



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

Rapport public d'évaluation

***SPIRONOLACTONE MYLAN 25 mg,
comprimé pelliculé sécable***

SPIRONOLACTONE

Titulaire d'AMM : MYLAN SAS

Date du RAPPE : 07 janvier 2010

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>spironolactone</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé pelliculé sécable</i>
Dosage (s)	<i>25 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>MYLAN SAS</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 27 août 2009, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à MYLAN SAS pour la spécialité SPIRONOLACTONE MYLAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable.

SPIRONOLACTONE MYLAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans :

Chez l'enfant

- . Traitement 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,*
 - syndrome néphrotique,*
 - ascite cirrhotique,*
- . 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.*

Chez l'adulte

Traitement de l'insuffisance cardiaque stade III ou IV selon la classification de la NYHA (fraction d'éjection systolique $\leq 35\%$), en association avec un traitement comprenant un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, et un digitalique dans la majorité des cas.

Le traitement par la spironolactone 25 mg au long cours associé au traitement de fond ci-dessus a significativement amélioré la survie dans l'étude Rales.

SPIRONOLACTONE MYLAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable est un générique d'ALDACTONE 25 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 25 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 MYLAN 25 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable contenant 25 mg de spironolactone.

Les excipients sont :

Noyau : Lactose monohydraté, amidon de riz, laurylsulfate de sodium, polacrilline potassique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Copolymère de méthacrylates (Eudragit E 100), talc.

SPIRONOLACTONE MYLAN 25 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 MYLAN 25 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, à conserver à une 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

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé 25 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 25 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 25 mg, issu du lot ZZ241 dont la taille est de 1 000 000 unités.

Produit de référence :

Comprimé ALDACTONE 25 mg commercialisé par PFIZER HOLDING FRANCE et issu du lot 184.

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_{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 SPIRONOLACTONE MYLAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable et la spécialité de référence

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de SPIRONOLACTONE MYLAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

SPIRONOLACTONE MYLAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable est générique d'ALDACTONE 25 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.