

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

Rapport public d'évaluation

***ETHIGETODENBERT 75 microgrammes/
20 microgrammes, comprimé enrobé***

ETHINYLESTRADIOL + GESTODENE

Titulaire d'AMM : LABORATOIRES DELBERT

Date du RAPPE : 16 mars 2009

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>Ethinylestradiol + gestodène</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé enrobé</i>
Dosage (s)	<i>75 microgrammes/20 microgrammes</i>
Demandeur d'AMM :	<i>DELBERT</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 09 septembre 2008, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire DELBERT pour la spécialité ETHIGETODENBERT 75 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé enrobé.

ETHIGETODENBERT 75 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé enrobé est indiqué dans la contraception orale.

ETHIGETODENBERT 75 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé enrobé est un générique de MELIANE, comprimé enrobé commercialisé en France par BAYER SANTE.

Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est MELIANE 20 microgrammes/75 microgrammes commercialisé par BAYER SANTE 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

ETHIGETODENBERT 75 microgrammes/ 20 microgrammes se présente sous forme de comprimé enrobé contenant 20 microgrammes d'éthinylestradiol et 75 microgrammes de gestodène.

Les excipients sont :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium, calcium édétate de sodium.

Enrobage : saccharose, carbonate de calcium (E 170), talc, macrogol, povidone, cire de lignite.

ETHIGETODENBERT 75 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé enrobé est conditionné conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

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

Gestodène n'est pas décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Ethinylestradiol et gestodène sont 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

ETHIGETODENBERT 75 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé enrobé 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, 3 ans à température ne dépassant pas 30°C.

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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 20 µg/75 µg d'éthinylestradiol/gestodène est versé à l'appui de cette demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé d'avril à octobre 2005.*

- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Doses répétées de 20 µg/75 µg / jour à jeun pendant 17 jours (soit un comprimé dosé à 20 µg/75 µg) à partir du début du cycle. Monitoring à J17.*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 24 heures (à J17) et une période de wash-out de 7 jours (soit le début du cycle suivant) entre les deux séquences de traitement.*
- *24 observations analysables sont prévues par le protocole. 30 volontaires sains (jeunes femmes en âge de procréation) ont été inclus et 24 ont fini l'étude et ont été analysés.*

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimé d'Ethinylestradiol -Gestodène 20 µg/75 µg, issu du lot n° H0181 dont la taille est de 1 920 000 comprimés.

Produit de référence :

MELIANE 20 µg/75 µg, (Lot n° 43057A), commercialisé par BAYER SANTE en France.

Analytique :

La technique utilisée pour le dosage plasmatique est une LC-MS-MS.

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 ETHIGETODENBERT 75 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé enrobé et la spécialité de référence.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de ETHIGETODENBERT 75 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé enrobé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

ETHIGETODENBERT 75 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé enrobé est générique de MELIANE, comprimé enrobé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.

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