

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}APO-TRIMEBUTINE

Comprimés de maléate de trimébutine

100 mg et 200 mg

Régulateur de la motilité du tractus gastro-intestinal inférieur

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, (Ontario)
M9L 1T9

DATE OF RÉVISION:
14 mars 2024

Numéro de contrôle : 284028

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-TRIMEBUTINE

Comprimés de maléate de trimébutine

100 mg et 200 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Régulateur de la motilité du tractus gastro-intestinal inférieur

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

APO-TRIMEBUTINE (comprimés de maléate de trimébutine) est un agent spasmolytique non compétitif qui possède une affinité modérée pour les récepteurs opiacés et une action antagoniste sérotoninergique marquée, en particulier sur les récepteurs « M ». Il régularise l'activité spontanée et stimule la synchronisation entre les potentiels de pointe et les contractions dans des tissus isolés de bandelettes longitudinales du côlon et de l'iléus du cobaye. Enfin, il ne modifie pas la motilité normale, mais il régularise l'activité intestinale anormale.

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la trimébutine ont été mesurés et comparés après l'administration orale d'une dose de 1 comprimé de 200 mg de trimébutine ou de Modulon. Les résultats associés aux données d'observation sont résumés ci-dessous :

Sommaire des données sur la biodisponibilité comparative Maléate de trimébutine (dose : 1 x 200 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Trimébutine	Modulon ^{MD†}	
ASC _T (ng·h/ml)	55,7 69,6 (61)	61,4 75,1 (59)	90,8
ASC _I (ng·h/ml)	59,1 73,8 (63)	65,3 79,9 (60)	91,8
C _{max} (ng/ml)	36,7 49,3 (77)	42,1 52,2 (64)	87,1
T _{max} (h)*	0,80 (47,4)	0,70 (28)	-
t _{1/2} (h)*	2,77 (63)	3,11 (66)	-

* Moyennes arithmétiques (CV %).
 ** D'après la moyenne des moindres carrés.
 † Modulon^{MD} est fabriqué par Axcan Pharma et a été acheté au Canada.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-TRIMEBUTINE (comprimés de maléate de trimébutine) est indiqué :

- pour le traitement et le soulagement des symptômes associés au syndrome du côlon irritable (colopathie spasmodique); et
- en cas d'iléus paralytique postopératoire, pour accélérer la reprise du péristaltisme intestinal après une chirurgie abdominale.

CONTRE-INDICATIONS

APO-TRIMEBUTINE (comprimés de maléate de trimébutine) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au maléate de trimébutine ou à l'un des excipients.

Aucune autre contre-indication n'a été répertoriée jusqu'à présent.

MISES EN GARDE

Bien que les études tératologiques menées sur des animaux de laboratoire n'aient prouvé aucun effet nocif sur l'évolution et l'issue de la gestation suivant l'administration du médicament par voie orale ou parentérale, l'administration d'APO-TRIMEBUTINE (comprimés de maléate de trimébutine) chez la femme enceinte est déconseillée.

Pédiatrie : N'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

PRÉCAUTIONS

Interactions médicamenteuses : Les études menées sur des animaux ont montré que le maléate de trimébutine prolonge la durée de la curarisation induite par la d-tubocurarine. Aucune autre interaction médicamenteuse n'a été observée au cours des études cliniques ni signalée ailleurs.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des études cliniques, des effets secondaires légers à modérés se sont produits chez environ 7 % des patients traités par le maléate de trimébutine. Par ailleurs, aucun de ces effets pris séparément ne s'est manifesté chez plus de 1,8 % des patients; d'autre part, certains de ces effets pourraient être liés à l'état des sujets plutôt qu'au médicament. Les effets nocifs les plus souvent signalés sont les suivants : a) **troubles gastro-intestinaux** : bouche sèche, goût désagréable, diarrhée, dyspepsie, douleurs épigastriques, nausées et constipation ont été signalés chez 3,1 % des patients; b) **troubles du SNC** : somnolence, fatigue, vertiges, sensibilité thermique et céphalées, chez 3,3 %; c) **réactions allergiques** : éruption cutanée, chez 0,4 % des patients; et d) **effets divers** : troubles menstruels, tuméfaction mammaire douloureuse, anxiété, rétention urinaire et légère surdité ont été rarement signalés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé à ce jour. Toutefois, si un surdosage se produisait après l'administration d'APO-TRIMEBUTINE (comprimés de maléate de trimébutine) par voie orale, on recommande d'effectuer un lavage gastrique. Le traitement devrait être établi en fonction des symptômes.

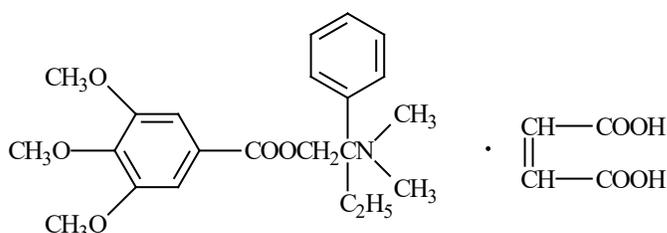
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée chez l'adulte est d'un maximum de 600 mg par jour en doses fractionnées. Le médicament peut être administré à raison de deux comprimés de 100 mg trois fois par jour avant les repas ou d'un comprimé de 200 mg trois fois par jour avant les repas.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre : Maléate de trimébutine
 Nom chimique : 3,4,5-triméthoxybenzoate(maléate) de 2-diméthyl amino-2-phényl-butyle
 Formule moléculaire : $C_{22}H_{29}NO_5, C_4H_4O_4$
 Formule développée :



Poids moléculaire : 503,6 g/mol

Description : La trimébutine est une poudre blanche ou blanc cassé pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol, l'éther, le n-hexane et le méthanol, et très soluble dans l'acétone et le chloroforme.

Point de fusion : 78 °C à 82 °C

Maléate de trimébutine : Le sel de maléate de trimébutine ($C_{22} H_{29} NO_5 C_4 H_4 O_4$; P.M. : 503,6 g/mol) est une poudre blanche ou blanc cassé (P.F. 128 à 134 °C) très peu soluble dans l'éther et le n-hexane, légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, l'éthanol et le méthanol et très soluble dans le chloroforme.

COMPOSITION

En plus du maléate de trimébutine, les comprimés APO-TRIMEBUTINE à 100 mg et à 200 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium et méthylcellulose.

Stabilité et recommandations pour l'entreposage

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

APO-TRIMEBUTINE à 100 mg : chaque comprimé rond, blanc et biconvexe, portant une rainure et les inscriptions « TMB » sur « 100 » sur un côté, contient 100 mg de maléate de trimébutine. Offert en bouteilles de 100, de 250 et de 500 comprimés, et en conditionnements unitaires de 100 comprimés.

APO-TRIMEBUTINE à 200 mg : chaque comprimé rond, blanc et biconvexe, portant une rainure et les inscriptions « TMB » sur « 200 » sur un côté, contient 200 mg de maléate de trimébutine. Offert en bouteilles de 100, de 250 et de 500 comprimés, et en conditionnements unitaires de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Au moyen de préparations de tissus isolés de muscle lisse, il a été démontré que le maléate de trimébutine est un agent spasmolytique non compétitif. On a constaté qu'il exerce une action antagoniste acétylcholinergique, histaminique et barytée ou sérotoninergique aussi efficace que celle de la papavérine sur les récepteurs « D »; toutefois, son activité antagoniste nicotinique ou sérotoninergique s'est avérée plus marquée sur les récepteurs « M ». Cette puissante activité antagoniste sérotoninergique est non spécifique et peut être attribuée, du moins en partie, à l'activité anesthésique locale du médicament, comme démontré lors des études comparatives avec la lidocaïne. Au moyen de tissus de cerveau entier du rat et d'intestin du cobaye, il a été démontré que le maléate de trimébutine se fixe aux récepteurs opiacés avec une affinité modérée.

Les études électrophysiologiques ont montré que le maléate de trimébutine exerce une puissante activité spasmolytique semblable à celle de la papavérine, conjointement avec une stimulation inhabituelle notable de l'activité spontanée. Il régularise de façon marquée l'activité spontanée avec augmentation de l'amplitude des contractions. On a également noté une nette synchronisation des grands potentiels de pointe réguliers en parallèle étroit avec les contractions uniques. Toutefois, contrairement aux composés semblables à la quinidine, il n'y a pas eu augmentation simultanée de la résistance de la membrane.

L'atropine et l'hexaméthonium n'empêchent pas le maléate de trimébutine d'exercer ses effets sur l'activité mécanique et électrique de l'intestin, mais son activité spasmolytique est contrecarrée par l'augmentation de la concentration de calcium.

In vivo, le maléate de trimébutine n'a pas modifié le temps de transit normal chez la souris et le rat, mais il a régularisé l'activité intestinale anormale soit par augmentation, soit par réduction du temps de transit selon qu'il s'avérait anormalement lent ou rapide, le ramenant ainsi vers des valeurs normales. On a constaté un effet régularisateur semblable sur le sphincter d'Oddi chez le lapin. Le médicament exerce une activité moindre que l'atropine contre l'effet spasmogène de la méthacholine sur l'intestin, mais son activité est supérieure à celle de la papavérine contre d'autres agents spasmogènes tels le baryum et la prostigmine chez la souris, le rat et le lapin.

L'effet du maléate de trimébutine administré par voie orale ou intraveineuse a été étudié sur des lapins, des chiens et des moutons conscients ou anesthésiés. Chez ces animaux, on a enregistré l'activité mécanique et/ou électrique de quelques-uns ou de tous les

segments suivants : estomac, duodénum, jéjunum, iléon et côlon. L'activité gastrique est demeurée inchangée ou légèrement réduite; l'effet dépresseur était beaucoup moins prononcé que celui de la N-butylscopolamine et de l'atropine, mais plus marqué que celui de la papavérine, alors que le métoclopramide a eu l'effet contraire. Il y a eu augmentation de l'activité de l'intestin grêle, laquelle fut plus prononcée dans le duodénum que dans le jéjunum et l'iléon, activité qui s'est exercée de façon préférentielle dans les segments où l'activité intestinale était irrégulière. Cet effet a été plus marqué avec le maléate de trimébutine qu'avec le métoclopramide, tandis que la papavérine a exercé un effet dépresseur. Dans le côlon du chien, le maléate de trimébutine exerce un effet moins prononcé mais plus soutenu, effet qui a consisté en une action stimulante sur les muscles circulaires allée à une action inhibitrice sur les muscles longitudinaux. Chez le lapin, on a observé une diminution de l'amplitude, voire une suppression, de l'hyperpolarisation du côlon déclenchée de façon expérimentale, tandis qu'on a noté un effet facilitateur sur les potentiels synaptiques excitateurs, ce qui serait peut-être lié à une action sur les neurones purinergiques. Aucun autre effet notable n'a été observé sur le tractus gastro-intestinal.

Il a été démontré que le maléate de trimébutine exerce un puissant effet anesthésique local dont l'ampleur est plus grande et la durée plus longue que celui de la cocaïne, de la procaïne et de la lidocaïne.

Sur le système nerveux central, le maléate de trimébutine administré à des doses allant de 2 à 30 mg/kg par voie i.v., de 2 à 100 mg/kg par voie i.p. ou de 2 à 500 mg/kg par voie orale chez la souris, le rat ou le lapin a produit certains des effets suivants, selon l'espèce, la posologie et la voie d'administration : diminution de l'activité spontanée, hypotonie, légère sédation et affaiblissement de la réactivité corticale, prolongation de la durée du sommeil, diminution de la durée de l'hyperactivité induite, activité anticonvulsive et analgésie du type amidopyrine. Le maléate de trimébutine a produit une diminution de la fréquence et de l'amplitude respiratoires, et provoqué l'arrêt respiratoire suivant l'administration de fortes doses.

Dans le système cardio-vasculaire chez le chien et le lapin, le maléate de trimébutine a eu pour effet de provoquer une vasodilatation comme en ont fait foi l'augmentation du débit sanguin coronarien et fémoral, et la chute proportionnelle à la dose (mais transitoire) des pressions systolique et diastolique. Le médicament n'a pas modifié l'ECG.

PHARMACOCINÉTIQUE

Les études métaboliques chez le rat, le chien et l'humain ont montré que le maléate de trimébutine marqué au C¹⁴ aussi bien que sa base libre sont rapidement absorbés suivant leur administration par voie orale. Les concentrations plasmatiques maximales de la radioactivité ont été atteintes en moins de 1 heure chez l'humain et le rat, et en l'espace de 2 à 4 heures chez le chien.

La radioactivité plasmatique observée chez l'humain dénotait un modèle cinétique à compartiments central et périphérique, avec une demi-vie moyenne de distribution de 0,66 heure. Les études sur la répartition tissulaire ont mis en évidence une haute concentration du médicament radiomarké dans l'estomac et la paroi intestinale chez le rat, et dans les principaux émonctoires et organes participant au métabolisme chez la souris. Chez le rat, le médicament a franchi la barrière placentaire sans occasionner d'effet tératogène. Sa fixation aux protéines était inférieure à 5 % *in vivo* (plasma de rat) et *in vitro* (albumine de sérum de bœuf).

Chez toutes les espèces, le médicament était éliminé principalement dans les urines, un petit pourcentage (5 à 12 %) de la radioactivité ayant été retrouvée dans les fèces. La demi-vie plasmatique de la trimébutine s'est avérée brève, tandis que la demi-vie d'élimination de la radioactivité a été d'environ 10 à 12 heures chez l'homme et le rat. Chez ce dernier, on a également établi la présence du médicament dans la circulation entéro-hépatique.

Chez toutes les espèces, la molécule mère du médicament a subi un métabolisme très important, puisque moins de 2,4 % de la radioactivité a été récupérée sous la forme du médicament inchangé dans les urines. Chez le rat et le chien, le foie, à raison d'un métabolisme de premier passage, a semblé être le principal site de l'hydrolyse de l'ester.

Chez toutes les espèces, les métabolites principaux étaient 2-amino (I) ou 2-méthylamino (II) ou 2-diméthylamino-2-phénylbutan-1-ol (III). Ces trois métabolites plus le mono-N-desméthyl trimébutine (IV) ont également été décelés dans le plasma, le principal constituant ayant été le III chez le rat et le chien et le IV chez l'humain. En outre, la sulfoconjugaison et/ou la glucuroconjugaison jouent un rôle important dans le métabolisme du médicament.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les données cliniques ont confirmé les effets régulateurs qu'exerce le maléate de trimébutine sur le tractus gastro-intestinal inférieur. Ces données se fondent sur les lectures électromyographiques intestinales ou sur les déterminations du temps de transit des selles chez des patients présentant un iléus paralytique postopératoire ou souffrant du syndrome du côlon irritable (SCI). De plus, ces effets régulateurs ont été corroborés par l'activité motrice du côlon sigmoïde constatée chez des patients aux prises avec une activité hypo- ou hypersigmoïdienne.

Syndrome du côlon irritable

Le maléate de trimébutine a été considérablement utilisé dans le cadre de divers essais cliniques menés auprès de sujets atteints du syndrome du côlon irritable. Au total, on a réalisé 18 études auprès de 744 patients afin d'évaluer les effets du maléate de trimébutine. Dans onze de ces 18 études, il s'agissait d'essais contrôlés à double insu (363 patients) au cours desquels on a opposé le maléate de trimébutine à un placebo. Lors de trois autres essais (130 patients), on a comparé le maléate de trimébutine à la mébévérine, un composé semblable à la papavérine, tandis que les quatre derniers essais (251 patients) étaient de type ouvert.

Dans le cadre des études contrôlées, on en a mené trois à court terme (3 jours de traitement) chez 197 patients et huit à moyen terme (2 à 4 semaines de traitement) chez un nombre total de 166 sujets. Les doses prévues dans le cadre de ces études cliniques ont varié entre 400 et 600 mg par jour, à raison de prises fractionnées de comprimés de la formulation à 100 mg. La plupart de ces études avaient été organisées en simple ou en double insu avec permutation, afin de réduire les biais imputables aux effets placebo.

Dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du traitement, on a procédé à l'appréciation de la gravité de chacun des symptômes avant et durant le traitement (douleur abdominale, constipation, diarrhée, etc.), selon qu'ils étaient absents, légers, modérés ou graves. Ou bien, on a évalué le degré d'amélioration des symptômes. De plus, on a effectué une évaluation globale des préférences que les patients ont exprimées relativement à l'un ou à

l'autre des médicaments de l'étude.

Un effet placebo a pu être observé dans la plupart de ces trois études durant la période initiale de traitement, c'est-à-dire qu'aucune différence n'a été notée relativement à l'amélioration des symptômes entre les groupes trimébutine et placebo. Au cours des périodes subséquentes de traitement, la trimébutine a toutefois semblé être plus efficace que le placebo.

Études à court terme : Dans l'une des trois études croisées à court terme (3 jours de traitement), le maléate de trimébutine s'est révélé significativement supérieur au placebo suivant son administration, tant à titre de premier traitement que de deuxième traitement. Dans les deux autres études, les patients recevant le maléate de trimébutine comme deuxième traitement ont présenté une amélioration considérablement plus marquée que ceux sous placebo.

Études à moyen terme : Sept de ces huit études étaient de type croisé à double insu et une, de type avec groupes parallèles. La durée du traitement s'est échelonnée sur deux à quatre semaines et la posologie s'est située entre 300 à 600 mg par jour. Les symptômes évalués étaient les suivants : douleur abdominale, constipation, diarrhée et distension/flatulence. Une appréciation globale et une évaluation des préférences que les patients ont exprimées relativement à l'un ou à l'autre des traitements spécifiques ont été effectuées à la fin de la période de traitement.

Dans trois de ces études, l'efficacité du maléate de trimébutine s'est avérée supérieure à celle du placebo, et l'amélioration notée fut statistiquement significative. De même, l'analyse du temps de transit d'une seule selle (une étude) a mis en évidence l'accélération significative du transit chez les patients recevant le maléate de trimébutine, le temps de transit médian des selles ayant été ramené de 52 à 25 heures ($p < 0,05$).

L'évaluation des données recueillies lors de l'appréciation globale de la gravité des symptômes faite par le patient et le médecin a par ailleurs indiqué que la gravité des symptômes s'est améliorée chez un plus grand nombre de patients ayant reçu le maléate de trimébutine que le placebo. Même les patients accusant les symptômes initiaux les plus graves ont bénéficié d'une amélioration lorsqu'on leur a administré du maléate de trimébutine.

Selon les résultats d'une étude, les effets du maléate de trimébutine n'ont commencé à se manifester qu'au bout de deux semaines de traitement, mais ils ont subsisté pendant plus d'une semaine suivant l'arrêt du traitement. Dans cette étude, le maléate de trimébutine a procuré une meilleure amélioration que le placebo, ce qui s'est avéré significatif ($p < 0,01$) en ce qui concernait la constipation en alternance avec la diarrhée. Dans les autres études, même si les sujets ont présenté une amélioration statistiquement significative durant le traitement comparativement à la phase préthérapeutique, aucune différence significative n'a été notée entre la trimébutine et le placebo.

Dans d'autres essais cliniques contrôlés, on a comparé le maléate de trimébutine à la mébévérine, un composé semblable à la papavérine. Au total, on a mené trois études auprès de 130 patients. Sur une période maximale de quatre semaines, des patients souffrant du syndrome du côlon irritable ont reçu des doses de 100 ou 200 mg de maléate de trimébutine 3 fois/jour ou des doses de 100 mg de mébévérine 3 fois/jour ou 4 fois/jour. Les deux médicaments ont procuré une amélioration statistiquement significative ($p < 0,001$) des symptômes du côlon irritable après deux et quatre semaines

de traitement sans aucune différence significative entre les deux groupes. Toutefois, l'amélioration obtenue avec le maléate de trimébutine durant la troisième et la quatrième semaine de traitement s'est révélée significativement supérieure ($p < 0,001$) à celle observée avec la mébévérine. Les deux médicaments ont été tolérés de façon excellente.

Dans une étude à double insu et contrôlée par placebo dont les résultats ont été publiés récemment, Shannon et ses collaborateurs ont administré par voie orale du maléate de trimébutine (200 mg) à 11 volontaires normaux et à 9 patients atteints du syndrome du côlon irritable avec constipation comme composante prédominante. Selon une technique manométrique, les auteurs de cette étude ont mesuré l'activité motrice postprandiale dans le côlon sigmoïde.

Les résultats indiquent que, même si le maléate de trimébutine administré par voie orale n'a eu aucun effet sur l'activité motrice postprandiale du côlon sigmoïde chez les sujets normaux, le médicament a néanmoins atténué l'augmentation observée chez les sujets atteints de syndrome du côlon irritable avec constipation comme composante prédominante.

Dans une autre étude croisée et réalisée en double insu par Schang et ses collaborateurs, 24 patients souffrant de constipation idiopathique chronique ont reçu 200 mg par jour de maléate de trimébutine par voie orale pendant un mois. Les résultats font état d'un temps de transit colique significativement réduit ($p < 0,05$) avec le maléate de trimébutine chez les patients accusant un temps de transit retardé (de 105 ± 9 heures à 60 ± 11 heures), alors que ce temps est demeuré relativement inchangé avec le placebo (de 103 ± 17 heures à 95 ± 10 heures). Le maléate de trimébutine comme le placebo n'a pas eu d'effet sur l'activité électrique chez les patients constipés au temps de transit « normal » et ce, ni avant ni après les repas.

Iléus paralytique postopératoire

Études contrôlées : Cinq études contrôlées et 11 études ouvertes ont été réalisées afin d'évaluer les effets cliniques du maléate de trimébutine en présence d'un iléus postopératoire. Ces études ont porté sur 1 123 patients (340 patients dans les études contrôlées et 783, dans les études ouvertes).

Dans les études contrôlées, le maléate de trimébutine a été administré à raison de doses allant de 100 à 400 mg par voies intraveineuse et intramusculaire. Dans l'ensemble, les résultats indiquent que le maléate de trimébutine a été bien toléré chez les patients. Le laps de temps écoulé avant l'évacuation du premier gaz intestinal a été plus court chez les patients traités par le maléate de trimébutine (52 ± 9 heures), comparativement à ceux du groupe placebo (73 ± 17 heures). De même, la motilité intestinale a repris significativement plus vite dans le groupe de traitement (68 ± 11 heures) que dans le groupe placebo (88 ± 18 heures) ($p < 0,05$). En outre, les patients du groupe recevant le maléate de trimébutine ont éprouvé moins d'inconfort abdominal que ceux du groupe placebo.

Quatorze des 340 patients (4,1 %) ont fait état d'effets secondaires indésirables, tels que vertiges, nausées et/ou vomissements et sécheresse de la bouche. Ces effets indésirables qui étaient de nature bénigne n'ont nécessité aucun traitement médicamenteux concomitant.

Études ouvertes : Dans les 11 études ouvertes, le problème de gaz est réapparu dans

66,4 % des cas en moins de 48 heures et dans 85,4 % des cas en moins de 72 heures. À l'instar des études contrôlées, le maléate de trimébutine a contribué à améliorer l'état postopératoire des patients, procurant un soulagement de l'inconfort abdominal et colique, de la douleur abdominale et des nausées.

Selon les résultats, le maléate de trimébutine a suscité une importante activité contractile intestinale chez les 29 patients traités par le médicament, comparativement aux 13 patients qui ne l'ont pas reçu. Sur le plan clinique, l'étude a montré que la durée de l'iléus paralytique a été notablement plus courte chez les patients qui ont reçu le maléate de trimébutine que chez ceux du groupe témoin. On a noté une réduction moyenne de 23 % avec le maléate de trimébutine quant au passage du premier gaz postopératoire. On a également observé en rapport avec le maléate de trimébutine une atténuation des symptômes associés à l'iléus, notamment les nausées, les vomissements, la distension et la douleur abdominale.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du maléate de trimébutine estimée pour diverses voies d'administration a donné les résultats suivants (DL₅₀ exprimée en mg/kg ± É.T.) :

	SOURIS	RAT	LAPIN
ORALE	> 5 000	> 5 000	2 500 ± 800
I.P.	500 ± 46	550 ± 55	---*
I.V.	43 ± 3	16 ± 3	---*

*aucune étude i.p. et i.v. n'a été effectuée chez le lapin.

Des morts par arrêt respiratoire ont été observées moins de 1 minute, 15 minutes et 24 heures après l'administration du médicament par les voies i.v., i.p. et orale respectivement.

La toxicité aiguë du médicament administré par voie i.v. a été étudiée chez des chiens anesthésiés sous surveillance cardiovasculaire et respiratoire. Aux doses allant de 1 à 20 mg/kg, on a observé des diminutions proportionnelles à la dose de la fréquence respiratoire et de la tension artérielle.

Une mort par arrêt respiratoire s'est produite à la dose de 49 mg/kg. La fonction cardiaque ayant subsisté pendant presque trois minutes après l'arrêt respiratoire, on a imputé cette mort effectivement à un arrêt respiratoire et non à un effet sur le système cardiovasculaire.

Toxicité subaiguë

Pendant quatre semaines, des rats et des chiens beagles ont reçu respectivement des injections de maléate de trimébutine à raison de doses de 4, 8 et 16 mg/kg/jour et de 4, 7 et 12,5 mg/kg/jour respectivement.

Chez le rat, on n'a observé aucun effet toxique spécifique d'organe. Dans le groupe traité

par de fortes doses, on a toutefois recensé un haut taux de mortalité puisque la moitié des animaux sont morts au cours de l'étude. La mort est survenue moins de 15 secondes après l'administration du médicament chez les animaux qui ont présenté des signes d'atteinte aiguë du SNC. La nécropsie a révélé une légère augmentation du poids de la rate et des surrénales chez les mâles soumis à la dose de 16 mg/kg/jour. Aucune anomalie quant à l'apparence des points d'injection n'a été notée.

Chez les chiens, on a observé des signes passagers, mais réversibles, d'effets sur le SNC aux doses de 7 et de 12,5 mg/kg/jour. On a fait état d'une perte générale de poids chez les femelles qui ont reçu les doses élevées ainsi que chez les mâles soumis aux doses de 7 et de 12,5 mg/kg/jour. Les points d'injection chez les animaux traités et témoins étaient comparables.

Toxicité chronique

Pendant 26 semaines, des rats et des chiens beagles ont reçu respectivement par voie orale des doses de maléate de trimébutine de 40, 220 et 1 210 mg/kg/jour, ainsi que de 10, 30 et de 90 à 250 mg/kg/jour.

Chez le rat, on n'a observé aucun signe apparent ou identifiable de toxicité spécifique d'organe cible. Chez les animaux qui ont reçu les doses élevées, on a relevé une faible incidence de mortalité. On a fait état d'une diminution de poids chez les mâles et les femelles du groupe à 1 210 mg/kg/jour ainsi que chez les femelles du groupe à 220 mg/kg/jour. On a constaté une élévation modérée de la SAP et de la SGPT vers la fin de la période de traitement chez les femelles du groupe à hautes doses. À la dose de 1 210 mg/kg/jour, on a constaté une augmentation du poids du foie et des surrénales (par rapport au poids corporel), ainsi qu'une augmentation du poids des reins chez les animaux des groupes à doses élevées. L'examen histopathologique n'a révélé aucune anomalie.

Chez le chien, seuls les animaux recevant la dose de 250 mg/kg/jour ont présenté des signes cliniques d'effets indésirables et de perte de poids. Une diminution du temps de coagulation liée à la dose a été observée à 90 et à 250 mg/kg/jour, phénomène que l'on a également associé à une réduction du temps de prothrombine. Chez les animaux soumis aux doses élevées, on a constaté une diminution du taux d'albumine sérique, parallèlement à une augmentation de l'azote uréique sanguin, de la créatinine sanguine ainsi que du poids du foie, des reins et des surrénales. Aucune anomalie histopathologique n'a été considérée comme étant en rapport avec le traitement.

Tératologie

Dans le cadre des études du pouvoir tératogène, des études de la fertilité et de la reproduction générale ainsi que des études pré- et postnatales effectuées chez le rat, on a procédé à l'administration par voies orale et i.m. de doses de 100 à 1 000 mg/kg et de 12,5 à 50 mg/kg respectivement. Pour les besoins des études du pouvoir tératogène, des lapins ont reçu par voies orale et sous-cutanée des doses de maléate de trimébutine de 50 à 200 mg/kg et de 25 à 100 mg/kg respectivement.

Mutagénicité

Aucune anomalie à caractère tératogène n'a été observée lors de ces études et le maléate de trimébutine n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité, la reproduction,

l'évolution et l'issue des gestations, ni sur le développement des rejets pendant la lactation.

Les études de la mutagénicité *in vivo* chez les souris soumises à des doses de 3 000 à 12 000 mg/kg comme les études de la mutagénicité et de la cancérogénicité *in vitro* n'ont mis en évidence aucun indice de toxicité médullaire ni de pouvoir mutagène ou carcinogène en rapport avec le maléate de triméthylbutène.

RÉFÉRENCES

1. Arzac M. Expérimentation clinique du débridat en chirurgie générale. *Hip. Inf. Therap.* 1972;3,2:103-106.
 2. Bantman, C. Conclusions d'une application du débridat en médecine pratique dans les colopathies. *Hop. Inf. Therap.* 1972; 3, 4:213-214.
 3. Cinqualbre J, Lampert M, Avalos S, Forster E. Essai clinique d'un nouveau péristaltogène agissant au niveau des synapses digestives. *J. Med. Strasbourg* 1973; 4, 12:973-976.
 4. Cope A. Étude clinique comparative de l'association clidinium (br)-chloridiazepoxide et de la trimébutine dans le traitement des colopathies fonctionnelles. *Med. Chir. Dig.* 1981; 10, 8:713-717.
 5. Corazza G R, Vaira D, Milletti S, Vanzini S, Gasbarrini G. Controlled clinical evaluation of pinaverium bromide and trimebutine in functional disorders of colon. *Acta Therapeutica* 1983; 9 : 383-389.
 6. Dika-N'Sangue, Ekwe, Bell, Lartizien. La trimébutine : médicament dans les suites opératoires de la chirurgie abdomino-pelvienne. *Gas. Med. France* 1974; 81, 3:276-278.
 7. Dornier R. Expérimentation clinique de la trimébutine. *Ann. Med. Nancy* 1972; 11:1647-1651.
 8. Fabre P, Izquierdio Ch, Mayeux C I, Parneix M. Intérêt postopératoire de la trimébutine en chirurgie abdominale. *Bordeaux Medical* 1973; 2:203-208.
 9. Fielding J F. Double-blind trial of trimebutine in the irritable bowel syndrome. *Ir. Med. J.* 1980; 73, 10:377-379.
 10. Francillon J, Phillippe M P. Essais en chirurgie abdominale d'une nouvelle molécule, la trimébutine, dans les reprises du transit postopératoire. *Lyon Med.* 1971; 225, 4:363-365. *Gaz. Med. France* 1971; 5, 30:39-42.
 11. Frexinos J, Fioramonti J, Bueno L. Effect of trimebutine on colonic myoelectrical activity. *Fur. J. Clin. Pharmaco.* 1985;28:181-185.
 12. Grenier J F, Schang J C, Dauchel J. Étude électromyographique des effets de la trimébutine sur la motricité intestinale au cours de la période postopératoire. *J. Med. Strasbourg* 1997; 8, 5:335-338.
 13. Guilmin M. Étude du débridat dans les suites de la chirurgie abdominale. *Arch. Med. Ouest* 1973;5,4.
-

14. Isman H, Lupo B, Narache R. Effet du débridat (trimébutine) sur la motricité sigmoïdienne et recto-sigmoïdienne chez le sujet normal et chez le colopathe. *Gaz. Med. France* 1982; 89, 11:1272-1276.
 15. Lagache G, Dumont, Chevert J, Proye C. Appréciation clinique de l'efficacité de la tolérance de la trimébutine dans les reprises de transit postopératoire en chirurgie abdominale. *Lille mde.* 1971; 16, 8, supp. 4:1209-1210.
 16. Le Bras J Y. Contribution à l'étude clinique de l'action de la trimébutine sur le comportement de l'appareil digestif après intervention en chirurgie abdominale majeure. *Ouest Medical* 1973; 26, 3:317-320.
 17. Lee S W. Essai clinique de la ploytubine sur des patients présentant des symptômes du colon irritable. *Le Nouveau Journal Médical* 1981; 24, 9.
 18. Luttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr. Med. Res. Opin.* 1980; 6, 6:437-443.
 19. Luttecke K. A trial of trimebutine in spastic colon. *J. Int. Med. Res.* 1978; 6, 2:86-88.
 20. Malavaud A. Essai de la trimébutine dans la reprise du transit digestif en chirurgie abdominale. *Anesth. Analg. Rea.* 1972; 29,1:65-69.
 21. Meunier P. Effets de la trimébutine sur la motricité colique dans les colopathies. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1980; 4,1bis;261A.
 22. Moctezuma U, Gastro B, Leon B, Guerra I. Trimebutine en el tratamiento del colon irritable. *Invest. Med. Int.* 1977; 4, 1:71-74.
 23. Moine D, Picard P. Une nouvelle thérapeutique dans les suites opératoires de la chirurgie abdominale et dans les troubles du transit intestinal. *Gaz. Med. France* 1971; sup.30:43-44.
 24. Moshal M G, Herron M. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon. *J. Int. Med. Res.* 1979; 7, 3:31-234.
 25. Reboa G, Bertoglio C, Terrizzi A, et al. L'azione della trimebutina sull'attività elettrica e manometrica del colon normale e patologico. *Rivista Di Gastro-Enterologia* 1976; 28, 1:1,16.
 26. Sarna S, Chevy W Y, London R E, Dodds W J, Myers T, Chang T M. Cause-and-effect relationship between motilin and migrating myoelectric complexes. *Am. J. Physiol.* 1984; 245:G277-G284.
 27. Sasaki D, Kido A, Yoshida Y. Effect of antispasmodic drugs on the colonic motility II: Clinical study in man. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1984;
-

- 22, 7:338-341.
28. Schang J C, Devroede G, Pilote M. Beneficial effects of trimebutine in patients suffering from irritable bowel disease (IBS) with normal transit or constipation. *Gastroenterology* 1988; 94 (5):403.
 29. Shannon S, Hollingsworth J, Cook J J, Collins S M. Effects of trimebutine on postprandial colonic motor activity in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Gastrointestinal Motility* 1989; 1(1):9-14.
 30. Stoppa R, Petit J. Résultats de l'utilisation de la trimébutine en chirurgie abdominale. *J. Sci. Med. Lille* 1972; 90, 8:319-320.
 31. Tete R, Grossetete J L. La trimébutine en gastro-entérologie. *Cahiers médicaux lyonnais* 1971; 47, 35:3971.
 32. Toulemonde H. Action de la trimébutine (Debridat) sur la reprise du transit après intervention digestive. *Rev. Med. Toulouse* 1972; 8,4.
 33. Toussaint J, Cremer M, Pintens H. Étude en simple aveugle de la trimébutine et de la mebeverine dans le colon irritable et la dyspepsie. *Acta Ther.* 1981; 7, 3:261-268.
 34. Valori R, Shannon S, Reddy N, Daniel E E, Collins S M. The action of trimebutine maleate on gastrointestinal motility is mediated by opiate receptors in human subjects. *Gastroent. Clin. Biol.* 1987; 11:102B-104B.
 35. Vergues J. La trimébutine dans le traitement de l'iléus paralytique postopératoire en chirurgie abdominale. *J. Med. Montpellier* 1972; 7, 7:369-372.
 36. MONOGRAPHIE DE PRODUIT, Modulon® (maléate de trimébutine) 200 mg, Aptalis Pharma Canada, Inc. Date de révision : 2 novembre 2011, numéro de contrôle : 150622.
-