

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

Rapport public d'évaluation

TRIMEBUTINE ZYDUS 200 mg, comprimé

TRIMEBUTINE (MALEATE DE)

Titulaire d'AMM : ZYDUS FRANCE

Date du RAPPE : 16 décembre 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>trimébutine (maléate de)</i>
Forme pharmaceutique	<i>comprimé</i>
Dosage (s)	<i>200 mg</i>
Demandeur d'AMM :	<i>ZYDUS FRANCE</i>
Type de procédure	<i>Nationale</i>

1. INTRODUCTION

Le 10 juin 2010, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché à ZYDUS FRANCE pour la spécialité TRIMEBUTINE ZYDUS 200 mg, comprimé.

TRIMEBUTINE ZYDUS 200 mg, comprimé est indiqué dans le traitement symptomatique de :

- des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires*
- des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.*

TRIMEBUTINE ZYDUS 200 mg, comprimé est un générique de DEBRIDAT 200 mg, comprimé pelliculé 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 DEBRIDAT 200 mg, comprimé commercialisée 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

TRIMEBUTINE ZYDUS 200 mg se présente sous forme de comprimé contenant 200 mg de trimébutine.

Les excipients sont :

Lactose monohydraté, hypromellose, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

TRIMEBUTINE ZYDUS 200 mg, comprimé est conditionné sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

2.2 Principe actif

Le principe actif trimébutine (maléate de) est décrit à la Pharmacopée européenne et la procédure "ASMF" (documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.

Le principe actif trimébutine (maléate de) est assez 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

TRIMEBUTINE ZYDUS 200 mg, comprimé 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, 30 mois avec la mention « 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

Au plan biopharmaceutique :

Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé 200 mg est fourni à l'appui de la présente demande.

Bref descriptif de l'étude fournie :

- L'essai fourni a été réalisé en 2006.*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.*

- Dose unique de 200 mg administrée à jeun.
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 48 heures et une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- 26 volontaires sains ont été inclus, 24 ont fini l'étude et ont été analysés.

Les produits comparés :

Produit test :

Comprimé trimébutine 200 mg. Ces comprimés sont issus du lot n° T003 dont la taille est de 1 000 000.

Produit de référence :

Comprimé DEBRIDAT 200 mg commercialisé par PFIZER en France et issus du lot 1083.

Analytique :

La technique utilisée est une 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 TRIMEBUTINE ZYDUS 200 mg, comprimé et la spécialité de référence utilisée.

5. CONCLUSION

La qualité pharmaceutique de TRIMEBUTINE ZYDUS 200 mg, comprimé a été démontrée suffisante et reproductible.

La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.

TRIMEBUTINE ZYDUS 200 mg, comprimé est générique de DEBRIDAT 200 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.