

Bioequivalencia de dosis única,

de dos comprimidos de Acetato de Clormadinona 2 mg + Etinilestradiol 0,03 mg de Laboratorios León Farma (Test), y Belara® de Laboratorios Grünenthal t1/2, (Referencia).

Bioequivalence of single dose, of two tablets of 2 mg chlormadinone acetate + 0.03 mg ethinyl estradiol León Farma Laboratories (Test) and the Belara® Grünenthal Laboratories (Reference).

Vasile Parasca,¹ Tamara Staris,¹

¹ Hospital Clínico del Ministerio de Sanidad de la República de Moldavia

Chisinau, República de Moldavia. *Comercializado en Venezuela bajo la marca Caricel®

Recibido: 20/10/2013

Aceptado: 21/11/2013

Resumen

Objetivo: El propósito del estudio fue analizar la bioequivalencia de acetato de clormadinona 2 mg + etinilestradiol 0,03 mg producto de Laboratorios León Farma después de la administración de dos comprimidos de 2 mg+0,03 mg como una sola dosis por vía oral para alcanzar niveles detectables de etinilestradiol en comparación con una dosis igual del producto de referencia, siendo administradas las dosis en todos los casos a voluntarias sanas en ayunas.

Métodos: Estudio de bioequivalencia de dos períodos, dos secuencias, intercambio, y bloques aleatorios. Las voluntarias se retuvieron en el hospital durante 24 horas después de la administración del fármaco. Luego continuaron asistiendo al centro experimental después del intervalo de tiempo programado para la toma de las últimas muestras. La administración de los fármacos se limitó a una única dosis por vía oral de dos comprimidos de clormadinona 2 mg + etinilestradiol de 0,03 mg. Se recogieron muestras de sangre antes de la administración del fármaco (0,0) y a 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,25; 1,5; 1,75; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 16,0; 24,0; 36,0; 48,0; 72,0; 96,0; 120,0; 144,0 y 168,0 horas después de dicha administración en cada caso.

Período de eliminación: 30 días.

Método analítico: HPLC-MS/MS.

Parámetros farmacocinéticos relevantes: AUC_{0-t} ; C_{max} ; $AUC_{0-\infty}$; T_{max} ; $AUC_{\%extra}$; $t_{1/2}$; MRT; Kel.

Resultados: Las medias y sus intervalos de confianza para la C_{max} y el AUC_{0-24} y $AUC_{0-\infty}$ se mantuvieron en los rangos aceptados para la demostración de bioequivalencia.

Conclusiones: Ambos productos son bioequivalentes y por lo tanto intercambiables.

Palabras claves: Clormadinona, etinilestradiol, bioequivalencia, farmacocinética.

Summary

Objective: The purpose of the study was to assess the bioequivalence of chlormadinone acetate 2 mg + ethinyl estradiol 0,03 mg León Farma laboratories following administration of two tablets of 2 mg + 0.03 mg as a single oral dose two tablets of the product under test to reach levels detectable ethinyl estradiol compared with an equal dose of the reference product, the dose being administered in all cases to healthy volunteers under fasting conditions.

Methods: Bioequivalence study of two periods, two sequences, exchange, and random blocks. The volunteers were retained in the hospital for 24 hours after drug administration. Then they continued the study attending the center after the programmed time interval for making the last samples. The drug administration was limited to a single oral dose of two tablets chlormadinone 2 mg + 0,03 mg ethinylestradiol blood samples were collected before drug administration (0.0) and 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 16.0, 24.0, 36.0, 48.0, 72.0, 96.0, 120, 144.0 and 168.0 hours after dosing in each case.

Elimination Period: 30 days.

Analytical Method: HPLC-MS/MS.

Relevant pharmacokinetic parameters: AUC_{0-t} , C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, T_{max} , $AUC_{\%extra}$, $t_{1/2}$, MRT, Kel.

Results: Mean and confidence intervals for C_{max} and AUC_{0-24} and $AUC_{0-\infty}$ were maintained in the ranges accepted for demonstrating bioequivalence.

Conclusions: Both products are bioequivalent and therefore interchangeable.

Keywords: Chlormadinone, ethinylestradiol, bioequivalence, pharmacokinetics.

Existen dos formas posibles de demostrar que la eficacia y la seguridad de un es similar a otro: demostrando su bioequivalencia por la comparación de su biodisponibilidad relativa o demostrando su equivalencia terapéutica. La segunda opción necesita un número relativamente elevado de pacientes y un período largo de administración de la preparación bajo prueba y de la de referencia. Al tener en cuenta que cualquier ensayo terapéutico trae consigo el riesgo potencial de tratar a algunos pacientes con un producto inefectivo o incluso peligroso. Un ensayo de bioequivalencia basado en la biodisponibilidad relativa es por lo tanto la mejor alternativa.

En este ensayo, el producto de REFERENCIA es uno ya autorizado y disponible en el mercado bajo el nombre de comprimidos BELARA® (acetato de clormadinona 2 mg + etinilestradiol 0,03 mg) de Laboratorios Grünenthal de Alemania; el cual al recibir su autorización de comercialización había demostrado su eficacia y seguridad mediante ensayos clínicos. Por lo tanto, este fármaco ha podido servir como referencia y como base de comparación del producto bajo PRUEBA (comprimido de acetato de clormadinona 2 mg + etinilestradiol 0,03 mg de Laboratorios León Farma de España).

Se efectuó este ensayo con el propósito de investigar si existían diferencias entre el producto prueba y el producto de referencia en cuanto a la velocidad y la cantidad de absorción de ACETATO DE CLORMADINONA y de ETINILESTRADIOL cuando se tomaban dichos productos en ayunas en voluntarias sanas.

El riesgo de que ocurriera una reacción adversa bajo las condiciones de estudio presentadas era bajo.

Se puede concluir por ende, que no existió ningún riesgo inaceptablemente alto para las voluntarias participantes en el presente estudio en el que una única dosis de dos o tabletas de ACETATO DE CLORMADINONA 2 mg + ETINILESTRADIOL 0,03 mg durante cada período.

Objetivo: El propósito del estudio fue analizar la bioequivalencia de acetato de clormadinona 2 mg + etinilestradiol 0,03 mg después de la administración de dos comprimidos como una sola dosis por vía oral (dos comprimidos del producto bajo prueba para alcanzar niveles detectables de etinilestradiol) en comparación con una dosis igual del producto de referencia, siendo administradas las dosis en todos los casos a voluntarias sanas en ayunas.

El análisis de bioequivalencia se basó en los niveles en plasma sanguínea o de ACETATO DE CLORMADINONA y de ETINILESTRADIOL.

El protocolo del ensayo fue aprobado por el Comité Nacional de Ética Institucional para los Ensayos Clínicos, el Comité de Ética del Hospital Clínico del Ministerio de Sanidad de la República de Moldavia y de la Agencia Médica.

El estudio se realizó en conformidad con la Declaración de Helsinki (1.964 y enmiendas subsiguientes), con ICH-GCP (1.996), con el reglamento de la CEE sobre la experimentación

con humanos (N° 91/507/EEC) y con el directivo 2001/20/EC del Parlamento Europeo y del Consejo del 4 de abril de 2.001 sobre la aproximación de las leyes, reglamentos y provisiones administrativas de los estados miembros con relación a la buena práctica clínica en la realización de ensayos clínicos de productos medicinales para el uso humano.

Métodos: Se realizó un estudio de bioequivalencia de dos períodos, dos secuencias, de intercambio, y en bloques aleatorios.

Se ingresaron 28 Voluntarias sanas con edades comprendidas entre 18 y 45 años y cuyo índice de masa corporal estuviese dentro de 19 hasta 27,5.

Dentro de los diez días anteriores a su entrada en el ensayo, cada voluntaria fue sometida a una observación médica de control que incluyó: Datos demográficos (edad, sexo, raza, índice de masa corporal); historial médico; examen físico completo; examen ginecológico; ECG. Exámenes de laboratorio: hematología, plaquetas, tiempos de protrombina y protrombina parcial (PT y PTT); química clínica: ácido úrico, nitrógeno total, glucosa, creatinina, bilirrubina total, AST (SGOT), ALT (SGPT), fosfatasa alcalina, gama-GT, colesterol total, triglicéridos, LDH; Análisis de orina; Pruebas de hepatitis B, hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana; Prueba de embarazo.

Las voluntarias se retuvieron en el hospital durante 24 horas después de la administración del fármaco. Luego continuaron el estudio asistiendo al centro experimental después del intervalo de tiempo programado para la toma de las últimas muestras.

La administración de los fármacos se limitó a una única dosis por vía oral de dos comprimidos o tabletas de clormadinona 2 mg + etinilestradiol 0,03 mg durante el período del estudio. En el estudio se ingresaron exclusivamente voluntarias sanas y adultas, y para minimizar aún más el riesgo de reacciones adversas no se permitió que participara nadie que estuviese recibiendo tratamiento médico alguno, no se aceptaron voluntarias que presentaron un resultado positivo en una prueba de embarazo o que estaban amamantando.

El investigador comprobó el buen estado de salud de cada voluntaria antes del inicio del estudio y a la salida de la clínica.

Horario de toma de muestras: Se recogieron muestras de sangre antes de la administración del fármaco (0,0) y a 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,25; 1,5; 1,75; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 16,0; 24,0; 36,0; 48,0; 72,0; 96,0; 120,0; 144,0 y 168,0 horas después de dicha administración en cada caso.

Período de eliminación (lavado): 30 días.

Método analítico: Determinación de acetato de clormadinona y de etinilestradiol por HPLC-MS.

Parámetros farmacocinéticos relevantes: AUC_{0-t} , C_{max} , AUC_{0-inf} , T_{max} , $AUC_{%-extra}$, $t_{1/2}$, MRT , Kel .

Se determinó que un mínimo de 24 personas completasen el estudio y fuesen susceptibles de evaluación para el análisis

farmacocinético. Se reclutaron 28 personas; completaron el estudio 28 y fueron analizadas 27.

Producto de referencia: Tabletas BELARA® de 2 mg/0,03 mg de Laboratorios Grünenthal, Alemania—Lote N° 424L01. Fecha de caducidad: 11-2.010. Administración: por vía oral, dos tabletas de 2 mg/0,03 mg con 240 ml de agua levemente carbonatada.

Producto test: Comprimidos de acetato de clormadinona 2 mg + etinilestradiol 0,03 mg de Laboratorios León Farma, S.A. Administración: vía oral, dos comprimidos de 2 mg/0,03 mg con 240 ml de agua levemente carbonatada.

Duración del tratamiento: Un día por período, dos periodos.

Criterios de evaluación: Farmacocinética de acetato de clormadinona y de etinilestradiol - Cmax, AUC_{0-t} (criterios primarios); Tmax, AUC_{0-inf} (criterios secundarios); AUC_{%-extra}, MRT, t1/2 y Kel (criterios adicionales).

Métodos estadísticos: Para cada compuesto activo (acetato de clormadinona y etinilestradiol) se emplearon los siguientes

procedimientos: Cmax, AUC_{0-inf} y AUC_{0-t}, ANOVA (análisis de varianza) después de una transformación logarítmica (modelo: tratamientos, secuencias, sujetos por secuencia, y períodos de administración), con intervalos de confianza clásicos de 90% para los ratios de la media de la población y una prueba doble paramétrica unilateral de Schuirmann para la hipótesis nula de la bioequivalencia.

Tmax, la prueba de los rangos de Wilcoxon.

t1/2, MRT y Kel, prueba ANOVA.

Se establecieron estadísticas descriptivas para todos los parámetros farmacocinéticos: media aritmética, media armónica, media geométrica, SEM, desviación típica, mediana, gama. Parámetros clínicos de laboratorio y signos vitales en la primera observación en contraste con la de seguimiento, prueba ANOVA.

Signos vitales antes de la administración de la dosis, estadísticas descriptivas (media, desviación típica, gama)

Resultados

Parámetros farmacocinéticos primarios

Tabla N° 1: Acetato de clormadinona (referencia)

	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} Pg/mL*h	AUC _{0-∞} Pg/mL*h	AUC % _{extra}	T _{1/2}	MRT	p (h) ⁻¹
Media	7216.811	1.157	47678.293	51404.387	7.724	28.361	32.654	0.030
SD	2936.164	0.334	23569.728	24905.097	2.391	12.548	16.201	0.017
CV	40.685	28.823	49.460	48.449	30.949	144.244	49.61	54.450

Tabla N° 2: Acetato de clormadinona (Test)

	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} Pg/mL*h	AUC _{0-∞} Pg/mL*h	AUC % _{extra}	T _{1/2}	MRT	p (h) ⁻¹
Media	7544.110	1.213	45573.959	49710.741	8.825	28.789	32.885	0.029
SD	3109.828	0.706	22541.001	24146.737	3.836	13.552	17.862	1.012
CV	41.222	58.213	49.460	48.449	43.466	47.073	54.318	43.184

Tabla N° 3: Etinilestradiol (Referencia)

	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} Pg/mL*h	AUC _{0-∞} Pg/mL*h	AUC % _{extra}	T _{1/2}	MRT	p (h) ⁻¹
Media	139.333	1.222	1162.603	1298.510	11.107	15.007	17.674	0.052
SD	50.951	0.335	520.211	575.405	4.533	4.984	5.554	0.020
CV	36.568	27.404	44.745	44.313	40.810	33.211	31.424	38.846

Tabla N° 4: Etinilestradiol (Test)

	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} Pg/mL*h	AUC _{0-∞} Pg/mL*h	AUC % _{extra}	T _{1/2}	MRT	p (h) ⁻¹
Media	141.558	1.222	1162.361	1317.658	10.200	14.948	17.518	0.050
SD	53.992	0.233	506.625	542.855	3.833	4.405	4.674	0.013
CV	38.141	19.098	42.849	41.198	37.577	29.469	26.683	25.323

Gráfico N° 1: Niveles plasmáticos de Etinilestradiol

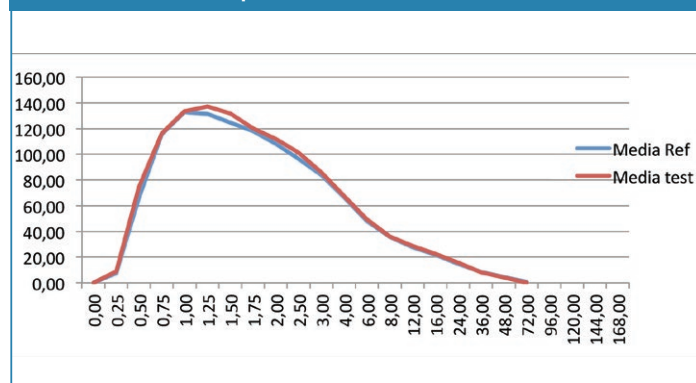
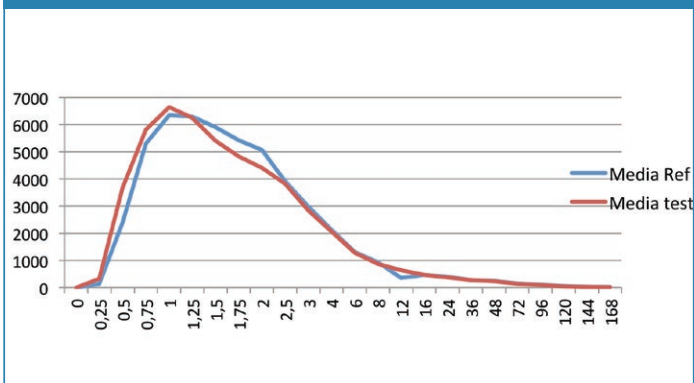


Gráfico N° 2: Niveles plasmáticos de Clormadinona



Comparación de bioequivalencia parámetros primarios

	Cocientes medias %	CI 95 Inferior %	CI 95 Superior %	p
Cmax	105.311	92.126	120.384	n.s
AUC ₀₋₄ Pg/mL*h	95.520	87.618	104.135	n.s
AUC _{0-∞} Pg/mL*h	96.736	88.691	105.511	n.s

No hubo diferencia entre los grupos en ninguna de las variables secundarias Tmax, t1/2, MRT y p.

Seguridad: Durante el estudio ocurrieron cuatro reacciones adversas en dos sujetos, uno intermitente (náuseas), otros tres continuos (náuseas y vómitos). Uno fue de intensidad moderada, otros tres de intensidad suave. De estos incidentes, uno ocurrió durante el tratamiento con el producto Referencia (náuseas) y tres (náuseas y vómitos) durante el tratamiento con el producto test. De las voluntarias afectadas por estas reacciones adversas, dos se recuperaron completamente antes de finalizar el estudio.

El análisis ANOVA de los parámetros clínicos de laboratorio entre la primera observación y la de visita de seguimiento encontró cinco descensos estadísticamente significativos (hemoglobina, eritrocitos, leucocitos, hematocrito, y LDH [lactato deshidrogenasa]) y dos aumentos estadísticamente significativos (basófilos y monocitos). Los resultados de la comparación ANOVA de signos vitales entre la primera observación y la de seguimiento mostraron tres descensos estadísticamente significativos en PAS [presión arterial sistólica], PAD [presión arterial diastólica], y Pulso. Estas diferencias estadísticas carecieron de significado clínico.

Conclusiones

63

1. El análisis estadístico de los datos farmacocinéticos obtenidos en este estudio demuestra que los dos preparados de ACETATO DE CLORMADINONA + ETINILESTRADIOL, es decir las tabletas BELARA® de Laboratorios Grünenthal de Alemania (producto REFERENCIA) y los comprimidos de acetato de clormadinona 2 mg + etinilestradiol 0,03 mg de Laboratorios León Farma, S.A. (producto TEST) son bioequivalentes.

2. Los dos tratamientos con ACETATO DE CLORMADINONA + ETINILESTRADIOL (productos PRUEBA y REFERENCIA), administrados como dosis única por vía oral a voluntarias sanas son intercambiables.

3. Ambos productos fueron muy bien tolerados por las personas que participaron en el estudio.

Referencias

- Cagnacci A, Zanin R, Cannoletta M, Generali M, Caretto S, Volpe A. Menopause, estrogens, progestins, or their combination on body weight and anthropometric measures. *Fertil Steril* 2007; 88: 1603-8.
- Djerassi C. Chemical birth of the pill. 1992. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jan; 194(1): 290-8.

	Cocientes medias %	CI 95 Inferior %	CI 95 Superior %	p
Cmax	102.535	96.845	108.560	n.s
AUC ₀₋₄ Pg/mL*h	105.689	99.222	112.578	n.s
AUC _{0-∞} Pg/mL*h	104.627	98.392	111.268	n.s

- Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 359-73.
- Guerra-Tapia A, Sancho Pérez B. Ethinylestradiol/Chlormadinone Acetate: Dermatological Benefits. *Am J Clin Dermatol.* 2011 Sep 6; 12 Suppl 1: 3-11.
- Heskamp ML, Schramm GA. Efficacy of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate/ethinylestradiol: physical and emotional benefits. *Contraception.* 2010 Jan; 81(1): 49-56.
- Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, Höschel K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception.* 2009 Jul; 80(1): 25-33.
- Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, Giannini A, Cubeddu A, Casarosa E, Begliuomini S, Luisi M, Cela V, Genazzani AR. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. *Contraception.* 2009 Jul; 80(1): 53-62.
- Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception.* 2007 Nov; 76(5): 342-7.
- Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. *Contraception.* 2007 Aug; 76(2): 84-90.
- Schramm GA, Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception.* 2011 Oct; 84(4): 390-401.
- Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara®: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception* 2003; 67: 305-312.
- Schramm G, Waldmann-Rex S. Effects of 2 mg Chlormadinone Acetate/0.03 mg Ethinylestradiol in Primary Dysmenorrhoea: The BEDY (Belara® Evaluation on Dysmenorrhoea) Study – an Open, Non-Comparative, Non-Interventional Observational Study with 4,842 Women. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010; 7 (Special Issue 1): 112-18.
- Uras R, Orrù M, Etzi R, Peppi G, Marotto MF, Piloni M, Zedda P, Lello S, Melis GB, Paoletti AM. Evidence that in healthy young women, a six-cycle treatment with oral contraceptive containing 30 mcg of ethinylestradiol plus 2 mg of chlormadinone acetate reduces fat mass. *Contraception.* 2009; 79: 117-121.
- Winkler UH, Sudik R. The Effects of Two Monophasic Oral Contraceptives Containing 30 mcg of Ethinyl Estradiol and Either 2 mg of Chlormadinone Acetate or 0.15 mg of Desogestrel on Lipid, Hormone and Metabolic Parameters. *Contraception.* 2009 Jan; 79(1): 15-23.
- Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles)--an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception.* 2008 May; 77(5): 337-43. fueron muy bien tolerados por las personas que participaron en el estudio