR MYCOPHENOLIC ACID**

Parámetros Parameters	C.I. 90%	Razón de medidas Ratio of Means	CV Intra - Sujeto CV Intra - Subject	
			Tratamiento A Treatment A	Tratamiento B Treatment B
AUC <sub>0-t</sub>	95.74% - 102.64%	99.13%	16.17%	9.43%
AUC <sub>0-inf</sub>	98.41% - 111.83%	104.91%	13.11%	7.51%
C <sub>max</sub>	91.93% - 111.05%	101.04%	41.42%	30.87%

Tratamiento A: CellCept 500 mg comprimidos (Referencia)  
 Tratamiento B: Suprimun/Micoflavin 500 mg comprimidos (Test)  
 Treatment A: CellCept 500 mg Tablets (Reference)  
 Treatment B: Suprimun/Micoflavin 500 mg Tablets (Test)

### GRÁFICA I - GRAPH I

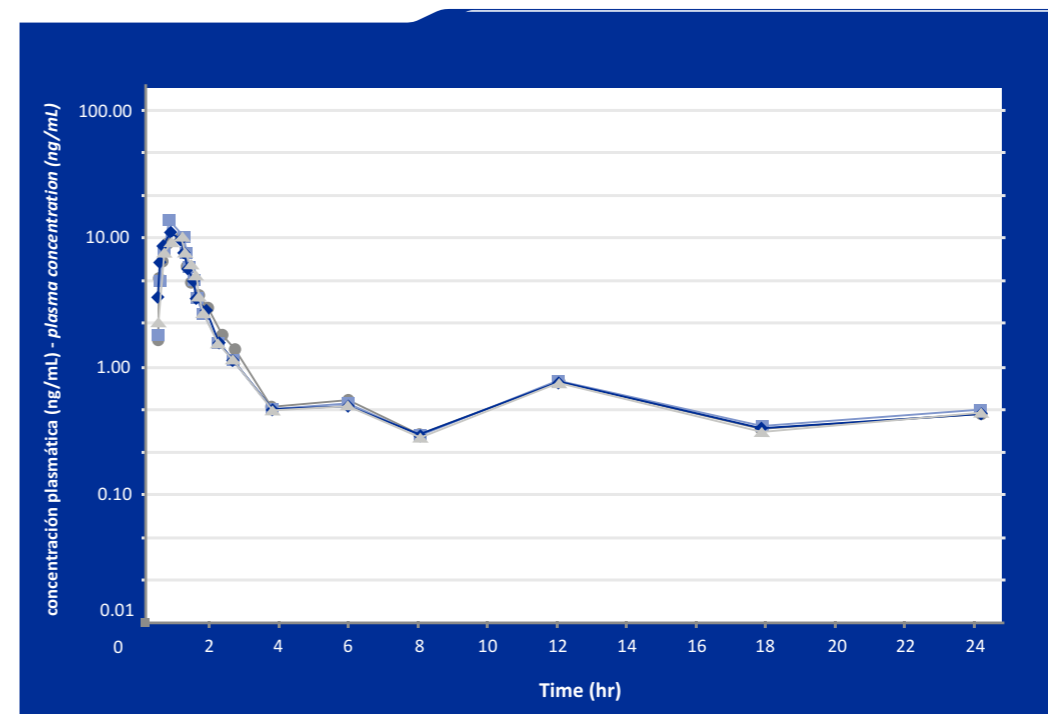
CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA PROMEDIO DE ÁCIDO MICOFENÓLICO VERSUS TIEMPO EN ESCALA LINEAL  
 MEAN PLASMA MYCOPHENOLIC ACID CONCENTRATION VERSUS TIME, LINEAR SCALE



- Tratamiento A: 1 CellCept 500 mg comprimidos (Dosis = 500 mg) (primera administración)  
*Treatment A: 1 CellCept 500 mg Tablet (Treatment dose= 500 mg) (first administration)*
- ◆—◆ Tratamiento B: 1 Suprimun/Micoflavin 500 mg comprimidos (Dosis = 500 mg) (primera administración)  
*Treatment B: 1 Suprimun/Micoflavin 500 mg Tablet (Treatment dose= 500 mg) (first administration)*
- Tratamiento A: 1 CellCept 500 mg comprimidos (Dosis = 500 mg) (segunda administración)  
*Treatment A: 1 CellCept 500 mg tablet (Treatment dose= 500 mg) (second administration)*
- ▲—▲ Tratamiento B: 1 Suprimun/Micoflavin 500 mg comprimidos (Dosis = 500 mg) (segunda administración)  
*Treatment B: 1 Suprimun/Micoflavin 500 mg Tablet (Treatment dose= 500 mg) (second administration)*

### GRÁFICA II - GRAPH II

CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA PROMEDIO DE ÁCIDO MICOFENÓLICO VERSUS TIEMPO EN ESCALA SEMI-LOGARÍTMICA  
 MEAN PLASMA MYCOPHENOLIC ACID CONCENTRATION VERSUS TIME, SEMI-LOG SCALE



- Tratamiento A: 1 CellCept 500 mg comprimidos (Dosis = 500 mg) (primera administración)  
*Treatment A: 1 CellCept 500 mg Tablet (Treatment dose= 500 mg) (first administration)*
- ◆—◆ Tratamiento B: 1 Suprimun/Micoflavin 500 mg comprimidos (Dosis = 500 mg) (primera administración)  
*Treatment B: 1 Suprimun/Micoflavin 500 mg Tablet (Treatment dose= 500 mg) (first administration)*
- Tratamiento A: 1 CellCept 500 mg comprimidos (Dosis = 500 mg) (segunda administración)  
*Treatment A: 1 CellCept 500 mg tablet (Treatment dose= 500 mg) (second administration)*
- ▲—▲ Tratamiento B: 1 Suprimun/Micoflavin 500 mg comprimidos (Dosis = 500 mg) (segunda administración)  
*Treatment B: 1 Suprimun/Micoflavin 500 mg Tablet (Treatment dose= 500 mg) (second administration)*

**CONCLUSIONES:**

El objetivo del estudio fue determinar y comparar la velocidad y extensión de absorción de Micofenolato Mofetilo y Ácido Micofenólico a partir de una formulación Test de Micofenolato Mofetilo Suprimun/Micoflavin comprimidos de 500 mg, versus la formulación de Referencia CellCept comprimidos de 500 mg, en condiciones de ayuno.

Debido a que la farmacocinética del Micofenolato Mofetilo es difícil de caracterizar debido a su extenso metabolismo pre-sistémico, se investiga también la farmacocinética de su metabolito activo, el Ácido Micofenólico. De esta manera, se evaluó la bioequivalencia comparando el pico y la totalidad de la exposición al Ácido Micofenólico entre los dos tratamientos, utilizando los parámetros  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ , y  $C_{max}$ .

**Los resultados estadísticos indican que el cociente de las medias geométricas y el intervalo de confianza del 90% para  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ , y  $C_{max}$  del Ácido Micofenólico del producto Test y Referencia, caen dentro del rango aceptado de 80.00% - 125.00%.**

**Por lo tanto, podemos afirmar que la formulación de Micofenolato Mofetilo Test (Suprimun/Micoflavin) comprimidos de 500 mg, y la Referencia (CellCept) comprimidos de 500 mg son bioequivalentes a dosis única y en condiciones de ayuno.**

En líneas generales, hubo una buena tolerancia al Micofenolato Mofetilo Suprimun/Micoflavin comprimidos de 500 mg, administrado en dosis única en ayuno.

**CONCLUSION:**

*The objective of this study was to determine and compare the rate and extent of absorption of Mycophenolate Mofetil and Mycophenolic Acid from a Test formulation of Mycophenolate Mofetil Suprimun/Micoflavin 500 mg Tablets versus the Reference CellCept 500 mg Tablets, under single-dose, fasting conditions.*

*As the pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil are known to be difficult to characterize due to extensive pre-systemic metabolism, the pharmacokinetics of the active metabolite Mycophenolic Acid, were also evaluated. Bioequivalence was assessed by comparing the peak and total systemic exposure of the metabolite, mycophenolic acid, between the two treatments, using  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ , and  $C_{max}$ .*

***The statistical results indicated that the Test/Reference geometric mean ratios and the 90% confidence intervals for  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ , and  $C_{max}$  of mycophenolic acid fell within the 80.00% - 125.00% range.***

***Therefore, we can state that the Test formulation of Mycophenolate Mofetil (Suprimun/Micoflavin) 500 mg Tablets, and the Reference formulation (CellCept) 500 mg Tablets are bioequivalent, under single-dose fasting conditions.***

*Overall, Suprimun/Micoflavin 500 mg Tablets were well tolerated as a single-dose of 500 mg, administered under fasting conditions.*

— |

— |

