

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

## **Rapport public d'évaluation**

*METFORMINE QUALIMED 500 mg,  
comprimé dispersible ou orodispersible*

*METFORMINE*

**Titulaire d'AMM : LABORATOIRE QUALIMED**

**Date du RAPPE : 12 décembre 2007**

## Information sur la procédure initiale :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Art 10.1 de la directive européenne 2001/83/CE</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>METFORMINE</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé dispersible ou orodispersible</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>500 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>LABORATOIRE QUALIMED</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 30 mai 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire QUALIMED pour la spécialité METFORMINE QUALIMED 500 mg, comprimé dispersible ou orodispersible.*

*METFORMINE QUALIMED 500 mg, comprimé dispersible ou orodispersible est indiqué pour le traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.*

*Chez l'adulte, METFORMINE QUALIMED 500 mg, comprimé dispersible ou orodispersible peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.*

*Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, METFORMINE QUALIMED 500 mg, comprimé dispersible ou orodispersible peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.*

*Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire.*

*METFORMINE QUALIMED 500 mg, comprimé dispersible ou orodispersible est un générique de GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé commercialisé en France par MERCK SANTE SAS.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. La spécialité de référence utilisée dans l'étude de bioéquivalence est GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé commercialisé par MERCK SANTE SAS 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

*METFORMINE QUALIMED 500 mg se présente sous forme de comprimé dispersible ou orodispersible contenant 500 mg de METFORMINE.*

*Les excipients sont : povidone K30, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, saccharine sodique, benzoate de sodium micronisé, arôme citron.*

*METFORMINE QUALIMED 500 mg, comprimé dispersible ou orodispersible est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) ou (Aluminium/Aluminium).*

## 2.2 Principe actif

*Metformine est décrit à la Pharmacopée Européenne et les deux fabricants possèdent un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP).*

*Metformine est très soluble 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

*METFORMINE QUALIMED 500 mg, comprimé dispersible ou orodispersible 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 pour 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 précaution particulière 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

*Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé dosé à 500 mg est versé.*

### Bref descriptif de l'étude fournie :

- *L'essai fourni a été réalisé en juillet 2006 .*
- *Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*
- *Dose unique de 500 mg administrée à jeun (soit un comprimé dosé à 500 mg).*
- *Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 36 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.*
- *20 volontaires sains ont été inclus dont 19 ont fini les deux phases de l'étude et ont été analysés (un sujet est sorti de l'essai pour raisons personnelles).*

**Les produits comparés :**

**Produit test :**

*Metformine 500 mg, comprimé dispersible.*

*Ces comprimés sont issus du lot n° 24038 (expire 02/2007), dont la taille est de 100 000 comprimés.*

**Produit de référence :**

*Glucophage 500 mg, comprimés pelliculés, commercialisés par MERCK SANTE SAS en France, issus du lot n° 102782 (expire 03/2011).*

**Analytique :**

*La technique utilisée pour le dosage plasmatique de la Metformine est une HPLC couplée à une détection UV. Cette technique est clairement 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].*

**Conclusions :**

*Les résultats obtenus établissent la bioéquivalence entre les deux comprimés comparés.*

## **5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de METFORMINE QUALIMED 500 mg, comprimé dispersible ou orodispersible a été démontrée suffisante et reproductible.*

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

*METFORMINE QUALIMED 500 mg, comprimé dispersible ou orodispersible est générique de GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

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