

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

## **Rapport public d'évaluation**

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

***ETHINYLESTRADIOL + GESTODENE***

**Titulaire d'AMM : LABORATOIRES DELBERT**

**Date du RAPPE : 16 mars 2009**

## 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>Ethinylestradiol + gestodène</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé enrobé</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>75 microgrammes/20 microgrammes</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>DELBERT</i>
<b>Type de procédure</b>	<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 ESGEBERTRATHINO 75 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé enrobé.*

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

*ESGEBERTRATHINO 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

*ESGEBERTRATHINO 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.*

*ESGEBERTRATHINO 75 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé enrobé est 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

*ESGEBERTRATHINO 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 ESGEBERTRATHINO 75 microgrammes/ 20 microgrammes, comprimé enrobé et la spécialité de référence*

## **5. CONCLUSION**

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

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.*

*ESGEBERTRATHINO 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.*