



**Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques**

Rapport public d'évaluation

OVULASTEN 20, comprimé

DESOGESTREL + ETHINYLESTRADIOL

**Titulaire d'AMM :
INTERNATIONAL DRUG DEVELOPMENT**

Date du RAPPE : 23 juin 2011

Information sur la procédure initiale :

Base légale	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
Principe(s) actif(s)	<i>désogestrel + éthinylestradiol</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé</i>
Dosage (s)	<i>150 microgrammes/20 microgrammes</i>
Demandeur d'AMM :	<i>INTERNATIONAL DRUG DEVELOPMENT</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 11 octobre 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à INTERNATIONAL DRUG DEVELOPMENT pour la spécialité OVULASTEN 20, comprimé.

OVULASTEN 20, comprimé est indiqué dans la contraception orale.

OVULASTEN 20, comprimé est un générique de MERCILON, comprimé commercialisé en France par SCHERING PLOUGH.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est VARNOLINE, comprimé commercialisée par SCHERING PLOUGH en France.

Aucune nouvelle étude préclinique ou clinique n'a été apportée, ce qui est acceptable pour ce type de demande.

2. DONNEES PHARMACEUTIQUES**2.1 Introduction**

OVULASTEN 20 se présente sous forme de comprimé contenant 150 microgrammes de désogestrel + 20 microgrammes d'éthinylestradiol.

Les excipients sont :

Lactose monohydraté, amidon de pomme de terre, povidone, alpha-tocophérol, acide stéarique.

OVULASTEN 20, comprimé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le principe actif éthinylestradiol est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Le principe actif désogestrel est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

*Le principe actif désogestrel est pratiquement insoluble dans l'eau.
Le principe actif éthinylestradiol est pratiquement insoluble dans l'eau.*

Les spécifications comprennent des essais appropriés pour contrôler la qualité du principe actif. Les limites pour les substances apparentées sont justifiées. Les méthodes analytiques utilisées sont convenablement décrites et validées.

Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH (Conférence Internationale d'Harmonisation). Les données présentées sont suffisantes pour confirmer la période de recontrôle.

2.3 Produit fini

OVULASTEN 20, comprimé est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur.

Tous les excipients utilisés dans le produit ont été démontrés conformes à la Directive 2003/63/EC et à la note explicative « Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMEA/410/01). »

Le développement est suffisamment décrit en accord avec les notes explicatives européennes en vigueur.

La comparaison du profil de dissolution in-vitro et du profil d'impuretés du produit générique et du produit de référence confirme la similarité entre les deux spécialités.

Le procédé de fabrication est suffisamment décrit et les étapes critiques identifiées.

Les résultats des études de validation du procédé confirment que le procédé est contrôlé et garantissent la reproductibilité inter lot et la conformité aux spécifications.

Les essais réalisés et les spécifications fixées sont appropriés pour contrôler la qualité du produit fini et la sécurité de son utilisation.

Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH. Les données présentées confirment la durée de conservation indiquée dans le RCP, 2 ans sans précautions particulières de conservation.

3. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Etant donné que ce produit est un générique et qu'il fait référence à un produit approuvé sur la base d'un dossier complet concernant les études précliniques, de nouvelles données précliniques n'ont pas été soumises et ne sont pas considérées nécessaires.

4. DONNEES CLINIQUES

Au plan biopharmaceutique

Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en juillet-septembre 2008.*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 0.15mg/0.03mg administrée à jeun (soit un comprimé de 0.15mg/0.03mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 168 heures et une période de wash-out de 28 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *36 volontaires sains (femmes post-ménopausées) ont été inclus et 34 ont fini l'étude.*

Les produits comparés :

Produit test :

DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL 0.15mg/0.03mg comprimé, issu du lot n° 803715 et dont la taille est de 1 250 000 unités.

Produit de référence :

VARNOLINE comprimé (lot n°6124860/A90649) commercialisé par SCHERING PLOUGH en France.

Analytique :

La technique utilisée est une CLHP. Cette technique est décrite clairement et les données de validation sont versées.

Les résultats :

Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des AUC_{0-t} (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des $AUC_{0-\infty}$ (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C_{max} (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 - 1,25].

Conclusion :

La bioéquivalence est démontrée entre la spécialité DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL IDD 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé et la spécialité de référence utilisée. Compte tenu de pseudo-homothétie des formules des dosages 150 microgrammes/30 microgrammes et 150 microgrammes/20 microgrammes et de la linéarité de la cinétique des substances actives, les résultats de l'essai réalisé avec le dosage 150 microgrammes/30 microgrammes peuvent être extrapolés au dosage 150 microgrammes/20 microgrammes.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de OVULASTEN 20, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible. La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

OVULASTEN 20, comprimé est générique de MERCILON, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.