

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TEVA-DOMPERIDONE**

Comprimés de dompéridone, Norme Teva
10 mg

(sous forme de maléate de dompéridone)

Modificateur de la motilité des voies digestives supérieures

<p>Teva Canada Limitée 30 Novopharm Court Toronto, Ontario M1B 2K9 www.tevacanada.com</p> <p>Numéro de contrôle de la présentation: 214358</p>	<p>Date de rédaction: Le 11 avril 2018</p>
--	--

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-DOMPERIDONE

Comprimés de dompéridone, norme Teva
10 mg

(sous forme de maléate de dompéridone)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Modificateur de la motilité des voies digestives supérieures

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) est un antagoniste des récepteurs périphériques de la dopamine qui possède des propriétés antiémétiques et stimule la motilité gastrique, et dont la structure moléculaire est apparentée à celle des butyrophénones.

La dompéridone augmente efficacement le péristaltisme de l'œsophage ainsi que la pression du sphincter œsophagien inférieur (PSOI), stimule la motilité et le péristaltisme gastriques et améliore la coordination gastroduodénale; elle facilite ainsi la vidange gastrique et diminue le temps de transit dans l'intestin grêle.

Le mode d'action de la dompéridone est lié à son activité inhibitrice sur les récepteurs périphériques de la dopamine. La dompéridone peut inhiber les vomissements provoqués par la stimulation de la zone chimioréceptrice de déclenchement (située hors de la barrière hémato-encéphalique) par l'apomorphine, l'hydergine, la morphine ou la lévodopa. Certains signes indirects indiquent que ces vomissements sont également maîtrisés au niveau gastrique; la dompéridone inhibe en effet également les vomissements provoqués par la lévodopa administrée par voie orale, et les concentrations de dompéridone dans la paroi gastrique après absorption par voie orale sont nettement plus élevées que les concentrations dans le plasma ou les autres organes. La dompéridone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique d'emblée, aussi ne devrait-elle pas entraîner d'effets sur le SNC.

Une étude approfondie sur les effets de la dompéridone sur l'intervalle QT a été menée chez des sujets en bonne santé. Cette étude, dans laquelle des doses de 10 mg à 20 mg d'un placebo, d'un agent de comparaison actif et d'un témoin positif ont été administrées 4 fois par jour, a montré une différence maximale (moyenne des moindres carrés) de 3,4 ms entre la variation de l'intervalle QTc (p/r à la valeur initiale) observée avec l'administration de 20 mg *qid* de dompéridone et celle observée avec l'administration du placebo le jour 4. L'IC₉₀ % bilatéral (1,0 – 5,9 ms) n'a pas dépassé 10 ms. Bien que les résultats de cette étude montrent que l'administration *qid* de 10 mg ou de 20 mg de dompéridone à des sujets en bonne santé ne modifie pas significativement l'intervalle QTc, certaines lacunes limitent les conclusions que

l'on peut tirer de cette étude. La principale lacune est le fait qu'aucune dose suprathérapeutique (quantité 5 fois supérieure à la dose recommandée) n'ait été administrée, de sorte qu'on ne peut augurer de l'effet de concentrations élevées chez le patient.

La dompéridone élève les taux de prolactine sériques, mais n'a pas d'incidence sur les taux d'aldostérone circulante.

Chez l'homme, on obtient les taux sériques de pointe de dompéridone 10 à 30 minutes après l'injection i.m. et 30 minutes après l'administration par voie orale (chez le sujet à jeun). Deux heures après la prise orale, les concentrations plasmatiques sont plus faibles qu'après l'administration par voie i.m.; ce phénomène est sans doute lié au métabolisme de premier passage hépatique et au métabolisme dans la paroi intestinale. Les taux sériques de pointe sont de 40 ng/mL après une injection i.m. de 10 mg, de 20 ng/mL après la prise d'un seul comprimé à 10 mg et 70 à 100 ng/mL après plusieurs doses orales de 60 mg (en comprimés ou en gouttes). La demi-vie a été évaluée à environ 7,0 heures dans tous les cas. Chez l'homme, la liaison de l'agent aux protéines plasmatiques a été évaluée à 91,7 % et 93,0 % pour des concentrations de dompéridone tritiée de 10 et de 100 ng/mL respectivement.

La dompéridone est métabolisée essentiellement par hydroxylation et *N*-désalkylation oxydative en hydroxydompéridone et en acide 2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-benzimidazole-1-propionique, respectivement. Des essais métaboliques menés *in vitro* avec des inhibiteurs diagnostiques révèlent que la *N*-désalkylation de la dompéridone est principalement assurée par le CYP3A4, tandis que les isoenzymes CYP1A2 et CYP2E1 sont plutôt responsables de l'hydroxylation du cycle aromatique. Après administration par voie orale de 40 mg de dompéridone marquée au ¹⁴C à des volontaires sains, on a retrouvé 31 % de la radioactivité dans les urines et 66 % dans les selles sur une période de 4 jours.

Biodisponibilité comparative

On a mené une étude visant à comparer la biodisponibilité relative des comprimés de dompéridone à 10 mg (Teva Canada Limitée) à ceux de Motilium® à 10 mg (Janssen Pharmaceutica inc.). Dans le cadre de cette étude croisée, randomisée et à l'insu, on a administré à jeun une dose unique de comprimés (6 × 10 mg) à 24 hommes volontaires en bonne santé. On a prélevé des échantillons de sang avant (0 h) et après l'administration du médicament (à 10, 20, 30 et 45 minutes, puis à 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 et 24 heures).

Les échantillons sanguins ont été analysés par la méthode de CLHP à détection UV. Les indices pharmacocinétiques obtenus sont indiqués au tableau ci-dessous :

Moyenne (% C.V.) des paramètres pharmacocinétiques obtenus pour la dompéridone

	ASC _{0-t} (ng•h/mL)	t _{max} (h)	C _{max} ng/mL	ASC _{0-∞} (ng•h/mL)
Teva Canada Limitée	210,73	0,91	71,72	223,86
Janssen	217,10	0,83	74,76	231,49

Selon cette étude de biodisponibilité, le taux et la vitesse d'absorption obtenus pour les comprimés de dompéridone à 10 mg de Teva Canada Limitée et ceux de la formule de Janssen (Motilium[®]) sont comparables.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) est indiqué dans le traitement symptomatique des troubles de la motilité des voies digestives supérieures associés à une gastrite chronique ou subaiguë, et à la gastroparésie diabétique.

On peut également prescrire TEVA-DOMPERIDONE dans la prévention des troubles digestifs associés aux agents antiparkinsoniens dopaminergiques.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou aux ingrédients que renferme la préparation. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.

TEVA-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) est contre-indiqué chez les patients :

- chez qui l'on connaît une prolongation de l'un des intervalles de la conduction cardiaque, plus particulièrement de l'intervalle QT;
- présentant un déséquilibre électrolytique important;
- souffrant d'une cardiopathie sous-jacente, p. ex. d'insuffisance cardiaque congestive;
- atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

L'administration concomitante de dompéridone et de médicaments qui prolongent l'intervalle QTc est contre-indiquée.

L'administration concomitante de dompéridone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, comme les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole), les macrolides antibiotiques (p. ex. l'érythromycine), les inhibiteurs de la protéase du VIH et la néfazodone, est contre-indiquée (voir *Mises en garde, Interactions médicamenteuses*).

TEVA-DOMPERIDONE ne doit pas être utilisé lorsque la stimulation des voies digestives peut être dangereuse, c.-à-d. en cas d'hémorragie digestive, d'obstruction mécanique ou de perforation.

TEVA-DOMPERIDONE est contre-indiqué chez les patients qui ont une tumeur hypophysaire sécrétant de la prolactine (prolactinome).

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

Événements indésirables cardiovasculaires

De récentes études épidémiologiques ont montré que la dompéridone peut être associée à une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite cardiaque (voir *Effets indésirables*). Le risque peut être plus élevé chez les patients de plus de 60 ans ou chez les patients qui prennent des doses quotidiennes supérieures à 30 mg.

Par conséquent, compte tenu des cas d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite cardiaque susmentionnés, la dompéridone ne doit pas être employée chez les patients :

- qui prennent des agents qui prolongent l'intervalle QT (*voir Contre-indications, Interactions médicamenteuses*);
- chez qui le temps de conduction cardiaque est déjà prolongé, plus particulièrement l'intervalle QTc (*voir Contre-indications, Interactions médicamenteuses*);
- qui présentent des troubles électrolytiques importants ou qui souffrent d'une affection cardiaque sous-jacente, telle l'insuffisance cardiaque congestive (*voir Contre-indications*);
- qui prennent des inhibiteurs du CYP3A4 (*voir ci-dessous*), ces derniers étant susceptibles de faire augmenter les concentrations plasmatiques de dompéridone (*voir Contre-indications, Interactions médicamenteuses*).

La dompéridone doit être utilisée à la plus faible dose possible pendant la période la plus courte possible.

La dose maximale recommandée dans toutes les indications est de 30 mg par jour, soit un comprimé de 10 mg trois fois par jour, car l'administration de doses quotidiennes > 30 mg est associée à une hausse possible du risque d'événements cardiaques graves (*voir Contre-indications, Posologie et administration, Interactions médicamenteuses, Effets indésirables*).

Pour les patients qui sont plus à risque de présenter une prolongation de l'intervalle QT et/ou une arythmie cardiaque, on devrait envisager de procéder à une évaluation de la fonction cardiaque, y compris un ÉCG, avant d'entamer un traitement par le dompéridone ainsi que pendant le traitement.

Appareil cardiovasculaire

L'administration concomitante de dompéridone et de kétoconazole, dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, a entraîné une augmentation de l'intervalle QT plus importante que celle observée par suite de l'administration de kétoconazole seul (*voir la section Interactions médicamenteuses ci-après*). L'administration concomitante de ces deux agents est donc contre-indiquée. Aucune prolongation de l'intervalle QT n'a été observée par suite de l'administration de doses orales de dompéridone allant jusqu'à 160 mg/jour, soit une quantité équivalente à deux fois la dose thérapeutique maximale recommandée par jour. **Il importe de remarquer qu'arythmies cardiaques et décès ont été observés à la suite de l'administration de doses parentérales très élevées.**

Ces résultats doivent être pris en considération si l'on prescrit de la dompéridone avec un autre inhibiteur du CYP3A4, car une augmentation des taux plasmatiques de dompéridone pourrait en résulter.

L'administration concomitante de dompéridone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, comme les antifongiques azolés administrés par voie générale, les macrolides tels que l'érythromycine, la clarithromycine et la télichromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la néfazodone et le jus de pamplemousse, est contre-indiquée (*voir Contre-indications, Interactions médicamenteuses*).

L'administration concomitante de dompéridone et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4, comme le diltiazem, le vérapamil et certains macrolides n'est pas recommandée. L'administration concomitante de dompéridone et de médicaments qui prolongent l'intervalle QT (*voir la liste ci-dessous**) est contre-indiquée (*voir Contre-indications*).

Liste de médicaments qui entraînent une prolongation de l'intervalle QT :

- Antiarythmiques de classe IA (p. ex. disopyramide, hydroquinidine, quinidine)
- Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol)
- Certains antipsychotiques (p. ex. halopéridol, pimozide, sentindole)
- Certains antidépresseurs (p. ex. citalopram, escitalopram)
- Certains antibiotiques (p. ex. érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, spiramycine)
- Certains antifongiques (p. ex. pentamidine)
- Certains antipaludéens (en particulier l'halofantrine et la luméfiantrine)
- Certains agents gastro-intestinaux (p. ex. cisapride, dolasétron, prucalopride)
- Certains antihistaminiques (p. ex. méquitazine, mizolastine)
- Certains anticancéreux (p. ex. torémifène, vandétanib, vincamine)
- Certains médicaments ne faisant pas partie de ceux-ci (p. ex. bépridil, diphémanil, méthadone)

*La liste d'exemples de médicaments qui prolongent l'intervalle QT pourrait ne pas être exhaustive.

Taux de prolactine

Les antagonistes des récepteurs de la dopamine entraînent une augmentation des taux de prolactine qui persiste pendant la durée de l'administration chronique. Des cultures tissulaires

ont indiqué qu'environ un tiers des cancers du sein sont liés à la prolactine *in vitro*; il s'agit donc là d'un facteur potentiellement important quand on envisage de prescrire ces agents à des sujets ayant déjà présenté un cancer du sein. Bien qu'on ait signalé des troubles comme la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance, on n'a pas établi la portée clinique de l'hyperprolactinémie pour la plupart des sujets. Une augmentation des néoplasmes mammaires a été notée chez les rongeurs après l'administration chronique d'antagonistes des récepteurs de la dopamine. Toutefois, ni les études cliniques, ni les études épidémiologiques réalisées jusqu'ici n'ont permis d'établir un rapport entre l'administration chronique de ces agents et l'oncogenèse mammaire. On considère les données présentement disponibles comme étant trop limitées pour être concluantes.

Fonction rénale

La demi-vie d'élimination de la dompéridone passe de 7,4 à 20,8 heures chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (créatinine sérique > 6 mg/100 mL ou 0,6 mmol/L), mais les concentrations plasmatiques sont plus faibles chez ces patients que chez les volontaires sains. Étant donné que très peu de médicament est excrété tel quel par voie rénale, il est peu probable qu'il faille ajuster la posologie en cas d'administration d'une dose unique chez les insuffisants rénaux. Par contre, en cas d'administration de doses multiples, la fréquence posologique doit être réduite à une ou deux fois par jour, selon la gravité de l'insuffisance, et il peut être nécessaire de réduire la dose. En règle générale, les patients qui suivent un traitement au long cours devraient être évalués régulièrement.

Emploi pendant la grossesse

Les études animales n'ont pas révélé que le médicament a un effet tératogène ou embryotoxique primaire sur les fœtus (voir TOXICOLOGIE), mais des études comparables n'ont pas été réalisées chez les femmes enceintes. On ne doit donc pas utiliser TEVA-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) chez la femme enceinte, à moins que les avantages prévus ne l'emportent sur les risques possibles.

Emploi pendant l'allaitement

La dompéridone est excrétée dans le lait maternel en concentrations très faibles. L'allaitement n'est donc pas recommandé chez les mères qui prennent TEVA-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone), à moins que les avantages prévus ne l'emportent sur les risques potentiels.

Emploi chez les enfants

Étant donné que l'innocuité et l'efficacité de la dompéridone n'ont pas été établies chez l'enfant, on ne doit pas administrer ce médicament aux enfants.

PRÉCAUTIONS

Chez le patient qui développe une galactorrhée ou une gynécomastie, l'arrêt du traitement entraînera la disparition de ces symptômes.

Emploi en présence d'insuffisance hépatique

Étant donné que la dompéridone subit un métabolisme hépatique important, elle ne doit pas être utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir Contre-indications).

Emploi en présence d'insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination de la dompéridone passe de 7,4 à 20,8 heures chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (créatinine sérique > 6 mg/100 mL ou 0,6 mmol/L), mais les concentrations plasmatiques sont plus faibles chez ces patients que chez les volontaires sains. La fréquence posologique doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors d'études cliniques réalisées avec la dompéridone administrée par voie orale, la fréquence globale des effets secondaires a été < 7 %. Certains de ces effets secondaires sont une extension des propriétés antidopaminergiques de la dompéridone. La plupart de ces effets disparaissent spontanément pendant le traitement ou sont aisément tolérés. Les réactions les plus graves ou les plus gênantes (galactorrhée, gynécomastie, troubles menstruels) sont dose-dépendantes et disparaissent progressivement après diminution de la posologie ou interruption du traitement.

SNC (4,6 %) : xérostomie (1,9 %), céphalées/migraines (1,2 %), insomnie, nervosité, étourdissements, soif, léthargie, irritabilité (< 1 % dans tous les cas).

Voies digestives (2,4 %) : crampes abdominales, diarrhée, régurgitation, nausées, modifications de l'appétit, brûlures d'estomac, constipation (< 1 % dans tous les cas).

Endocriniens (1,3 %) : bouffées de chaleur, mastalgie, galactorrhée, gynécomastie, troubles menstruels.

Cutanéo-muqueux (1,1 %) : éruptions, prurit, urticaire, stomatite, conjonctivite.

Urinaires (0,8 %) : pollakiurie, dysurie.

Cardiovasculaires (0,5 %) : œdème, palpitations.

Musculo-squelettiques (0,1 %) : crampes dans les jambes, asthénie.

Divers (0,1 %) : intolérance au médicament.

Paramètres biochimiques : hyperprolactinémie, augmentation des taux d'AST (SGOT), d'ALT (SGPT) et de cholestérol (< 1 % dans tous les cas).

Il est rare que les adultes éprouvent des symptômes extrapyramidaux, mais le cas échéant, ceux-ci sont spontanément résolus à l'arrêt du traitement. Il n'est pas exclu que des effets indésirables d'ordre neurologique puissent se produire en cas de lésion de la barrière hémato-

encéphalique, ou encore si celle-ci n'a pas atteint son plein développement (comme c'est le cas chez les nourrissons).

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Appareil cardiovasculaire : Torsades de pointes, arythmies ventriculaires graves (fréquence inconnue), mort subite (fréquence inconnue).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Selon certaines études d'interactions *in vivo*, le kétoconazole produit une inhibition marquée du métabolisme de la dompéridone par le CYP3A4. Ainsi d'après les études pharmacocinétiques, l'administration concomitante de kétoconazole fait augmenter de 3 à 10 fois l'ASC (aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps) et la C_{\max} (concentration plasmatique maximale) de la dompéridone.

L'administration concomitante de dompéridone et de kétoconazole a entraîné une augmentation de l'intervalle QT plus importante (maximum de 10 à 20 ms) que celle observée par suite de l'administration de kétoconazole seul. Aucune prolongation de l'intervalle QT n'a été observée par suite de l'administration de doses orales de dompéridone allant jusqu'à 160 mg/jour, soit une quantité équivalente à deux fois la dose thérapeutique maximale recommandée par jour. Il importe de remarquer qu'arythmies cardiaques et décès ont été observés à la suite de l'administration de doses parentérales élevées.

Il est important de tenir compte des résultats de ces études lorsqu'on prescrit de la dompéridone en concomitance avec un inhibiteur du CYP3A4 (ce qui peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de la dompéridone) ou avec un agent qui provoque une prolongation de l'intervalle QT ou des torsades de pointes, en particulier si le patient est particulièrement exposé à ces torsades (*voir Contre-indications, Mises en garde*).

L'administration concomitante de dompéridone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (*voir Contre-indications, Mises en garde*).

L'administration concomitante de dompéridone et de médicament qui prolongent l'intervalle QT est contre-indiquée (*voir Contre-indications, Mises en garde*).

Liste de médicaments qui entraînent une prolongation de l'intervalle QT :

- Antiarythmiques de classe IA (p. ex. disopyramide, hydroquinidine, quinidine)
- Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol)
- Certains antipsychotiques (p. ex. halopéridol, pimozide, sentindole)
- Certains antidépresseurs (p. ex. citalopram, escitalopram)
- Certains antibiotiques (p. ex. érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, spiramycine)
- Certains antifongiques (p. ex. pentamidine)
- Certains antipaludéens (en particulier l'halofantrine et la luméfantrine)

- Certains agents gastro-intestinaux (p. ex. cisapride, dolasétron, prucalopride)
- Certains antihistaminiques (p. ex. méquitazine, mizolastine)
- Certains anticancéreux (p. ex. torémifène, vandétanib, vincamine)
- Certains médicaments ne faisant pas partie de ceux-ci (p. ex. bépridil, diphémanil, méthadone)

* Il est possible que cette liste ne soit pas complète.

L'administration concomitante d'agents anticholinergiques peut compromettre les effets bénéfiques de TEVA-DOMPERIDONE.

La principale voie métabolique de la dompéridone est assurée par le CYP3A4. Selon les résultats obtenus *in vitro*, l'administration concomitante de tout agent entraînant une inhibition importante de cette enzyme risque de faire augmenter les taux plasmatiques de dompéridone. Les agents ci-dessous sont des exemples d'inhibiteur du CYP3A4 :

- Antifongiques azolés;
- Macrolides antibiotiques;
- Inhibiteurs de la protéase du VIH; et
- Néfazodone.

Étant donné que la dompéridone augmente la motilité de l'estomac et de l'intestin grêle, elle peut accélérer l'absorption des médicaments au niveau du grêle et ralentir du même coup l'absorption gastrique, en particulier si ces agents sont administrés sous forme de préparation à libération prolongée ou entérosoluble.

Il faut user de prudence lorsqu'on administre la dompéridone en association avec un IMAO.

L'administration concomitante d'antiacides ou d'inhibiteurs des récepteurs H₂ ne réduit pas l'absorption du maléate de dompéridone.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

D'après les propriétés pharmacologiques de la dompéridone, les symptômes du surdosage peuvent intéresser le SNC (somnolence, désorientation et réactions extrapyramidales, en particulier chez les enfants) ainsi que l'appareil cardiovasculaire (possibilité d'arythmies et d'hypotension).

Traitement

L'administration d'anticholinergiques, d'antiparkinsoniens ou d'antihistaminiques ayant des propriétés anticholinergiques peut être utile pour maîtriser les symptômes extrapyramidaux. Comme il n'existe pas d'antidote spécifique de la dompéridone, le lavage gastrique et l'administration de charbon activé peuvent être utiles en cas de surdosage. On recommande d'administrer un traitement de soutien et de surveiller le patient de près, notamment au moyen de l'ÉCG.

En cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations importantes :

Les effets prévus d'une augmentation posologique doivent l'emporter sur les risques potentiels.

Menés après la commercialisation du produit, les récentes études épidémiologiques et l'examen des données d'innocuité montrent que le risque d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite peut être plus élevé chez les patients de plus de 60 ans ou chez ceux qui prennent des doses quotidiennes supérieures à 30 mg (*voir Mises en garde – Mises en garde et précautions importantes, Interactions médicamenteuses, Effets indésirables*).

La dompéridone doit être utilisée à la plus faible dose possible pendant la période la plus courte possible.

Considérations posologiques

La dose maximale recommandée dans toutes les indications est de 30 mg par jour, soit un comprimé de 10 mg trois fois par jour, car l'administration de doses quotidiennes > 30 mg est associée à une hausse possible du risque d'événements cardiaques graves (*voir Contre-indications, Mises en garde*).

Insuffisance rénale

Étant donné que très peu de médicament est excrété tel quel par voie rénale, il est peu probable qu'il faille ajuster la posologie en cas d'administration d'une dose unique chez les insuffisants rénaux. Par contre, en cas d'administration de doses multiples, la fréquence posologique doit être réduite à une ou deux fois par jour, selon la gravité de l'insuffisance, et il peut être nécessaire de réduire la dose. En règle générale, les patients qui suivent un traitement au long cours devraient être évalués régulièrement (*voir Mises en garde et précautions, Fonction rénale*).

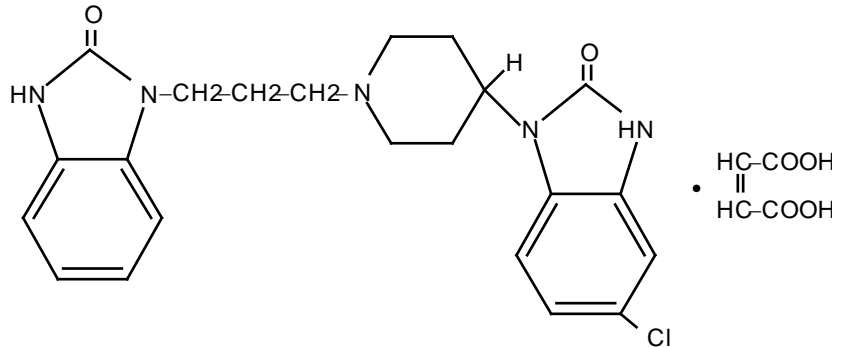
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Maléate de dompéridone

Dénomination systématique : (Z)-2-Butènedioate de 5-chloro-1-[1-[3-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (1:1)

Formule développée :



Formule moléculaire : $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Masse moléculaire : 541,99 g/mol

Description : Le maléate de dompéridone se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé. Il est soluble dans le *N,N*-diméthylformamide mais non dans l'eau. Son point de fusion se situe entre 223 °C et 231 °C.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

TEVA-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) est offert dans la teneur suivante :

10 mg : Comprimés pelliculés, ronds, biconvexes, de couleur blanche, portant l'inscription « rph D51 » gravée d'un côté et uni de l'autre. Chaque comprimé contient 12,73 mg de maléate de dompéridone, ce qui correspond à 10 mg de dompéridone.

Présentation : Flacons de 500 comprimés

Ingrédients non médicinaux :

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, docusate sodique (85 %) – benzoate sodique (15 %), hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polydextrose, povidone, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et triacétine.

PHARMACOLOGIE

Le maléate de dompéridone est un antagoniste de la dopamine qui ne traverse pas d'emblée la barrière hémato-encéphalique et dont les effets principaux proviennent de son action sur les récepteurs dopaminergiques périphériques.

Bien que, *in vitro*, la ³H-dompéridone se lie de manière spécifique et sélective aux récepteurs dopaminergiques des corps striés de la souris et du rat, *in vivo*, la dompéridone ne déplace pas la ³H-spipéronone des aires dopaminergiques du cerveau de rat, et elle ne produit pas d'augmentation des concentrations cérébrales d'acide homovanillique chez cet animal. Conséquemment, même en concentrations 100 fois supérieures à la dose antiémétique, la dompéridone n'a pas d'effet sur le comportement, les réflexes conditionnels, l'autostimulation intracrânienne ou l'EEG. Ces études indiquent que la dompéridone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Chez le babouin et le chien, l'administration de dompéridone par voie intraveineuse produit une augmentation dose-dépendante de la pression du sphincter œsophagien inférieur. Des études sur la relaxation gastrique montrent que l'administration de doses de 1 et 3 mg/kg (*sic*) de dompéridone par voie intraveineuse chez le chien augmente le tonus gastrique. Chez le même animal, l'administration intraveineuse d'une dose de 0,3 mg/kg de dompéridone prévient la relaxation gastrique induite par la dopamine. La dompéridone neutralise de manière dose-dépendante la relaxation produite par la dopamine et la norépinéphrine dans une préparation isolée d'estomac/duodénum de cobaye. De plus, dans ce même type de préparation *in vitro*, la dompéridone augmente l'amplitude des ondes péristaltiques tout en diminuant la fréquence. Chez la chienne, la dompéridone (1 mg/kg) augmente la pression de contraction de l'antre tout en diminuant la fréquence des contractions. L'administration d'une dose de 0,3 mg/kg par voie i.v. a également prévenu la relaxation gastrique et a réduit l'amplitude de l'activité phasique induite par la dopamine. La dompéridone améliore la coordination antroduodénale (définie comme étant la propagation des ondes péristaltiques entre l'estomac et le duodénum) dans une préparation isolée d'estomac/duodénum de cobaye. Chez le chien, l'administration intraveineuse d'une dose de dompéridone de 0,31 mg/kg produit une augmentation de 35 % à 80 % de la coordination antroduodénale. Toujours chez le chien, l'administration de dompéridone, à raison de 0,35 mg/kg ou de 0,7 mg/kg i.v., produit une augmentation significative de la distension du sphincter pylorique. Des études sur la vidange gastrique montrent que l'administration intraveineuse de 0,4 mg/kg de dompéridone produit une diminution significative (50 %) de la phase stationnaire d'un repas solide chez le chien, et qu'elle augmente également la vitesse de la vidange. La dompéridone contrecarre la prolongation de la phase stationnaire des aliments solides et semi-solides produite par la dopamine.

La dompéridone est un inhibiteur puissant des vomissements induits par l'apomorphine chez le chien. En effet, la DE₅₀ mesurée après injection sous-cutanée de 0,31 mg/kg d'apomorphine se

chiffre à 0,007 mg/kg par voie sous-cutanée et à 0,031 mg/kg par voie orale. La dompéridone est aussi hautement efficace pour prévenir les vomissements induits par l'hydergine, la lévodopa et la morphine, mais elle n'a aucun effet sur ceux provoqués par l'administration de sulfate de cuivre.

La dompéridone produit une augmentation significative des concentrations plasmatiques de prolactine chez le rat, effet qui peut être aboli par l'apomorphine. Les taux de prolactine mesurés chez des rats ayant reçu des doses de dompéridone de 0,25 mg/kg/j pendant 14 jours étaient nettement plus élevés que ceux observés chez les rats n'ayant pas reçu de traitement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce animale	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg) 7 jours
Souris	M	i.v.	56,5 (43,2 – 73,8)
	F	i.v.	56,8 (43,5 – 74,2)
Rat	M	i.v.	56,3 (43,1 – 73,6)
	F	i.v.	68,8 (52,6 – 89,9)
Cobaye	M	i.v.	42,9 (32,8 – 56,1)
	F	i.v.	44,4 (34,0 – 58,0)
Chien	M & F	i.v.	42,7 (32,7 – 55,9)
Souris	M	orale	> 1280
	F	orale	> 1280
Rat	M	orale	> 1280
	F	orale	> 1280
Cobaye	M	orale	796 (424 – 1493)
	F	orale	> 1280
Chien	M & F	orale	> 160
Chien	M & F	s.c.	> 160

Signes de toxicité

1. Après administration intraveineuse :

Souris : ptosis (≥ 20 mg/kg), sédation (≥ 40 mg/kg), tremblements et convulsions (> 80 mg/kg).

Rat : ptosis, sédation et catalepsie (≥ 5 mg/kg), convulsions (≥ 80 mg/kg).

Cobaye : ptosis et sédation (≥ 20 mg/kg) et dyspnée avant le décès à 40 mg/kg.

Chien : ataxie, sédation et vomissement à partir de 10 mg/kg.

2. Après administration orale :

Souris : ptosis, sédation et, occasionnellement, ataxie (≥ 320 mg/kg).

Rat : ptosis, sédation et catalepsie (≥ 40 mg/kg).

Cobaye : ptosis, sédation et, occasionnellement, diarrhée (≥ 320 mg/kg).

Chien : vomissements à 160 mg/kg.

3. Après administration sous-cutanée :

Chien : sédation et immobilité cataleptique.

TOXICITÉ SUBAIGÜE

Toxicité intraveineuse chez le rat Wistar (étude de 3 semaines)

Des doses de dompéridone de 0; 2,5; 10 et 40 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse à des rats (10 M et 10 F par groupe), à raison d'une dose par jour six jours par semaine. Aucun effet n'a été observé sur la mortalité, le comportement ou l'apparence. Une diminution importante de la consommation de nourriture et du gain pondéral a été observée avec la dose élevée, mais seulement chez les mâles.

Une augmentation des polynucléaires hétérophiles segmentés a été observée chez les animaux ayant reçu la dose élevée, de même qu'une diminution des lymphocytes. Exception faite d'une hausse de la phosphatase alcaline, les analyses sériques ont donné des résultats normaux chez toutes les femelles ayant reçu le traitement. Une augmentation de l'haptoglobine a toutefois été observée chez les mâles et chez les femelles ayant reçu la dose élevée.

Une irritation de la queue, modérée ou prononcée et accompagnée d'une nécrose progressive a été notée chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose de 40 mg/kg, dose à laquelle plusieurs femelles ont du reste présenté une stimulation des glandes mammaires. Une diminution du poids de la rate a été observée dans tous les groupes de traitement, chez les mâles comme chez les femelles. Le poids de la plupart des organes a accusé une diminution chez les animaux ayant reçu la dose élevée, en particulier chez les mâles, chez qui le poids corporel avait chuté en fin d'étude. Les observations suivantes ont été faites à l'examen histopathologique : diminution du nombre de corps jaunes dans les ovaires à 40 mg/kg, plissement accru de la muqueuse utérine et diminution de l'infiltration d'éosinophiles dans la paroi utérine à 40 mg/kg, mucification vaginale à 40 mg/kg et plus rarement à des doses plus faibles, atrophie des glandes mammaires chez les mâles traités et féminisation de leur apparence, développement glandulaire dose-dépendant accompagné de sécrétion chez les femelles traitées, augmentation des cellules chromophobes de l'hypophyse dans tous les groupes posologiques.

Toxicité intraveineuse chez le beagle (étude de 3 semaines)

Des doses de dompéridone de 0; 1,25; 5 et 20 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse à des chiens (3 M et 3 F par groupe), à raison d'une dose par jour six jours par semaine. Aucun effet n'a été observé sur la mortalité. Vomissements et diminution de l'appétit ont été observés à la dose de 20 mg/kg. Le comportement et l'apparence n'ont cependant pas été affectés. Le poids corporel des animaux témoins et celui des animaux traités est demeuré comparable. La fréquence cardiaque, l'ÉCG et la pression sanguine sont aussi demeurés normaux dans tous les groupes

Une diminution minimale de l'hématocrite et de l'hémoglobine a été observée chez les animaux ayant reçu la dose élevée. Les analyses sériques et les analyses d'urine sont demeurées normales tout au long de l'étude.

Le poids des organes est demeuré normal dans tous les groupes, sauf en ce qui a trait à une légère augmentation du poids relatif du foie à la dose élevée, et à une légère diminution du poids relatif et absolu des surrénales à toutes les doses. Les résultats de l'examen histologique du foie et des surrénales étaient normaux et comparables entre les animaux traités et les témoins. Les modifications suivantes ont été observées à l'examen histopathologique : réduction ou abolition de la spermatogenèse et atrophie de la prostate à la dose élevée, dégranulation des cellules érythrocytaires de l'hypophyse aux doses de 5 mg/kg et de 20 mg/kg.

Toxicité orale chez le rat Wistar (étude de 15 semaines)

Des rats au nombre de 10 mâles et de 10 femelles par groupe ont reçu des doses orales de dompéridone de 0, 10, 40 et 160 mg/kg, administrées par le biais de l'alimentation. Une diminution de l'appétit et du gain pondéral, de même que deux décès non associés au médicament, ont été observés à la dose élevée. Les femelles ayant reçu la dose faible et celles ayant reçu la dose intermédiaire ont consommé davantage de nourriture. Les analyses hématologiques et sériques ont donné des résultats normaux dans tous les groupes.

Exception faite d'une diminution de la créatininurie, les analyses d'urine ont donné des résultats normaux chez toutes les femelles traitées. Une stimulation des glandes mammaires a été observée chez toutes les femelles traitées. Le poids des organes était comparable dans tous les groupes, sauf en ce qui concerne le poids absolu du foie chez les femelles du groupe à dose faible, qui, comme le poids corporel de celles-ci, a augmenté. Dans le groupe à dose élevée, le poids absolu de plusieurs organes était nettement plus faible que celui des organes correspondants chez les animaux témoins, le poids corporel total étant plus faible chez les animaux de ce groupe. L'examen histopathologique a révélé les modifications suivantes : mucification de l'épithélium vaginal, réduction du nombre de corps jaunes dans les ovaires dans tous les groupes posologiques, féminisation des glandes mammaires des mâles traités, accompagnée parfois de sécrétions liquides, développement marqué de tissu glandulaire rempli de sécrétions chez toutes les femelles traitées, augmentation des cellules chromophobes ou érythrocytaires de l'hypophyse et diminution de l'activité gonadotrope.

Toxicité orale chez le beagle (étude de 3 mois)

Des doses de dompéridone de 0; 2,5; 10 et 40 mg/kg ont été administrées par voie orale à des chiens (3 M et 3 F par groupe), à raison d'une dose par jour six jours par semaine. Tous les animaux ont survécu au traitement. Diminution de l'appétit, écoulement oculaire et ptosis ont été observés à la dose élevée. Les animaux ayant reçu la dose élevée ont consommé moins de nourriture et ont présenté une perte pondérale persistante. Fréquence cardiaque, ÉCG et pression sanguine sont demeurés normaux dans tous les groupes.

Les paramètres hématologiques sont demeurés normaux, sauf en ce qui a trait à l'hématocrite, l'hémoglobémie et l'érythrocytémie, qui ont diminué à la dose élevée. Analyses sériques et

urinaires sont demeurées normales dans tous les groupes. Exception faite d'une augmentation dose-dépendante du poids relatif du foie, le poids des organes est demeuré normal dans tous les groupes posologiques. Cadrant avec la diminution du poids corporel total, une augmentation du poids relatif de la plupart des organes a été observée chez les animaux ayant reçu la dose élevée. Les observations suivantes ont été faites à l'examen histopathologique : desquamation et dégénérescence partielle de l'épithélium germinatif et absence de spermatogenèse chez deux tiers des mâles ayant reçu la dose élevée; atrophie de la prostate à 10 mg/kg et à 40 mg/kg; involution partielle du thymus chez deux tiers des femelles ayant reçu la dose élevée; augmentation des cellules érythrocytaires de l'hypophyse chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose élevée et chez les femelles ayant reçu la dose intermédiaire.

TOXICITÉ CHRONIQUE

Toxicité orale chez le rat Wistar (études de 6, 12 et 18 mois)

Quatre groupes composés de 10 rats et de 10 rates ont reçu des doses orales de dompéridone de 0, 10, 40 et 160 mg/kg à raison d'une dose par jour sept jours par semaine pendant 6, 12 et 18 mois, de sorte que 240 animaux ont été utilisés au total.

Aucun effet dose-dépendant n'a été observé sur la mortalité au cours des études de 6, 12 et 18 mois. Le seul effet ayant été observé sur le comportement consistait en une augmentation de l'appétit chez les femelles ayant reçu 10 mg/kg et, dans une moindre mesure, chez celles ayant reçu 40 mg/kg. Cet effet a eu pour conséquence une surcharge graisseuse chez plusieurs des animaux, en particulier dans les études de 12 et 18 mois. Une stimulation des glandes mammaires a été observée chez les femelles de tous les groupes posologiques et chez la plupart des mâles ayant reçu la dose élevée dans l'étude de 18 mois. Une diminution de la consommation de nourriture a été notée chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose élevée dans l'étude de 6 mois, ainsi que chez les mâles ayant reçu la dose élevée dans les études de 12 et de 18 mois. Par contre, les femelles ayant reçu 10 mg/kg dans les études de 6, 12 et 18 mois ont consommé davantage de nourriture. Une corrélation entre la diminution de la consommation de nourriture et la perte de poids a été observée chez les animaux ayant reçu la dose de 160 mg/kg, chez les deux sexes dans l'étude de 6 mois et chez les mâles dans l'étude de 12 mois. Les paramètres hématologiques et biochimiques étaient normaux, exception faite des observations suivantes : légère augmentation des polynucléaires hétérophiles non segmentés chez les femelles ayant reçu les doses de 40 mg/kg et de 160 mg/kg (étude de 12 mois), augmentation minime des monocytes chez les femelles ayant reçu les doses de 40 mg/kg et de 160 mg/kg (étude de 18 mois), augmentation minime du phosphore inorganique chez les femelles traitées dans l'étude de 12 mois. Les résultats des analyses urinaires étaient normaux. La plupart des observations faites à l'autopsie, chez les animaux traités comme chez les témoins, étaient associées au vieillissement : pneumonie, abcès pulmonaire, alopecie, involution du thymus. L'administration du médicament a provoqué une stimulation des glandes mammaires chez toutes les femelles dans les études de 6, 12 et 18 mois, ainsi que chez plusieurs mâles ayant reçu la dose de 160 mg/kg dans l'étude de 18 mois. Le produit n'a pas eu d'incidence négative sur le poids des organes.

Les altérations histopathologiques ont été décrites comme suit :

- prostatite plus prononcée chez plusieurs des rats ayant reçu l'une ou l'autre des doses, mais non chez ceux ayant reçu la dose de 10 mg/kg dans l'étude de 6 mois;
- aspect progestatif des voies génitales femelles à toutes les doses (études de 6 et 12 mois);
- féminisation ou atrophie des glandes mammaires des mâles à toutes les doses;
- stimulation des glandes mammaires chez les femelles de tous les groupes posologiques au bout de 6 et 12 mois, et chez celles ayant reçu la dose de 160 mg/kg, au bout de 18 mois;
- inversion ou irrégularité du gradient lipidique dans la surrénale des mâles après 6 et 12 mois de traitement à 160 mg/kg et 40 mg/kg et après 18 mois de traitement à 160 mg/kg; absence de gradient lipidique après 6 mois chez les femelles ayant reçu les doses de 160 mg/kg et de 40 mg/kg;
- stimulation chronique du tissu chromophile ou érythrocytaire de l'hypophyse dans tous les groupes posologiques.

Toxicité orale chez le beagle (étude de 12 mois)

Quatre groupes de chiens composés de 3 mâles et de 3 femelles ont reçu des doses orales de dompéridone de 0; 2,5; 10 et 40 mg/kg à raison d'une dose par jour sept jours par semaine pendant 12 mois.

Hormis le décès — considéré comme n'étant pas associé au médicament — d'un animal du groupe à 40 mg/kg, mort des suites d'une gastro-entérite et d'une péritonite au cours de la huitième semaine, aucun cas de mortalité n'a été observé au cours de cette étude. Si l'on exclut le fait que quelques chiens ont présenté des lésions oculaires passagères d'origine probablement infectieuse qui ont régressé durant le traitement, le comportement et l'apparence des animaux n'ont pas été affectés. Une certaine diminution de la consommation d'aliments a été observée chez les animaux ayant reçu la dose élevée, avec pour conséquence un poids plus faible en fin d'étude. ÉCG, fréquence cardiaque et pression sanguine sont demeurées dans les limites de la normale. Les paramètres hématologiques sont également demeurés normaux, à l'exception de l'hématocrite, de l'hémoglobémie et de l'érythrocytémie qui ont légèrement diminué chez les animaux ayant reçu les doses de 10 mg/kg et de 40 mg/kg, ainsi que des monocytes et des thrombocytes, qui ont légèrement augmenté chez les animaux du groupe à 40 mg/kg. Les analyses sériques ont donné des résultats normaux dans tous les groupes, sauf en ce qui concerne l'haptoglobine, qui a accusé une augmentation minime ou modérée dans les groupes ayant reçu les doses de 10 mg/kg et de 40 mg/kg.

Les analyses d'urine sont demeurées normales tout au long de l'étude. Les altérations pathologiques macroscopiques se sont limitées à une diminution de la taille de la prostate chez les mâles ayant reçu les doses de 10 mg/kg et de 40 mg/kg. Le poids des organes était normal, sauf dans le groupe à dose élevée, où une augmentation du poids relatif du foie possiblement associée au médicament et dose-dépendante a été observée.

Les altérations histopathologiques ont été décrites comme suit :

Testicules : Desquamation de l'épithélium germinatif ayant tendance à être plus marquée ou épithélium germinatif ayant tendance à être plus lâche aux doses de 10 mg/kg et de 40 mg/kg.

Deux chiens ayant reçu ces doses ont présenté des modifications dégénératives plus étendues, ainsi qu'une altération de la spermatogénèse.

Prostate : Atrophie et(ou) fibrose chez les mâles ayant reçu 40 mg/kg et, dans une moindre mesure, chez ceux ayant reçu 10 mg/kg.

Yeux : Kératite chez les animaux des groupes à 10 mg/kg et à 40 mg/kg. Ces altérations s'expliquent par le fait qu'au moment de l'étude, les chiens étaient moins résistants à certaines infections de chenil.

ÉTUDES SUR LE POUVOIR CARCINOGENÈNE

Pouvoir carcinogène chez la souris Swiss Albino (administration orale)

Quatre cents souris Swiss Albino ont été réparties en quatre groupes de 50 mâles et 50 femelles chacun. Chaque groupe a reçu, pendant 18 mois, des doses orales de dompéridone de 0, 6,25 ppm (2,5 mg/kg/j), 25 ppm (10 mg/kg/j) ou 100 ppm (40 mg/kg/j), administrées dans l'eau de consommation. Aucun effet associé à la dose n'a été observé en ce qui a trait au taux de survie global ou au moment où le décès est survenu, ni en ce qui concerne la santé, l'apparence ou le comportement des animaux. Aucun effet associé à la dose n'a été observé non plus à l'examen pathologique macroscopique.

Les examens histopathologiques n'ont fait ressortir aucune différence entre les groupes quant au nombre de souris porteuses de tumeurs. Exception faite d'une augmentation dose-dépendante des carcinomes mammaires, dont la fréquence était significativement plus élevée chez les femelles ayant reçu la forte dose, le nombre de tumeurs diverses chez les mâles et les femelles était comparable dans chaque groupe posologique. Les carcinomes mammaires sont un effet prévisible des antagonistes de la dopamine en doses élevées.

Pouvoir carcinogène chez le rat Wistar (administration orale)

Quatre cents rats Wistar ont été répartis en quatre groupes de 50 mâles et 50 femelles chacun. Chaque groupe a reçu, pendant 24 mois, des doses orales de dompéridone de 0, 2,5 mg/100 g de nourriture par jour (2,5 mg/kg/j), 10 mg/100 g de nourriture (10 mg/kg/j) ou 40 mg/100 g de nourriture (40 mg/kg/j), administrées dans les aliments. Aucun effet associé à la dose n'a été observé en ce qui a trait au taux de survie global, ni en ce qui concerne la santé, le comportement ou l'apparence des animaux. Aucun effet associé à la dose n'a été observé non plus à l'examen pathologique macroscopique.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les divers groupes posologiques de mâles et de femelles eu égard au nombre total d'animaux porteurs de tumeurs lors des examens histopathologiques. Le nombre de tumeurs diverses observé chez les animaux traités n'était pas significativement différent de celui observé chez les témoins, si l'on exclut une augmentation minime du nombre d'adénomes hypophysaires chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Par ailleurs, la fréquence des carcinomes mammaires a eu légèrement tendance à augmenter chez les femelles du groupe à dose élevée. Le nombre d'adénomes thyroïdiens

observés chez les femelles ayant reçu la dose intermédiaire était plutôt élevé, mais tel n'a pas été le cas chez les femelles du groupe à dose élevée. Ces effets tumorigènes sur l'hypophyse et les glandes mammaires sont une action connue des antagonistes de la dopamine en doses élevées.

Études sur le pouvoir mutagène

Les épreuves suivantes ont toutes donné des résultats négatifs quant au pouvoir mutagène de la dompéridone : test de létalité dominante chez la souris (mâles et femelles), test des micronoyaux chez la souris, test de Ames (*Salmonella typhimurium*), test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur lymphocytes humains, recherche de mutants létaux récessifs liés au sexe chez *Drosophila melanogaster*.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

A) Embryotoxicité et tératogénicité chez le rat (administration orale)

Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène de la dompéridone orale chez le rat Wistar (segment II)

Quatre-vingts rats Wistar femelles ont été répartis en 4 groupes de 20 animaux, lesquels ont reçu des doses quotidiennes de 0, 10, 40 ou 160 mg/kg de dompéridone par voie orale du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le taux de grossesse a été de 65 % dans le groupe à dose élevée, comparativement à 100 % dans le groupe à dose faible et à 90 % dans le groupe témoin. L'administration de dompéridone n'a eu aucun effet sur le nombre d'implantations, de grossesses et de petits, la taille des portées et le poids à la naissance, le nombre de résorptions et de fœtus vivants ou morts, le nombre et la distribution des embryons vivants, morts ou résorbés. Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé.

Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène de la dompéridone orale chez le rat Wistar (segment II)

Quatre-vingts rats Wistar femelles ont été répartis en 4 groupes de 20 animaux, lesquels ont reçu des doses quotidiennes de 0, 5, 20 ou 80 mg/kg de dompéridone par voie orale du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le taux de grossesse a été de 80 % dans le groupe à dose faible, de 100 % dans le groupe à dose intermédiaire et de 95 % dans le groupe à dose élevée, comparativement à 95 % dans le groupe témoin. Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé. Le traitement n'a pas eu d'incidence non plus sur le nombre d'implantations, de grossesses et de petits, la taille des portées et le poids à la naissance, le nombre de résorptions et de fœtus vivants ou morts, le nombre et la distribution des embryons vivants, morts ou résorbés.

Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène de la dompéridone orale chez le rat Wistar (segment II)

Quatre-vingts rats Wistar femelles ont été répartis en 4 groupes de 20 animaux, lesquels ont reçu des doses quotidiennes de 0, 160, 320 ou 640 mg/kg de dompéridone par gavage du 6^e au 15^e jour de la gestation. En corrélation directe avec la diminution de consommation de nourriture chez les animaux traités, le gain pondéral a été beaucoup plus faible dans tous les groupes posologiques.

Trois femelles sont décédées au cours de l'étude, une dans le groupe à 320 mg/kg et deux dans le groupe à 640 mg/kg. Ces rates n'étaient pas enceintes et la cause de leur décès n'a pu être établie à l'autopsie. Le taux de grossesse a été de 95 % dans le groupe témoin, et de 85 %, 20 % et 25 % dans les groupes ayant reçu 160, 320 et 640 mg/kg respectivement. Le pourcentage de résorptions a augmenté de pair avec la dose et s'est établi à 100 % dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée. La taille des portées et le poids des petits à la naissance étaient également plus faibles dans les groupes ayant reçu les doses faible et intermédiaire. Aucun effet tératogène associé au médicament n'a été observé. Cependant, à ces posologies élevées, aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé.

Étude sur les effets de la dompéridone orale sur la reproduction au cours de trois générations (rats Wistar, Exp. n° 913)

Dans cette expérience, la génération F₀ était constituée de 40 jeunes rats mâles adultes en bonne santé et de 120 femelles vierges, également jeunes et en bonne santé. Les animaux ont été répartis en 4 groupes de taille égale et ont reçu des doses de 0, 10, 40 et 160 mg de dompéridone par 100 grammes de nourriture. Les animaux de la génération F₀ ont reçu le médicament à partir de l'âge de 3 mois en montant, c.-à-d. de l'accouplement (jour 0) au sevrage, en passant par l'élevage. Au total, 20 femelles inséminées par groupe posologique (soit 80/120) ont été suivies durant la gestation. Leur progéniture a été pesée les jours 1, 4, 14 et 21. Après le sevrage, au jour 21, et après une période supplémentaire de croissance de 2,5 mois, une deuxième génération a été engendrée à partir de la portée F₁. Les mâles et les femelles de la deuxième génération ont été choisis aléatoirement : au moins 10 mâles et 20 femelles par groupe posologique. Après avoir atteint leur maturité sexuelle, au bout de 3 mois, chaque mâle a été accouplé à deux femelles (les accouplements entre frères et sœurs ont été exclus). Les femelles inséminées ont été isolées jusqu'à 3 semaines après l'accouchement. Les petits de la portée F₂ ont été pesés les jours 1, 4, 14 et 21. Après le sevrage, au jour 21, et après une période supplémentaire de croissance de 2,5 mois, une troisième génération a été engendrée à partir de la portée F₂, de la même manière que précédemment. Les mâles et les femelles de la troisième génération ont été choisis aléatoirement : au moins 10 mâles et 20 femelles par groupe posologique. Après avoir atteint leur maturité sexuelle, au bout de 3 mois, chaque mâle a été accouplé à deux femelles (les accouplements entre frères et sœurs ont été exclus). Les femelles inséminées ont été isolées jusqu'au 22^e jour de la gestation, moment où elles ont été sacrifiées. Tous les petits de la génération F₃ ont été pesés.

Les mâles et les femelles de la deuxième (F₁) et de la troisième (F₂) générations ont reçu le médicament de façon continue à la même posologie que les animaux de la génération F₀.

Le gain pondéral était plus faible dans le groupe à dose élevée des trois générations, mais la différence n'était significative que chez les animaux de la première. Cette observation était en corrélation avec la diminution de la consommation de nourriture dans ce même groupe. Aucun cas de mortalité n'a été observé dans l'ensemble des groupes. Aucune différence n'a été observée entre les groupes en ce qui a trait au taux de grossesse. La différence observée, dans la première génération, entre la période de gestation des différents groupes n'était pas associée à la dose et se situait à l'intérieur des limites de la normale. Aucune différence n'a été observée dans la deuxième génération. De petites différences ont été observées entre les groupes relativement à la taille des portées et au nombre de fœtus vivants, mais toutes ont été considérées comme étant à

l'intérieur des limites de la normale, exception faite de la diminution observée dans le groupe à dose élevée, attribuée aux effets toxiques du médicament chez la mère. Les mêmes observations s'appliquent au taux de survie des petits, ainsi qu'à leur poids à la naissance, à deux et à trois semaines. Aucune différence n'a été observée entre les groupes traités et le groupe témoin relativement aux anomalies.

B) Embryotoxicité et tératogénicité chez le rat (administration intraveineuse)

Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène de la dompéridone intraveineuse chez le rat Wistar

Quatre-vingts rats Wistar femelles ont été répartis en 4 groupes de 20 animaux, lesquels ont reçu des doses quotidiennes de 0; 2,5; 10 ou 40 mg/kg de dompéridone par voie intraveineuse du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le gain pondéral était normal et aucun des groupes n'a connu de décès. Le taux de grossesse a été respectivement de 95 %, 100 %, 95 % et 85 % dans le groupe témoin et dans les groupes à doses faible, intermédiaire et élevée. Le pourcentage de fœtus vivants, morts et résorbés était respectivement de 97,2 %, 0 % et 2,8 % dans le groupe témoin, de 94,8 %, 0 % et 5,2 % dans le groupe à dose faible, de 92,1 %, 0 % et 7,9 % dans le groupe à dose intermédiaire et de 90,5 %, 0 % et 9,5 % dans le groupe à dose élevée, ce qui indique que le taux de résorption augmente légèrement avec la dose. Aucune différence n'a été observée entre les groupes traités et le groupe témoin relativement aux anomalies.

C) Embryotoxicité et tératogénicité chez le lapin (administration orale)

Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène de la dompéridone orale chez le lapin New Zealand White

Soixante lapines New Zealand White ont été réparties en 3 groupes de 20 animaux, lesquels ont reçu des doses de 0, 10 ou 40 mg/kg de dompéridone par gavage du 6^e au 18^e jour de la gestation. Un décès a été observé dans le groupe à dose faible et neuf dans le groupe à dose élevée. Dans deux cas, le décès a été causé par une pneumonie lobulaire, dans un autre, par une entérite, et dans un autre encore, par une pneumonie accompagnée d'une entérite mucoïde. Un gain pondéral a été observé dans chaque groupe, mais il était plus faible chez les animaux traités. Le taux de grossesse a été de 85 % dans le groupe témoin et le groupe à faible dose, et de 70 % dans le groupe à dose élevée. La taille moyenne des portées était de 6,2 petits dans le groupe témoin, et de 5,7 et 5,5 petits dans les groupes à doses faible et élevée, respectivement. Le pourcentage de fœtus vivants, morts ou résorbés était respectivement de 83,9 %, 0,8 % et 15,3 % dans le groupe témoin, de 72,6 %, 1,6 % et 25,8 % dans le groupe à dose faible et de 76,6 %, 2,6 % et 20,8 % dans le groupe à dose élevée, ce qui indique une augmentation du pourcentage de résorptions dans les groupes traités. À la césarienne, le poids moyen des petits vivants était de 41,5 g (groupe témoin), 40,7 g (dose faible) et 36,3 g (dose élevée). Après 24 heures d'incubation suivant la naissance, le taux de survie des petits s'établissait à 75 % dans le groupe témoin, 61,1 % dans le groupe à dose faible et 40,7 % dans le groupe à dose élevée. Aucune anomalie n'a été observée dans aucun des groupes.

En conclusion, on peut affirmer que la dompéridone ne produit pas d'effet tératogène aux doses de 10 mg/kg et 40 mg/kg.

Une légère augmentation du taux de résorptions à cependant été observée chez les femelles traitées, laquelle était accompagnée de signes de toxicité maternelle.

Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène de la dompéridone orale chez le lapin New Zealand White

Soixante lapines New Zealand White ont été réparties en 3 groupes de 20 animaux, lesquels ont reçu des doses quotidiennes de 0, 5 ou 20 mg/kg de dompéridone par gavage du 6^e au 18^e jour de la gestation. Aucun décès n'a été constaté dans le groupe témoin, mais trois animaux sont morts dans le groupe à 5 mg/kg et 12 ont trépassé dans le groupe à dose élevée. Le taux de grossesse observé dans le groupe témoin et les groupes à dose faible et à dose élevée était respectivement de 60 %, 70 % et 40 %.

Le pourcentage de fœtus vivants, morts ou résorbés était respectivement de 70,0 %, 0 % et 30 % dans le groupe témoin, de 64,6 %, 0 % et 35,4 % dans le groupe à dose faible et de 82,4 %, 5,9 % et 11,7 % dans le groupe à dose élevée. À la césarienne, le poids moyen des petits vivants était de 42,5 g (groupe témoin), 39,0 g (dose faible) et 34,7 g (dose élevée). Après 24 heures d'incubation suivant la naissance, le taux de survie des petits s'établissait à 54,3 % dans le groupe témoin, 52,4 % dans le groupe à dose faible et 14,3 % dans le groupe à dose élevée. Le taux de survie a donc accusé une nette diminution dans le groupe à 20 mg/kg. Aucun effet tératogène n'a été observé, mais des signes de toxicité maternelle étaient évidents aux doses de 5 mg/kg et de 20 mg/kg, comme en témoignent la diminution du taux de grossesse (à 20 mg/kg) et l'augmentation du taux de mortalité et la diminution du gain pondéral (à 5 mg/kg et à 20 mg/kg).

D) Embryotoxicité et tératogénicité chez le lapin (administration intraveineuse)

Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène de la dompéridone intraveineuse chez le lapin New Zealand White

Soixante lapines New Zealand ont été réparties en 3 groupes de 20 animaux, lesquels ont reçu des doses de 0, 0,63 ou 1,25 mg/kg de dompéridone par voie intraveineuse du 6^e au 18^e jour de la gestation. Le taux de survie des mères a été de 100 % dans le groupe témoin, de 85 % dans le groupe à dose faible et de 100 % dans le groupe à dose élevée. Trois animaux du groupe à dose faible sont morts. Le gain pondéral était comparable dans tous les groupes. Le taux de grossesse s'est chiffré à 100 % dans le groupe témoin et à 85 % et 90 % dans les groupes à doses faible et élevée respectivement. La taille moyenne des portées était semblable d'un groupe à l'autre. Le pourcentage de fœtus vivants, morts ou résorbés était respectivement de 90,2 %, 0 % et 9,8 % dans le groupe témoin, de 99,2 %, 0 % et 0,8 % dans le groupe à dose faible et de 97,1 %, 0 % et 2,9 % dans le groupe à dose élevée. Le poids moyen des survivants à la naissance était de 34,6 g dans le groupe témoin, et de 35,3 g et 36,9 g dans les groupes à doses faible et élevée respectivement. Après 24 heures d'incubation suivant la naissance, le taux de survie des petits s'établissait à 77,7 % dans le groupe témoin, 76,7 % dans le groupe à dose faible et 76,5 % dans le groupe à dose élevée. Administrée dans ces conditions, la dompéridone ne produit donc pas d'effet embryotoxique ou tératogène.

Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène de la dompéridone intraveineuse chez le lapin New Zealand White

Soixante lapines New Zealand ont été réparties en 4 groupes de 15 animaux, lesquels ont reçu des doses de 0; 0,63; 1,25 ou 2,5 mg/kg de dompéridone par voie intraveineuse du 6^e au 18^e jour de la gestation. Trois décès ont été observés dans le groupe témoin, un dans le groupe à dose faible, 2 dans le groupe à dose intermédiaire et 8 dans le groupe à dose élevée. La diminution du taux de survie dans le groupe à dose élevée n'était pas significative. Aucune différence n'a été observée entre les divers groupes quant au taux de grossesse. La taille moyenne des portées a été de 4,9 petits dans le groupe témoin, de 3,9 (dans le groupe recevant 0,63 mg/kg), de 3,9 (dans le groupe recevant 1,25 mg/kg) et de 1,7 (dans le groupe recevant 2,5 mg/kg). Le nombre moyen de fœtus vivants, morts ou résorbés par femelle était respectivement de 4,3; 0,6 et 1,7 dans le groupe témoin, de 3,8; 0,1 et 0,3 dans le groupe recevant 0,63 mg/kg, de 3,8; 0,1 et 1,7 dans le groupe recevant 1,25 mg/kg et de 1,7; 0,0 et 2,5 dans le groupe recevant 2,5 mg/kg. À la césarienne, le poids moyen des petits vivants était de 42,6 g (groupe témoin), 43,6 g (dans le groupe recevant 0,63 mg/kg), 46,7 g (dans le groupe recevant 1,25 mg/kg) et de 41,6 g (dans le groupe recevant 2,5 mg/kg). Après 24 heures d'incubation suivant la naissance, le taux de survie des petits s'établissait à 81,4 % (dans le groupe témoin), 80,4 % (dans le groupe recevant 0,63 mg/kg), 97,4 % (dans le groupe recevant 1,25 mg/kg) et 60,0 % (dans le groupe recevant 2,5 mg/kg).

La taille moyenne des portées était faible dans tous les groupes, mais aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre ceux-ci. Aucune différence n'a été observée non plus entre les divers groupes en ce qui a trait au nombre de fœtus vivants, morts ou résorbés, au poids à la naissance et au taux de survie après 24 heures. Aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été observé sur les fœtus de lapin.

E) Étude sur la fécondité des rats Wistar mâles et femelles (administration orale)

Étude sur la fécondité des rats Wistar mâles et femelles (segment I)

Cette expérience a utilisé 320 rats Wistar (160 mâles et 160 femelles), qui ont été répartis en groupes de 20 animaux de chacun des deux sexes, lesquels ont reçu des doses quotidiennes de dompéridone de 0, 10, 40 ou 160 mg/kg. Les mâles ont reçu le médicament 60 jours au moins avant l'accouplement avec une femelle non traitée, et les femelles l'ont reçu 14 jours au moins avant l'accouplement avec un mâle non traité aussi, puis pendant toute la durée de la gestation. Le gain pondéral a été normal chez toutes les femelles traitées ou non, sauf chez celles du groupe à dose élevée, qui, en raison d'une diminution de la consommation de nourriture, ont accusé un gain plus faible.

Seuls deux animaux sont décédés au cours de l'étude : une femelle dans le groupe à dose faible et une femelle non traitée qui avait été accouplée à un mâle du groupe à dose élevée. Aucune différence n'a été observée entre aucun des groupes de femelles traitées ou non relativement à la gestation. Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé, et la fécondité n'a été affectée ni chez les mâles, ni chez les femelles.

F) Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène de la dompéridone orale chez le rat Wistar durant les périodes périnatale et postnatale

Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène de la dompéridone orale chez le rat Wistar durant les périodes périnatale et postnatale (segment III)

Quatre-vingts rates Wistar ont été réparties dans 4 groupes de 20 animaux chacun, après quoi elles ont reçu des doses orales de dompéridone de 0, 10, 40 ou 160 mg/kg du 16^e jour de la gestation jusqu'au moment où elles ont allaité pendant 3 semaines. Une diminution significative du gain pondéral a été observée chez les femelles du groupe à dose élevée, celles-ci ayant consommé moins de nourriture. Une femelle du groupe à dose faible est décédée au cours de l'expérience. Le taux de grossesse a été de 95 % dans le groupe témoin, et de 90 %, 70 % et 90 % respectivement dans les groupes à doses faible, intermédiaire et élevée. Le pourcentage de fœtus vivants et de fœtus morts à la naissance était respectivement de 97,1 % et 2,9 % (dans le groupe témoin), de 98,4 % et 1,6 % (dans le groupe à dose faible), de 92,7 % et 7,3 % (dans le groupe à dose intermédiaire) et de 86,1 % et 13,9 % (dans le groupe à dose élevée). Aucun groupe n'a présenté d'anomalies. Dans tous les groupes, les petits ont présenté un gain pondéral normal au cours d'une période néonatale de 3 semaines. Au moment du sevrage, après 3 semaines, le taux de survie des petits nés des mères du groupe témoin était de 85,5 %, comparativement à 77,2 %, 72,1 % et 32,3 % chez les petits nés dans les groupes à 10 mg/kg, 40 mg/kg et 160 mg/kg respectivement. Les effets observés à la dose élevée sont probablement dus aux effets toxiques du médicament chez la mère.

RÉFÉRENCES

1. Brodgen RN, éd. Focus on Domperidone and gastroduodenal motility disorders. *Drugs* 1982; 24:353-400.
2. Hoffbrand BI, éd. Domperidone in the treatment of upper gastrointestinal symptoms. *Postgrad Med J* 1979; 55 (Suppl. 1).
3. Towse G, éd. Progress with Domperidone, a gastrokinetic and antiemetic agent. Royal Society of Medicine Series; Number 36, 1981.
4. Brouwers JRBJ, Assies J, Wiersinga WM, Huizing G, Tygat GN. Plasma prolactin levels after acute and subchronic oral administration of domperidone and of metoclopramide: a cross-over study in healthy volunteers. *Clin Endocrinol* 1980; 12:435-440.
5. Laduron PM, Leysen JE. Domperidone, a specific *in vitro* dopamine antagonist, devoid of an *in vivo* central dopaminergic activity. *Biochem Pharmacol* 1979; 28:2161-2165.
6. Wauquier A, Niemegeers CJE, Janssen PAJ. Neuropharmacological comparison between domperidone and metoclopramide. *Japan J Pharmacol* 1981; 31:305-314.
7. Niemegeers CJE, Schellekens KHL, Janssen PAJ. The antiemetic effects of domperidone, a novel potent gastrokinetic. *Arch Int Pharmacodyn* 1980; 244:130-140.
8. Corinaldesi R, Stanghellini V, Zarabini GE et al. The effect of domperidone on the gastric emptying of solid and liquid phases of a mixed meal in patients with dyspepsia. *Curr Ther Res* 1983; 34:982-986.
9. Heykants J, Knaeps A, Meuldermans W, Michiels M. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1981; 6:27-70.
10. Van Ganse W, Van Damme L, Van de Mierop L, Deruyterre M, Lauwers W, Coenegrachts J. Chronic dyspepsia: double-blind treatment with domperidone (R33812) or a placebo. A multicentre therapeutic evaluation. *Curr Ther Res* 1978; 23:695-701.
11. Agid Y, Quinn N, Pollack P, et al. The treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agonists in combination with domperidone. In: Corsini GU, Gessa GL, eds. *Apomorphine and other dopaminomimetics*, Vol. 2: Clinical Pharmacology, New York: Raven Press, 1981: 107-115.
12. Quinn N, Illas A, Lhermitte F, Agid Y. Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 1981; 31:662-7.
13. Milo R. Use of the peripheral dopamine antagonist, domperidone, in the management of gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Curr Med Res Opin* 1980; 6:577-584.

14. Goethals C. Domperidone in the treatment of postprandial symptoms suggestive of gastroesophageal reflux. *Curr Ther Res* 1979; 26:874-880.
15. Lienard J, Janssen J, Verhaegen H, Bourgeois E, Willcox R. Oral domperidone (R33812) in the treatment of chronic dyspepsia: a multicentre evaluation. *Curr Ther Res* 1978; 23:529-537.
16. Miyoshi A, et al. Investigation of clinical optimum dose of domperidone against unidentified gastrointestinal complaints. *Shinryoto Shinyaku* 1980; 17:109-119.
17. Monographie de Motilium® (maléate de dompéridone). Date de révision : 19 mars 2001, Janssen-Ortho Inc. Toronto, Ontario.
18. Étude de bioéquivalence des comprimés de maléate de dompéridone à 10 mg, administrés en une seule dose chez vingt-quatre volontaires en bonne santé.
19. van Noord C., Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2010 Nov 1;33(11)1003-14.
20. Johannes CB, Voras-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife d. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19:881-888.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTEVA-DOMPERIDONE Comprimés de dompéridone Norme Teva

(sous forme de maléate de dompéridone)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-DOMPERIDONE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-DOMPERIDONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-dompéridone est employé pour traiter les symptômes de ralentissement de la vidange gastrique observés chez les personnes souffrant de certains troubles gastro-intestinaux (comme la gastrite, qui est une inflammation du tractus GI). TEVA-DOMPERIDONE s'emploie également pour réduire les nausées et les vomissements causés par certains agents utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Les effets de ce médicament :

TEVA-DOMPERIDONE augmente les contractions faibles de l'œsophage et de l'estomac, favorisant ainsi le passage du bol alimentaire de l'estomac à l'intestin en permettant une meilleure coordination de la vidange gastrique. Il favorise également le transit des aliments dans l'intestin grêle lors de la digestion.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

TEVA-DOMPERIDONE ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques à la dompéridone ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux de cette préparation (voir Les ingrédients non médicinaux sont :). Ce médicament ne doit pas être utilisé non plus chez les personnes qui présentent des signes d'hémorragie gastrique ou intestinale, ou encore qui pourraient avoir une obstruction ou une perforation de l'estomac ou des intestins.

TEVA-DOMPERIDONE ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un prolactinome, tumeur associée à une glande qui porte le nom d'hypophyse.

Vous ne devez pas utiliser TEVA-DOMPERIDONE si :

- vous souffrez de problèmes hépatiques modérés ou graves;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque ou d'une autre maladie du cœur ou présentez un allongement de l'intervalle QT;
- vous êtes atteint de prolactinémie (une situation causée par la libération de prolactine par une tumeur hypophysaire);
- vous avez un déséquilibre électrolytique (déséquilibre de la quantité d'électrolytes (sels) dans le sang);
- vous prenez un ou plusieurs des médicaments listés dans la section INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT du présent dépliant.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le maléate de dompéridone.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, docusate sodique (85 %) – benzoate sodique (15 %), hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polydextrose, povidone, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétine.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-DOMPERIDONE est offert sous forme de comprimés de dompéridone dosés à 10 mg (sous forme de maléate de dompéridone).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
TEVA-DOMPERIDONE peut être associé à une augmentation du risque de troubles du rythme cardiaque et de mort subite (arrêt cardiaque). Ce risque peut être plus élevé chez les patients de plus de 60 ans ou chez ceux qui prennent des doses quotidiennes supérieures à 30 mg. La dompéridone doit être utilisée à la plus faible possible pendant la période la plus courte possible.

- Afin d'éviter si possible les effets indésirables sur le cœur, on ne doit pas administrer plus de un comprimé de 10 mg trois fois par jour.
- Si vous êtes à risque de problèmes cardiaques, votre médecin pourrait vous demander de passer un test (p. ex. ÉCG) avant et pendant le traitement par la dompéridone.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-DOMPERIDONE si :

- vous avez ou avez déjà eu un cancer du sein;
- vos battements cardiaques sont irréguliers ou vous souffrez de toute autre maladie cardiaque;
- vous souffrez d'une maladie rénale quelconque;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;

- vous allaitez ou prévoyez le faire. La dompéridone se retrouve dans le lait maternel. Parlez-en à votre médecin.
- vous avez un écoulement mammaire inhabituel de lait;
- vous êtes un homme dont les seins commencent à croître de façon irrégulière;
- vous prenez tout autre type de médicament (voir INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas TEVA-DOMPERIDONE avec les médicaments suivants, car ils sont contre-indiqués :

- antiarythmiques (médicaments pour le cœur), dont le disopyramide, la quinidine, l'hydroquinidine, l'amiodarone, le dofétilide, la dronédarone et le sotalol
- certains antidépresseurs (p. ex. citalopram, escitalopram)
- certains antibiotiques (p. ex. érythromycine, clarithromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, spiramycine, télichromycine)
- certains antifongiques (p. ex. pentamidine)
- certains antipaludéens (p. ex. halofantrine, luméfantrine)
- certains agents gastro-intestinaux (p. ex. cisapride, dolasétron, prucalopride)
- certains antihistaminiques (p. ex. méquitazine, mizolastine)
- certains anticancéreux (p. ex. torémifène, vandétanib, vincamine)
- certains médicaments ne faisant pas partie de ceux-ci (p. ex. bépridil, méthadone, diphémanil)
- TEVA-DOMPEDIDONE ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec TEVA-DOMPERIDONE comprennent :

- le kétoconazole
- tout autre médicament faisant partie de la classe des :
 - anticholinergiques
 - antifongiques
 - antibiotiques
 - agents utilisés pour le traitement du sida
- la néfazodone

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte :

Troubles du transit des aliments dans l'estomac et les intestins : prendre un comprimé de 10 mg, 3 fois par jour, 15 à 30 minutes avant les repas

Surdosage :

Parmi les symptômes d'un surdosage, mentionnons la somnolence, la désorientation, la difficulté à effectuer des mouvements normaux du corps, une fréquence cardiaque irrégulière et une pression basse.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de

symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

La plupart des effets secondaires de TEVA-DOMPERIDONE sont facilement tolérables et disparaîtront graduellement avec la poursuite du traitement. Les plus graves ou dérangeants sont liés à la dose et disparaissent une fois la dose réduite ou le traitement interrompu.

Les effets indésirables courants comprennent la sécheresse de la bouche, les maux de tête et la migraine. Les effets moins courants comprennent les crampes abdominales, la diarrhée, la régurgitation (remontée du contenu de l'estomac), les nausées et les éruptions cutanées. Si l'un de ces effets devient gênant, parlez-en à votre médecin.

En cas d'effet plus grave ou plus dérangeant, comme la galactorrhée (écoulement mammaire excessif ou spontané de lait), la gynécomastie (développement exagéré des glandes mammaires chez l'homme) ou les irrégularités menstruelles (tachetures ou retard des règles), communiquez avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Palpitations		T
	Battements cardiaques irréguliers (arythmie)		T
	Étourdissements		T
	Évanouissement		T

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-DOMPERIDONE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto, Ontario

M1B 2K9

Canada

www.tevacanada.com

Dernière révision: 11 avril 2018