

# BIOEQUIVALENCIA DE UN ROCIADOR NASAL DE PROPIONATO DE FLUTICASONA GENÉRICO Y EL PRODUCTO COMERCIAL

Vikki Brandi<sup>1,a</sup>, Edmundo G. Stahl<sup>2,b</sup>

## RESUMEN

**Objetivo.** Comparar la bioequivalencia de tres formulas farmacéuticas nasales de propionato de fluticasona administrados con un rociador nasal. **Materiales y métodos.** Ensayo clínico aleatorizado, abierto, de dosis única, cruzado a tres brazos en 60 voluntarios sanos de ambos sexos entre 18 y 55 años de edad. El tratamiento consistió en una dosis nasal única (800 mcg) de rociador nasal de propionato de fluticasona (RNF), Flonase<sup>®</sup>, y Flixonase<sup>®</sup> en cinco visitas: una visita de selección, tres visitas de administración del medicamento y una de evaluación final. Se obtuvo muestras de sangre a intervalos apropiados para análisis farmacocinético. El parámetro primario para determinar la bioequivalencia de las fórmulas farmacéuticas estudiadas fue el área bajo la curva de concentración-tiempo ( $AUC_{0-t}$ ). Como parámetro secundario se consideró la concentración máxima de la droga ( $C_{max}$ ). RNF se comparó separadamente a Flonase<sup>®</sup> y Flixonase<sup>®</sup>. **Resultados.** Se demostró bioequivalencia entre RNF y Flonase<sup>®</sup> (n=55) utilizando la transformación logarítmica invertida de  $AUC_{0-t}$  (relación RNF a Flonase<sup>®</sup> = 1,021; IC90%, 0,88 a 1,19), y  $C_{max}$  (relación = 0,995; IC90%, 0,92 a 1,07). Ambas medidas se encuentran dentro del rango aceptable de bioequivalencia (0,80 a 1,25). También se demostró la bioequivalencia entre RNF y Flixonase<sup>®</sup> (n=54) para  $AUC_{0-t}$  (relación = 0,949; IC 90% 0,81 a 1,10) y  $C_{max}$  (relación = 0,939, IC90%, 0,87 a 1,02). Se encontró que los tres tratamientos presentaron relativamente pocos efectos adversos. **Conclusiones.** RNF a una dosis de 800 mcg es bioequivalente tanto a Flonase<sup>®</sup> como Flixonase<sup>®</sup> administradas a voluntarios sanos. El perfil de seguridad de RNF es consistente con los de Flonase<sup>®</sup> y Flixonase<sup>®</sup>.

**Palabras clave:** Rinitis alérgica perenne; Medicamentos genéricos; Farmacocinética; Equivalencia terapéutica (fuente: DeCS BIREME).

## BIOEQUIVALENCE OF GENERIC AND BRANDED FLUTICASONONE PROPIONATE NASAL SPRAY

### ABSTRACT

**Objective:** Comparison of the bioequivalence of three pharmaceutical formulations of fluticasone propionate nasal administered with a nasal spray (FANS). **Materials and Methods:** A randomized, open-label, single-dose, three-way crossover study in 60 healthy volunteers of both sexes between 18 and 55 years old. Subjects received a single intranasal dose (800 mcg) of FANS, Flonase<sup>®</sup>, and Flixonase<sup>®</sup> in 5 visits: screening, 3 dosing visits, and end of study. Forty-eight hours to 7 days were allowed between dosing visits. Blood was drawn for pharmacokinetics analysis at appropriate intervals. The primary pharmacokinetic parameter for determination of bioequivalence of the formulations was the area under the plasma concentration-time curve ( $AUC_{0-t}$ ). Secondary parameters included the maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ). FANS was compared to Flonase<sup>®</sup> and to Flixonase<sup>®</sup> separately. **Results:** Bioequivalence between FANS and Flonase<sup>®</sup> (n=55) was demonstrated by the inverse log transformed  $AUC_{0-t}$  (ratio FANS to Flonase<sup>®</sup> = 1.021; 90%CI, 0.88 to 1.19), and  $C_{max}$  (ratio = 0.995; 90% CI, 0.92 to 1.07), which are within the acceptable range of 0.80 to 1.25. Bioequivalence between FANS and Flixonase<sup>®</sup> (n=54) was also demonstrated for  $AUC_{0-t}$  (ratio = 0.949; 90%CI 0.81 to 1.10) and  $C_{max}$  (ratio = 0.939, 90% CI, 0.87 to 1.02). Active treatments were well tolerated and there were relatively few adverse events. **Conclusions:** A single dose of FANS 800 mcg is pharmacokinetically bioequivalent to both Flonase<sup>®</sup> and Flixonase<sup>®</sup> when administered to healthy subjects. The safety profile of FANS was consistent with that noted for Flonase<sup>®</sup> and Flixonase<sup>®</sup>.

**Key words:** Rhinitis, allergic, perennial; Fluticasone; Drugs, generic; Pharmacokinetic; Therapeutic equivalency (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

En el año 2002 la venta de productos bajo receta médica en EEUU fue de aproximadamente 192 mil millones de dólares, de los cuales 10% eran de productos genéricos<sup>(1)</sup>. Ese mismo año, se reportó que alrededor de 47% de

las recetas médicas fueron de productos genéricos. La demanda por productos de bajo precio está en aumento en el mundo y se espera que continúe creciendo a medida que las patentes de los medicamentos de marca expiren

<sup>1</sup> Kendle International Inc. Miami, USA.

<sup>2</sup> LatAmScience, LLC. Virginia Gardens, Florida, USA.

<sup>a</sup> Physician assistant, doctora en ciencias de la salud; <sup>b</sup> Médico internista.

Recibido: 03-11-09 Aprobado: 23-12-09

(1). Tanto personas individuales como muchos gobiernos y otras organizaciones de salud, están creando esta demanda de productos genéricos.

El propionato de fluticasona nasal es un corticoide local que ha demostrado seguridad y eficacia para el manejo de rinitis alérgica (2-6), fue comercializado por primera vez en el Reino Unido en 1992 y está aprobado en por lo menos 60 países para el tratamiento de rinitis alérgica, incluyendo los EEUU. En EEUU, la agencia reguladora (*U. S. Food and Drug Administration - FDA*), aprobó *Flonase Nasal Spray* en octubre de 1994 para el tratamiento de rinitis alérgica. La dosis máxima aprobada en la mayoría de los países es de 200 mcg (50 mcg por aplicación) para personas de por lo menos cuatro años de edad. La dosis recomendada en adultos es 200 mcg una vez al día o 100 mcg dos veces al día, pero como terapia de mantenimiento la dosis se puede bajar la dosis a 100 mcg una vez al día. *Flixonase Nasal Spray* es un nombre de marca del propionato de fluticasona rociador nasal aprobado y comercializado en la mayoría de países excepto EEUU y Canadá donde se denomina *Flonase Nasal Spray*. La patente del ingrediente farmacológico activo, propionato de fluticasona, venció en mayo de 2004 (FDA en *Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*).

El objetivo de este estudio fue investigar la bioequivalencia de tres formulas farmacéuticas de fluticasona rociador nasal en voluntarios sanos: una versión genérica del rociador nasal de propionato de fluticasona (RNF) y compararla con dos fórmulas farmacéuticas disponibles del producto original, Flonase y Flixonase.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo aleatorizado, abierto, cruzado a tres brazos para comparar el perfil farmacocinético y de seguridad después de una dosis única de una fórmula farmacéutica nueva de rociador nasal de propionato de fluticasona (RNF) con el producto original (Flonase® y Flixonase®) en voluntarios sanos.

### MEDICAMENTOS DE ESTUDIO

Se administró a cada sujeto una dosis única (800 mcg) de RNF (IVAX Research, Inc., Miami, Florida, EEUU, lote RD-01093-01, vencimiento octubre 2003), Flonase® (GlaxoSmithKline - GSK, EEUU, lote #1F728, vencimiento agosto 2003), y Flixonase® (GSK, Reino Unido, lote Z63, vencimiento julio 2003) en tres visitas

al centro médico, separadas entre 48 horas a siete días. Los tres productos contenían una suspensión acuosa de propionato de fluticasona equivalente a 0,05% peso/peso (*weight/weight*), 0,02% peso/peso alcohol feniletílico y 0,02% peso/peso de cloruro de benzalconio. Los tres productos proporcionan 50 mcg por rociada.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Este ensayo fue realizado en una unidad de fase 1 (CEDRA *Clinical Research*, Austin, Texas, EEUU) entre el 1 de julio y el 2 de agosto de 2002. Fueron incluidos sujetos de ambos sexos entre 18 a 55 años de edad, con un índice de masa corporal (IMC) entre 19 y 30 kg/m<sup>2</sup>, no fumadores y que no hayan utilizado productos de tabaco por  $\geq 6$  meses. Los sujetos debían de estar en buen estado de salud demostrado por la historia clínica, el electrocardiograma y las pruebas de laboratorio.

Las mujeres en edad fértil (no lactantes ni embarazadas) tuvieron que mostrar una prueba de embarazo en orina negativa, usando  $\beta$ -gonadotropina coriónica humana además de no presentar posibilidades de embarazo ( $\geq 2$  años posmenopáusica, quirúrgicamente estéril o debían usar un método anticonceptivo aceptable durante toda la duración del estudio).

Todos los participantes debían demostrar una técnica satisfactoria en el uso del aplicador nasal, y estar dispuestos a discontinuar o parar cualquier medicamento que se encontrasen usando. Así mismo, era necesario que el paciente dé su consentimiento libre e informado por escrito, que declare estar dispuesto a ir a todas las visitas requeridas así como cumplir con todos los procedimientos del estudio.

Fueron excluidos sujetos con evidencia o historia de una enfermedad no controlada. Sujetos con evidencia o historia de asma y procesos nasales, incluyendo rinitis estacional perenne o no alérgica, rinitis infecciosa o rinitis medicamentosa. También fueron excluidos aquellos con historia de cirugía nasal, pólipos nasales presentes o cualquier anomalía anatómica de las vías nasales, como la desviación del *septum*, que pueda causar una obstrucción de  $\geq 50\%$ , así como aquellos con historia de infección viral o bacteriana (infecciones del tracto respiratorio alto o bajo, sinusitis, otitis media, enfermedad febril y varicela) en los 30 días anteriores a la visita de selección. Sujetos con antecedentes de abuso alcohólico o de drogas, en los últimos 12 meses. Sujetos con reacción de hipersensibilidad o determinada idiosincrasia a cualquiera de las fórmulas farmacéuticas de propionato de fluticasona o sus excipientes o sujetos que donaron sangre en los 30 días anteriores a la visita de selección.

## PROCEDIMENTOS

Cada participante realizó cinco visitas: visita de selección, visitas de dosificación 1, 2 y 3, y visita final. Hubo un máximo de 14 días entre la visita de selección y la visita de dosificación 1. Durante la visita de dosificación 1 los sujetos recibieron una dosis única de la droga de estudio, de acuerdo con un esquema de aleatorización. La secuencia de tratamiento para cada sujeto fue asignado de acuerdo con un código de aleatorización generado por computadora, que fue elaborado por el Departamento de Biometría de IVAX Research Inc. (Miami, FL). Los códigos de aleatorización fueron incluidos en el manual del propio ensayo clínico, siendo asignados en orden ascendente.

Todos los sujetos incluidos fueron examinados en cada visita (presión arterial y frecuencia cardiaca) en forma seriada, antes y después de la administración del medicamento. También se realizó un electrocardiograma y se preguntó sobre el uso de medicamentos concomitantes y la presencia de efectos adversos, clasificados según la definición de la FDA (grado de intensidad y seriedad). Se tomaron pruebas de laboratorio basales y al final del estudio (hematología, química sanguínea y análisis de orina). También en cada visita, se observó cómo el sujeto aplicaba la técnica de aplicación nasal del producto.

Durante las siguientes dos visitas (visitas de dosificación 2 y 3) los sujetos fueron cruzados para recibir los otros tratamientos. Se permitió un mínimo de 48 horas y un máximo de siete días entre estas visitas. La última visita (visita final) se llevó a cabo entre 4 a 10 días después de la visita de dosificación 3.

Si un sujeto descontinuaba el tratamiento o salía del estudio por cualquier razón, se debía llevar a cabo todas las pruebas de la visita final. Cualquier sujeto retirado por un efecto adverso o anomalía en las pruebas de laboratorio, recibió el manejo médico apropiado y fue seguido hasta la resolución del evento en forma satisfactoria. Se registró la fecha y razón del retiro del sujeto del estudio. No se reemplazó ningún sujeto separado.

Se obtuvo 6 mL de sangre en un tubo con EDTA en los siguientes puntos: 15 minutos antes de dosificar, 10, 20, 30 y 45 minutos y 1, 1:15, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 18 y 24 horas después de la dosis. Para la toma de estas muestras los voluntarios participantes estuvieron internados en la unidad por 24 horas.

Para este estudio se desarrolló y validó un ensayo basado en cromatografía líquida y espectrometría de

masas (LC/MS/MS) para determinar las concentraciones de fluticasona en plasma humano, utilizando un procedimiento de extracción de fase sólida, cromatografía líquida a presión alta (HPLC) seguido de ionización química a presión atmosférica y espectrometría de masas. Todo este proceso y el procesamiento de las muestras del estudio fueron realizados por el laboratorio XenoBiotic Laboratories, Inc. Fue determinado el límite inferior de cuantificación para el propionato de fluticasona con este método en 3 pg/mL. La evaluación de efecto de arrastre o *carry over* demostró que no había efecto significativo.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de *IntegReview Ethical Review Board* (Austin, Texas) y fueron seguidas todas las normas vigentes del FDA.

## ANÁLISIS DE DATOS

El parámetro primario para determinar la bioequivalencia de las fórmulas farmacéuticas estudiadas fue el área bajo la curva de la concentración plasmática frente a tiempo ( $AUC_{0-t}$ ). El criterio de bioequivalencia fue si la relación de los valores del parámetro primario de los dos tratamientos a comparar estaría contenida dentro del rango aceptable de 0,80 a 1,25 con un intervalo de confianza de 90%<sup>(7,8)</sup>. Se computó el  $AUC_{0-t}$  desde el tiempo cero ( $T_0$ ) a la última concentración plasmática detectable ( $C_L$ ) utilizando la regla trapezoidal lineal. La concentración plasmática máxima observada ( $C_{max}$ ) se consideró como un parámetro secundario, así como el tiempo de máxima concentración ( $T_{max}$ ). Aquellos niveles que estaban por debajo del límite de cuantificación (3 pg/mL) en puntos anteriores al último nivel detectable se reportaron como "debajo del nivel de cuantificación" [*below level of quantification - BLQ*]. A todos los BLQ se les asignó el valor 0 pg/mL para el análisis estadístico.

## RESULTADOS

### FARMACOCINÉTICA

Se evaluó 80 sujetos sanos para ingreso al estudio, 60 cumplieron todos los requisitos y fueron asignados aleatoriamente a las secuencias de tratamiento y recibieron al menos una dosis de medicamento. El flujo de administración de los tratamientos se muestra en la Figura 1, un total de 53 sujetos (88,3%; 53/60) recibieron las secuencias de tratamiento completas; 56 sujetos recibieron RNF, 58 recibieron Flonase® y 57 recibieron Flixonase®.

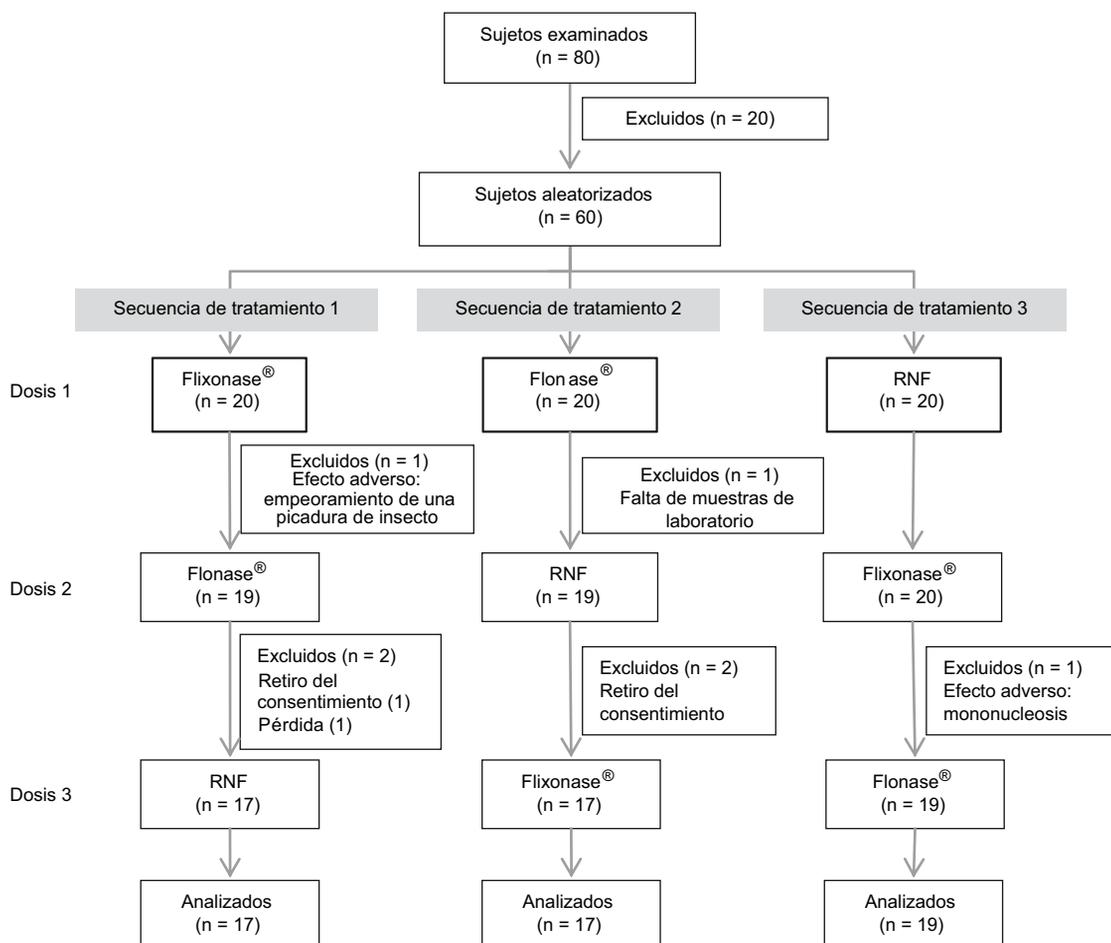


Figura 1. Flujo de pacientes y causas de exclusión de los sujetos incluidos en el ensayo.

Las características demográficas no mostraron diferencias significativas relevantes entre las tres secuencias de tratamiento según se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de base de los sujetos incluidos en el estudio.

	Flonase/ RNF/ Flixonase (n = 20)	RNF/ Flixonase/ Flonase (n = 20)	Flixonase/ Flonase/ RNF (n = 20)
Edad en años, media (±DE)	27,5 (8,0)	27,3 (8,6)	29,1 (10,0)
Sexo, n (%)			
Masculino	8 (40)	12 (60)	11 (55)
Femenino	12 (60)	8 (40)	9 (45)
Raza, n (%)			
Blanca	11 (55)	15 (75)	12 (60)
Negra	4 (20)	0	0
Asiática	1 (5)	0	2 (10)
Latino	4 (20)	5 (25)	5 (25)
Otra	0	0	1 (5)
IMC, kg/m <sup>2</sup> , media (±DS)	24 (2,5)	25 (3,0)	24 (2,6)

DE: Desviación estándar.

Se demostró la bioequivalencia entre RNF y Flonase® con una relación de 1,021 y un IC 90% de 0,88 a 1,19 derivado del análisis de la inversa de la transformación logarítmica de AUC<sub>0-t</sub>. Este resultado también estuvo apoyado por C<sub>max</sub>, donde la relación fue de 0,995 y el IC 90% fue de 0,92 a 1,07. Ambos resultados están contenidos dentro del intervalo aceptable de 0,80 a 1,25 (Tabla 2). También se demostró la bioequivalencia de RNF y Flixonase® con una relación del parámetro primario (AUC<sub>0-t</sub>) de 0,949 y un rango de IC90% de 0,81 a 1,10; y para C<sub>max</sub> una relación de 0,939 con un IC90% de 0,87 a 1,02.

Tabla 2. Bioequivalencia de los parámetros farmacocinéticos.

Parámetros	RNF / Flonase® (n = 55)		RNF / Flixonase® (n = 54)	
	Relación	IC 90%	Relación	IC 90%
AUC <sub>0-t</sub> (pg/mL.h)	1,021	0,88 a 1,19	0,949	0,81 a 1,10
C <sub>max</sub> (pg/mL)	0,995	0,92 a 1,07	0,939	0,87 a 1,02

**Tabla 3.** Resumen de los parámetros farmacocinéticos.

	RNF* (n = 55)	Flonase®* (n = 55)	Flixonase®† (n = 54)
Media de los mínimos cuadrados (LSM)			
AUC <sub>0-t</sub> (pg/mL.h)	82,79	81,09	87,09
C <sub>max</sub> (pg/mL)	16,28	16,36	17,57
T <sub>max</sub> (hrs)	1,18	1,01	1,15
Mediana			
AUC <sub>0-t</sub> (pg/mL.h)	83,44	86,18	88,66
C <sub>max</sub> (pg/mL)	16,30	16,50	18,15
T <sub>max</sub> (hrs)	0,85	0,75	0,81
Media			
AUC <sub>0-t</sub> (pg/mL.h)	101,93	104,01	109,32
C <sub>max</sub> (pg/mL)	17,33	17,50	18,43
T <sub>max</sub> (hrs)	1,19	1,02	1,17

\*Sujetos que recibieron RNF y Flonase®.

† Sujetos que recibieron RNF y Flixonase®.

Los perfiles farmacocinéticos del RNF, Flonase® y Flixonase® son comparables, no se encontró diferencias clínicas ni estadísticas relevantes entre los tres medicamentos con respecto a C<sub>max</sub> y T<sub>max</sub> (Tabla 3).

**SEGURIDAD**

El perfil de seguridad de RNF fue similar al de Flonase® y Flixonase®. No se observó diferencias clínicas importantes entre los tres tratamientos. La incidencia de efectos adversos fue baja y comparable entre los tres medicamentos (Tabla 4). No se presentaron efectos adversos serios, tampoco se encontró cambios clínicamente importantes en lo que se refiere a signos vitales, examen físico y examen nasal, ni hallazgos electrocardiográficos.

Los tratamientos fueron bien tolerados y se observó pocos efectos adversos, tal como se muestra en la

**Tabla 4.** Frecuencia absoluta (n) y relativa (%) de la presencia de efectos adversos (EA).

	RNF (n=56)	Flonase® (n=58)	Flixonase® (n=57)
Sujetos con ≥1 EA	6 (10,7%)	13 (22,4%)	13 (22,8%)
Número total de EA reportado	12	20	22
Sujetos con EA que se les atribuye razonablemente al tratamiento	3 (5,4%)	3 (5,2%)	4 (7,0%)
Sujetos con EA serios	1 (1,8%)	1 (1,7%)	1 (1,8%)
Sujetos discontinuados por EA	0	0	2 (3,5%)
Sujetos con EA serio (EAS)	0	0	0

**Tabla 5.** Frecuencia absoluta (n) y relativa (%) de efectos adversos.

	RNF (n = 56)	Flonase (n = 58)	Flixonase (n = 57)
Cefalea, n (%)	2 (3,6)	4 (6,9)	4 (7,0)
Nausea, n (%)	1 (1,8)	0	4 (7,0)
Faringitis, n (%)	0	2 (3,4)	1 (1,8)
Anemia, n (%)	0	2 (3,4)	0
Mareo, n (%)	0	2 (3,4)	0
Aumento de tos, n (%)	0	2 (3,4)	0

Tabla 5. Los efectos locales fueron los característicos de la aplicación de corticoesteroides locales (faringitis, sensación de quemazón nasal y epistaxis) ocurrieron con incidencia baja y fueron similares entre los tres tratamientos.

**DISCUSIÓN**

La rinitis alérgica es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo. En EEUU afecta a una de cada cinco personas (9), en 1996 se reportaron 25,7 millones de casos de ‘fiebre del heno’ o rinitis alérgica sin asma (10). También en EEUU, el costo estimado del tratamiento de rinitis alérgica fue de 6 mil millones de dólares (11), en tanto que dos encuestas importantes conducidas en el país, el *Burden of Rhinitis Survey 2004* y *Allergies in America Survey 2006*, documentaron la alta prevalencia e importante carga económica de la rinitis alérgica (12,13). Ambas encuestas mostraron una fuerte relación entre rinitis alérgica y otros estados clínicos asociados como son depresión, migraña y asma, lo que demostró que la rinitis alérgica no es un estado trivial sino una enfermedad significativa desde el punto de vista médico y económico.

Los corticoesteroides nasales son el tratamiento más eficaz actualmente disponible para la rinitis alérgica y se han establecido como la terapia de primera línea para esta enfermedad que hoy se sabe es un proceso inflamatorio (14). El propionato de fluticasona es un corticoesteroide sintético indicado para el tratamiento de rinitis alérgica en niños y adultos, cuya eficacia y seguridad ha sido demostrada en estudios bien controlados (15).

La absorción sistémica del propionato de fluticasona es mínima. Su biodisponibilidad se estima en 1,8% luego de la administración de 800 mcg de Flonase® (16). En un estudio la concentración plasmática se encontró debajo del límite de cuantificación (50 pg/mL) del ensayo analítico utilizado después de una dosis de 200 mcg de Flonase® (16). Sólo la mitad de los sujetos mostraron niveles plasmáticos detectables con medidas <100 pg/mL de

fluticasona luego de 5,5 días de tratamiento con Flonase® 200mcg dos veces al día <sup>(16)</sup>. Razón por la cual nuestro estudio se realizó utilizando 800 mcg de propionato de fluticasona con un nuevo método analítico.

Es muy importante mantener los precios de los medicamentos al alcance de la población. Los medicamentos genéricos cumplen una función crucial en ese campo. Una entidad no partidaria del gobierno de EEUU (*The US Congressional Budget Office*) calculó un ahorro para el país de entre 8 y 10 mil millones de dólares al sustituir los productos de marca con productos genéricos en 1994 <sup>(17)</sup>.

Nuestro estudio demostró claramente la bioequivalencia de RNF con Flonase® y con Flixonase®. El intervalo de confianza al 90% de la relación del producto genérico al de marca (Flonase® o Flixonase®) estuvo en ambos casos dentro de los límites aceptados de 0,80 y 1,25 para el parámetro primario (AUC<sub>0-t</sub>).

El perfil de seguridad de los tres tratamientos estuvo dentro de lo esperado para una población sana. Los tratamientos fueron bien tolerados y con baja frecuencia de efectos adversos. El perfil de seguridad de RNF demostró gran similitud con los de Flonase® y Flixonase®. No se observó diferencias clínicas importantes en ninguno de los parámetros de seguridad evaluados. No se presentó efectos adversos serios, ni cambios importantes de los signos vitales, exámenes clínicos, ni electrocardiográficos.

En conclusión, este estudio demostró la bioequivalencia farmacocinética de una dosis única de propionato de fluticasona nasal administrada a voluntarios sanos como un producto genérico (RNF), Flonase® y Flixonase®. Tanto el perfil de seguridad como el de farmacocinética de RNF son equivalentes al Flonase® y Flixonase®.

#### Fuente de financiamiento

Ivax Corporation, actualmente Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shargel L, Kanfer I. Introduction to generic product development. En: Shargel L, Kanfer I, editors. *Generic product development. Solid oral dosage forms*. New York, Marcel Dekker, Inc. 2005. p. 1-16.
2. Trangsrud AJ, Whitaker AL, Small RE. *Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis*. *Pharmacotherapy*. 2002; 22(11): 1458-67.
3. Mygind N, Andersson M. *Topical glucocorticosteroids in rhinitis: clinical aspects*. *Acta Otolaryngol*. 2006; 126(10): 1022-29.
4. Herman H. *Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost*. *Am J Rhinol*. 2007; 21(1): 70-79.
5. Vaidyamathan S, Barnes M, Lipworth BJ. *Comparative safety and efficacy of 2 formulations of fluticasone aqueous nasal spray in persistent allergic rhinitis*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 102(1): 76-83.
6. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Prillaman BA, Stauffer JL, Philpot E, et al. *Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control*. *Chest*. 2005; 128(4): 1910-20.
7. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for industry, bioavailability and bioequivalence, studies for orally administered drug products - General considerations*. Maryland: FDA; 2003.
8. Advisory Committee for Pharmaceutical Science Meeting. Report from the Orally Inhaled and Nasal Drug Products Subcommittee. Maryland: FDA; 2001. p. 24-91.
9. Lundback B. *Epidemiology of rhinitis and asthma*. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28 (Suppl 2): 3-10.
10. Schoenwetter W. *Allergic rhinitis: epidemiology and natural history*. *Allergy Asthma Proc*. 2000; 21(1): 1-6.
11. Dykewicz M, Fineman S, Skoner D, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. *Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma, and Immunology*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81(5 pt2): 478-518.
12. Schatz M. *A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA*. *Allergy*. 2007; 62 (Suppl 85): 9-16.
13. HealthSTAR Communications Inc. *Allergies in America: a landmark survey of nasal allergy sufferers. Executive summary*. New York: Schulman, Ronca & Bucuvalas Inc; 2006.
14. Mygind D. *Glucocorticosteroids and rhinitis*. *Allergy*. 1993; 48(7): 476-90.
15. Bryson H, Faulds D. *Intranasal fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in allergic rhinitis*. *Drugs*. 1992; 43(5): 760-75.
16. McDowall JE, Mackie AE, Bye A, Vetresca GP. *Very low systemic exposure to intranasal fluticasone propionate J Allergy Clin Immunol*. 1995; 95 (Pt 2):194. [abstract]
17. The Congress of the United States, Congressional Budget Office. *How increased competition from generic drugs has affected prices and returns in the pharmaceutical industry*. Washington DC: Congressional Budget Office; 1998.

**Correspondencia:** Edmundo G. Stahl, MD.  
 Dirección: LatAmScience, LLC; 6405 NW 36th Street, Suite #216. Virginia Gardens, FL (US) 33166-6973.  
 Teléfono: +1 (305) 871-0701  
 Correo electrónico: egstahl@latamscience.com