

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

## **Rapport public d'évaluation**

***SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 mg,  
comprimé pelliculé sécable***

*SPIRONOLACTONE*

**Titulaire d'AMM : ACTAVIS GROUP PTC ehf**

**Date du RAPPE : 16 décembre 2010**

## 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>spironolactone</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>75 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>ACTAVIS GROUP PTC ehf</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 18 mai 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ACTAVIS GROUP PTC ehf pour la spécialité SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 mg, comprimé pelliculé sécable.*

*SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans les traitements de :*

*L'hyperaldostéronisme primaire.*

*Hyperaldostéronisme réactionnel à un traitement diurétique efficace.*

*Hypertension artérielle essentielle.*

*Etats œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire:*

- œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque,*
- ascite cirrhotique,*
- syndrome néphrotique,*
- œdème cyclique idiopathique.*

*Thérapeutique adjuvante de la myasthénie: dans cette indication, la spironolactone est une médication permettant de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés de potassium.*

*SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique de ALDACTONE 75 mg, comprimé pelliculé sécable commercialisé en France par PFIZER HOLDING FRANCE*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est ALDACTONE 75 mg, comprimé pelliculé sécable commercialisé en France par PFIZER HOLDING 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

*SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 75 mg de spironolactone.*

*Les excipients sont :*

*Amidon de riz, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polacrilline potassique, laurilsulfate de sodium.*

*Pelliculage: copolymère de méthacrylate alcalin (EUDRAGIT E 100), talc.*

*SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 mg, comprimé pelliculé sécable est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium).*

## **2.2 Principe actif**

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

*Le principe actif spironolactone 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**

*SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 mg, comprimé pelliculé sécable 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 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 :*

*Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé 75 mg est fourni à l'appui de la présente demande.*

### *Bref descriptif de l'étude fournie :*

- L'essai fourni a été réalisé en 2007.*

- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 75 mg 15 minutes après un petit déjeuner.*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 96 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *28 volontaires sains ont été inclus et ont été analysés.*

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

*Comprimé sécable spironolactone 75 mg, issu du lot ZZ243 dont la taille est de 1 000 000.*

**Produit de référence :**

*Comprimé ALDACTONE 75 mg commercialisé par PFIZER en France et issu du lot 347.*

**Analytique :**

*La technique utilisée est une technique LC/MS/MS correctement décrite et validée.*

**Les résultats :**

*Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des AUC<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des C<sub>max</sub> (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 SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 mg, comprimé pelliculé sécable et la spécialité de référence utilisée.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 mg, comprimé pelliculé sécable est générique de ALDACTONE 75 mg, comprimé pelliculé sécable qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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