



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

## **Rapport public d'évaluation**

***OVULASTEN 30, comprimé***

***DESOGESTREL + ETHINYLESTRADIOL***

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

**Date du RAPPE : 23 juin 2011**

**Information sur la procédure initiale :**

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>désogestrel + éthinylestradiol</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>150 microgrammes/30 microgrammes</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>INTERNATIONAL DRUG DEVELOPMENT</i>
<b>Type de procédure</b>	<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 30, comprimé.*

*OVULASTEN 30, comprimé est indiqué dans la contraception orale.*

*OVULASTEN 30, comprimé est un générique de VARNOLINE, 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 30 se présente sous forme de comprimé contenant 150 microgrammes de désogestrel + 30 microgrammes d'éthinylestradiol.*

*Les excipients sont :*

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

*OVULASTEN 30, 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 30, 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  $AUC_{0-}$  (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 OVULASTEN 30, comprimé et la spécialité de référence utilisée.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de OVULASTEN 30, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible. La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.*

*OVULASTEN 30, comprimé est générique de VARNOLINE, comprimé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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