

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**APO-DOMPERIDONE**

Comprimés de maléate de dompéridone

Comprimés à 10 mg, voie orale

Norme Apotex

Modificateur de la motilité des voies digestives supérieures

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

Date d'approbation initiale :
17 septembre 1997

Date de révision :
18 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269174

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

S. O.	
-------	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	13

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	13
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	13
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.1	Interactions médicamenteuses graves	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	17
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
14	ESSAIS CLINIQUES.....	21
14.2	Études de biodisponibilité comparative	21
15	MICROBIOLOGIE.....	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-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;
- la prévention des troubles digestifs associés à la prise d'agonistes dopaminergiques antiparkinsoniens.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité d'APO-DOMPERIDONE chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas approuvé une indication de ce médicament en pédiatre (voir 7.1.3 Pédiatrie).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 60 ans) : Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise semblent indiquer que l'utilisation d'APO-DOMPERIDONE chez les personnes âgées est associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité (voir 3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 4.1 Considérations posologiques).

2 CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés de maléate de dompéridone sont contre-indiqués dans les situations suivantes :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Chez les patients qui présentent déjà un allongement des intervalles de conduction cardiaque, en particulier un allongement de l'intervalle QT.
- Chez les patients qui présentent d'importants troubles électrolytiques.
- Chez les patients qui présentent des maladies cardiaques sous-jacentes, comme l'insuffisance cardiaque congestive.
- Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave.
- En concomitance avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT.
- En concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole), les macrolides comme l'érythromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH et la néfazodone (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et

9.4 Interactions médicament-médicament).

- Dans les cas où la stimulation gastro-intestinale pourrait être dangereuse, c'est-à-dire en présence d'une hémorragie gastro-intestinale, d'une obstruction mécanique ou d'une perforation.
- Chez les patients qui présentent une tumeur hypophysaire sécrétant de la prolactine (prolactinome).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables de nature cardiovasculaire :

De récentes études épidémiologiques et un examen des données de pharmacovigilance en matière d'innocuité ont montré que la dompéridone peut être associée à un risque accru d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite en raison de troubles cardiaques (voir 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Le risque pourrait être plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans ou chez les patients dont la dose quotidienne dépasse 30 mg.

D'après les rapports précités d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite en raison de troubles cardiaques, on ne doit pas administrer la dompéridone :

- en concomitance avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament);
- à des patients qui présentent déjà un allongement des intervalles de conduction cardiaque, notamment les intervalles QT (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament);
- à des patients aux prises avec d'importants troubles électrolytiques ou des maladies cardiaques sous-jacentes comme l'insuffisance cardiaque congestive (voir 2 CONTRE-INDICATIONS);
- en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 qui pourraient accroître les concentrations plasmatiques de dompéridone (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament).

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

On recommande un comprimé à 10 mg trois fois par jour, soit une dose maximale de 30 mg par jour, pour toutes les indications, car le risque de graves effets secondaires cardiaques peut être accru en association avec des doses quotidiennes de plus de 30 mg (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit et 9.4 Interactions médicament-médicament).

Pour les patients exposés à un risque accru d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie cardiaque, on devrait envisager de procéder à une évaluation de la fonction cardiaque, y compris un ECG, avant d'entamer un traitement par la dompéridone ainsi que pendant le traitement.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Éléments importants à prendre en considération :

- Les effets prévus d'une augmentation posologique doivent l'emporter sur les risques éventuels.
- Les récentes études épidémiologiques menées après la commercialisation du produit, et l'examen des données de pharmacovigilance en matière 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 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »; 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit et 9.4 Interactions médicament-médicament).
- La plus faible dose d'APO-DOMPERIDONE doit être utilisée pendant la période la plus courte possible.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

On recommande la prise d'un comprimé à 10 mg trois fois par jour à raison d'une dose maximale de 30 mg par jour pour toutes les indications, car le risque de troubles cardiaques graves peut augmenter en association avec des doses quotidiennes supérieures à 30 mg (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Étant donné que très peu de médicament est excrété sous forme inchangée par voie rénale, il est peu probable qu'il faille ajuster la posologie en cas d'administration d'une dose unique chez les patients atteints d'insuffisance rénale. 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Patients présentant une insuffisance hépatique

APO-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

4.4 Administration

Les comprimés d'APO-DOMPERIDONE doivent être administrés par voie orale, de 15 à 30 minutes avant les repas.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, lui dire de la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel. Ne pas prendre deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSE

Symptômes

D'après les propriétés pharmacologiques de la dompéridone, les symptômes de surdose peuvent inclure des effets sur le SNC (somnolence, désorientation et réactions extrapyramidales, en particulier chez les enfants) ainsi que sur 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 surdose. On recommande d'administrer un traitement de soutien et de surveiller le patient de près, entre autres au moyen de l'électrocardiogramme (ECG).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 - Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé 10 mg de maléate de	acide fumarique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
	dompéridone	de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-DOMPERIDONE en comprimés à 10 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe portant l'inscription « APO » d'un côté et l'inscription « 10 » de l'autre contient une quantité de maléate de dompéridone équivalant à 10 mg de dompéridone.

Les comprimés d'APO-DOMPERIDONE sont offerts en bouteilles de 100 et 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Cancérogénicité et mutagenèse

Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité.

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 après l'administration de kétoconazole seul (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). L'administration concomitante de ces deux agents est donc contre-indiquée. Aucun allongement de l'intervalle QT n'a été observé après l'administration de doses orales de dompéridone allant jusqu'à 160 mg/jour, soit une quantité équivalant à 2 fois la dose thérapeutique maximale quotidienne recommandée. **Il importe de noter que des cas d'arythmie cardiaque et des 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 d'autres inhibiteurs du CYP3A4, car ils peuvent accroître les taux plasmatiques de dompéridone.

L'administration concomitante de dompéridone avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 comme les antifongiques azolés à action générale, les macrolides comme l'érythromycine, la clarithromycine et la télithromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la néfazodone et le jus de pamplemousse est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament).

L'emploi concomitant de dompéridone avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le diltiazem, le vérapamil et certains antibiotiques macrolides n'est pas recommandé.

L'administration concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir la liste

ci-dessous*) est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament)

Liste de médicaments qui allongent l'intervalle QT :

- Antiarythmiques de classe IA (p. ex. disopyramide, hydroquinidine, quinidine),
- Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, dofétilide, dronedarone, 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 antipaludiques (en particulier l'halofantrine, luméfantrine),
- Certains médicaments agissant sur l'appareil gastro-intestinal (p. ex. cisapride, dolasétron, prucalopride),
- Certains antihistaminiques (p. ex. méquitazine, mizolastine),
- Certains médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex. torémifène, vandétanib, vincamine),
- D'autres médicaments (p. ex. bépridil, diphémanil, méthadone)

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

Endocrinologie et métabolisme

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. Les expériences réalisées sur des cultures tissulaires indiquent que chez l'être humain, environ le tiers des cancers du sein sont dépendants de la prolactine *in vitro*, un facteur qui pourrait se révéler important lorsque la prescription de ces médicaments est envisagée chez un patient chez qui un cancer du sein a été préalablement dépisté. Quoique l'on ait signalé des cas de galactorrhée, d'aménorrhée, de gynécomastie et d'impuissance, on ne connaît pas, pour la plupart des patients, l'importance clinique du taux élevé de prolactine. 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 la tumorigenèse mammaire. On considère les données disponibles comme étant trop limitées pour être concluantes.

En cas d'apparition d'une galactorrhée ou d'une gynécomastie, l'arrêt du traitement entraînera la disparition de ces symptômes.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Emploi en présence d'insuffisance hépatique : Étant donné que la dompéridone est principalement métabolisée dans le foie, son emploi n'est pas indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

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/), mais les concentrations plasmatiques sont plus faibles chez ces patients que chez les volontaires en bonne santé. Étant donné que très peu de médicament est excrété sous forme inchangée par voie rénale, il est peu probable qu'il faille ajuster la posologie en cas d'administration d'une dose unique chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les études menées sur des animaux n'ont pas révélé d'effet tératogène ou embryotoxique primaire du médicament sur les fœtus (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement), mais des études comparables n'ont pas été réalisées chez les femmes enceintes. On ne doit donc pas utiliser APO-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) pour les femmes enceintes, à moins que les avantages prévus ne l'emportent sur les risques possibles.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 60 ans) : Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise semblent indiquer que l'utilisation d'APO-DOMPERIDONE chez les personnes âgées est associée

à des différences d'innocuité ou d'efficacité (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 4.1 Considérations posologiques).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au cours d'études cliniques sur la dompéridone administrée par voie orale, l'incidence globale des effets indésirables a été < 7 %. Certains de ces effets étaient liés aux propriétés antidopaminergiques de la dompéridone. La plupart des effets indésirables disparaissent spontanément pendant le traitement ou sont bien tolérés. Les effets indésirables plus graves ou plus incommodants (galactorrhée, gynécomastie, irrégularités menstruelles) sont liés à la dose administrée et se résorbent graduellement lorsqu'on réduit la dose ou qu'on cesse le traitement.

Il est rare que les adultes présentent des symptômes extrapyramidaux, mais le cas échéant, ceux-ci sont spontanément résolutifs à l'arrêt du traitement. Il n'est pas exclu que des effets secondaires d'ordre neurologique se produisent 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).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de la dompéridone a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques inclus dans la base de données sur l'innocuité. Les effets indésirables signalés par des patients traités par la dompéridone dans le cadre de ces essais cliniques sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés par des patients traités par la dompéridone dans le cadre d'essais cliniques

Système, appareil ou organe Effets indésirables	Dompéridone %
Appareil cardiovasculaire	0,5
Œdème	
Palpitations	

Système, appareil ou organe Effets indésirables	Dompéridone %
Système nerveux central Sécheresse de la bouche Céphalée/migraine Insomnie Nervosité Étourdissements Soif Léthargie Irritabilité	4,6
Système endocrinien Bouffées de chaleur Douleurs aux seins Galactorrhée Gynécomastie Menstruations irrégulières	1,3
Troubles gastro-intestinaux Douleurs abdominales Diarrhée Vomissements Trouble de l'appétit Nausées Dyspepsie Constipation	2,4
Divers Intolérance au médicament	0,1

Système, appareil ou organe Effets indésirables	Dompéridone %
Réactions cutanéomuqueuses	1,1
Éruption cutanée	
Prurit	
Urticaire	
Stomatite	
Conjonctivite	
Appareil locomoteur	0,1
Spasmes musculaires	
Asthénie	
Troubles urinaires	0,8
Pollakiurie	
Dysurie	

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Sans objet.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Paramètres de laboratoire : hausse du taux de prolactine sérique, hausse des taux d'AST, d'ALT et de cholestérol (tous < 1,0 %).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles cardiaques : torsades de pointes, arythmie ventriculaire grave (fréquence inconnue), mort subite (fréquence inconnue).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'APO-DOMPERIDONE avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et 9.4 Interactions médicament-médicament).

Médicaments allongeant l'intervalle QT

L'administration concomitante de dompéridone avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et 9.4 Interactions médicament-médicament).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 de l'intestin grêle et ralentir ainsi l'absorption gastrique, en particulier si ces agents sont administrés sous forme de préparation à libération prolongée ou entérosoluble.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs du CYP3A4

Selon certaines études sur les 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 entraîne une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) et de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la dompéridone d'un facteur de 3 à 10.

L'administration concomitante de dompéridone et de kétoconazole a également **provoqué un allongement de l'intervalle QT** (maximum de 10 à 20 msec) supérieur à celui observé avec le kétoconazole administré seul. Aucun allongement de l'intervalle QT n'a été observé après l'administration de doses orales de dompéridone allant jusqu'à 160 mg/jour, soit une quantité équivalant à 2 fois la dose thérapeutique maximale quotidienne recommandée. Il importe de noter que des cas d'arythmies cardiaques et des décès ont été observés à la suite de l'administration de doses élevées par voie parentérale.

Il est important de tenir compte des résultats de ces études lorsqu'on prescrit 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 un allongement de l'intervalle QT ou des *torsades de pointes*, surtout chez les patients susceptibles

de présenter des *torsades de pointes* (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

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;
- inhibiteurs de la protéase du VIH; et
- néfazodone.

L'administration concomitante de dompéridone avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

L'administration concomitante de dompéridone avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Liste de médicaments qui allongent 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 antipaludiques (en particulier l'halofantrine, luméfantrine),
- Certains médicaments agissant sur l'appareil gastro-intestinal (p. ex. cisapride, dolasétron, prucalopride),
- Certains antihistaminiques (p. ex. méquitazine, mizolastine),
- Certains médicaments pour traiter le cancer (p. ex. torémifène, vandétanib, vincamine),
- D'autres médicaments (p. ex. bépridil, diphémanil, méthadone)

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

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 4. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Antiacides ou inhibiteurs des récepteurs H ₂	T	L'administration concomitante d'APO-DOMPERIDONE et d'antiacides ou d'inhibiteurs des récepteurs H ₂ ne réduit pas l'absorption du maléate de dompéridone.	
Anticholinergiques	T	L'administration concomitante d'agents anticholinergiques peut compromettre les effets bénéfiques d'APO-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone).	
Inhibiteur CYP3A4	T	Intervalle QT ou <i>torsades de pointes</i>	L'administration concomitante d'APO-DOMPERIDONE avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée (voir 9.4 Interactions médicamenteuses, Inhibiteurs du CYP3A4 ci-dessus).
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	T		Il faut user de prudence lorsqu'on administre APO-DOMPERIDONE en association avec un IMAO.
Médicaments qui prolongent l'intervalle QT	T	Prolongation de l'intervalle QT	L'administration concomitante d'APO-DOMPERIDONE et des médicaments qui prolongent l'intervalle QT est contre-indiquée (voir 9.4 Interactions médicamenteuses, médicaments qui provoquent une prolongation de l'intervalle QT ci-dessus).

É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante d'APO-DOMPERIDONE avec du jus de pamplemousse est contre-indiquée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La 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 inférieur de l'œsophage (PSIO), stimule la motilité et le péristaltisme gastriques et améliore la coordination gastro-duodénale; 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 de déclenchement des chimiorécepteurs (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. En effet, la dompéridone inhibe également les vomissements provoqués par la lévodopa administrée par voie orale; 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 facilement la barrière hémato-encéphalique, et ne devrait pas entraîner d'effets sur le système nerveux central (SNC).

10.2 Pharmacodynamie

Une étude approfondie concernant les effets de la dompéridone sur l'intervalle QT a été menée chez des sujets en bonne santé. Cette étude comprenant un placebo, un comparatif actif et un témoin positif portait sur une posologie de 10 à 20 mg administrés 4 fois par jour. Le quatrième jour, l'étude a révélé, avec la méthode des moindres carrés, une différence maximale de l'intervalle QTc de 3,4 ms entre la dompéridone et le placebo par rapport aux valeurs initiales avec la dose de 20 mg de dompéridone administrée 4 fois par jour. L'intervalle de confiance

bilatéral à 90 % (1,0 à 5,9 ms) ne dépassait pas 10 ms. Bien que les résultats de l'étude rigoureuse portant sur l'intervalle QT avec la dompéridone indiquent que celle-ci n'allonge pas l'intervalle QTc de façon significative lorsqu'elle est administrée à des sujets en bonne santé à raison de 10 mg et 20 mg 4 fois par jour, l'étude comporte certaines contraintes limitant les conclusions que l'on peut en tirer. La principale contrainte de l'étude était l'absence d'une dose suprathérapeutique (5 fois la dose recommandée), ce qui ne permet pas de prévoir l'effet d'une concentration plus élevée du médicament sur le patient.

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

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine qui ne traverse pas facilement 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-spiéronone des aires dopaminergiques du cerveau de rat, et elle ne produit pas d'augmentation des concentrations cérébrales d'acide homovanillique chez cet animal. En conséquence, même à des 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 de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage de manière proportionnelle à la dose. Des études sur la relaxation gastrique montrent que l'administration de doses de 1 et 3 mg/kg 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 provoquée par la dopamine.

La dompéridone neutralise de manière proportionnelle à la dose la relaxation produite par la dopamine et la norépinéphrine dans une préparation isolée d'estomac/de duodénum de cobaye.

La dompéridone a aussi augmenté l'amplitude et réduit la fréquence des ondes péristaltiques dans la même préparation *in vitro*. Chez la chienne, la dompéridone (1 mg/kg) augmente la pression de contraction de l'antré tout en diminuant la fréquence des contractions. L'administration d'une dose de 0,3 mg/kg par voie intraveineuse a également prévenu la relaxation gastrique et a réduit l'amplitude de l'activité rythmée induite par la dopamine. La dompéridone améliore la coordination antro-duodénale (définie comme la propagation des ondes péristaltiques entre l'estomac et le duodénum) dans une préparation isolée d'estomac/de 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

antro-duodénale. Toujours chez le chien, l'administration intraveineuse de dompéridone, à raison de 0,35 et de 0,7 mg/kg, 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 gastrique. La dompéridone neutralise aussi 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 DE_{50} de la dompéridone, mesurée après injection sous-cutanée de 0,31 mg/kg d'apomorphine, est de 0,007 mg/kg lorsque la première est administrée par voie sous-cutanée et de 0,031 mg/kg lorsqu'elle est administrée par voie orale. La dompéridone est par ailleurs très efficace pour la prévention des 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.

Chez le rat, la dompéridone a entraîné une élévation significative des taux de prolactine plasmatique. Cet effet a pu être inversé par l'apomorphine. Les taux de prolactine mesurés chez des rats ayant reçu des doses de dompéridone de 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours étaient nettement plus élevés que ceux observés chez les rats n'ayant pas reçu de traitement.

10.3 Pharmacocinétique

Les valeurs pharmacocinétiques cliniquement pertinentes pour la dompéridone obtenues lors d'études menées chez les humains se trouvent à la section 14 ESSAIS CLINIQUES, 14.2 Études de biodisponibilité comparative.

Absorption

Chez l'homme, les concentrations plasmatiques maximales de dompéridone sont atteintes dans les 10 à 30 minutes suivant l'injection intramusculaire et dans les 30 minutes suivant l'administration par voie orale (chez les sujets à jeun). Deux heures après la prise orale, les concentrations plasmatiques sont plus faibles qu'après l'administration intramusculaire; 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 de 70 à 100 ng/mL après plusieurs doses orales de 60 mg (en comprimés ou en gouttes). La demi-vie évaluée était d'environ 7,0 heures dans tous les cas.

Distribution

Chez l'humain, 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.

Métabolisme

Chez l'humain, la dompéridone est métabolisée essentiellement par hydroxylation et N-désalkylation oxydative en hydroxydompéridone et en acide 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazole-1-propionique, respectivement.

Élimination

Après administration par voie orale de 40 mg de dompéridone marquée au ¹⁴carbone à des volontaires en bonne santé, on a retrouvé 31 % de la radioactivité dans les urines et 66 % dans les selles sur une période de 4 jours.

Populations particulières et états pathologiques

- **Insuffisance hépatique** : Étant donné que la dompéridone est principalement métabolisée dans le foie, son emploi n'est pas indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
- **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 en bonne santé. La fréquence posologique doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le produit à température ambiante (de 15 à 30 °C).

Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

APO-DOMPERIDONE ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

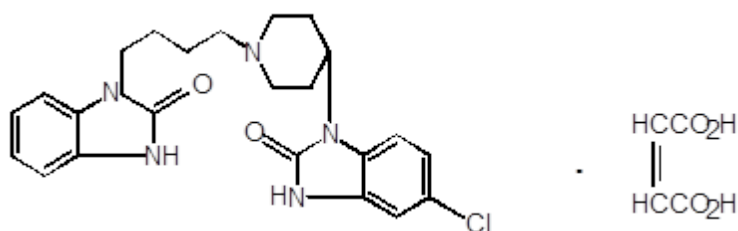
Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	maléate de dompéridone
Nom chimique :	(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
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{22}H_{24}N_5O_2Cl \cdot C_4H_4O_4$ et 541,99 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Le maléate de dompéridone, une poudre dont la couleur varie du blanc à une teinte légèrement beige, est soluble dans le N, N-diméthylformamide; légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol, le tétrahydrofurane et le propylène glycol; et insoluble dans l'eau.
-------------------------------	--

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été effectuée auprès de 14 volontaires de sexe masculin en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la dompéridone ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 60 mg (6 comprimés à 10 mg) d'Apo-Domperidone et de Motilium (Janssen Inc). Les concentrations plasmatiques de dompéridone ont été établies; les résultats sont résumés ci-dessous :

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)			
Paramètre	Apo-Domperidone	Motilium	Rapport des moyennes (%)
ASC _T (ng•h/mL)	167 173 (27)	174 181 (29)	96,0
ASCI (ng•h/mL)	182 188 (25)	191 198 (28)	95,5
C _{max} (ng/mL)	56,5 57,9 (23)	65,8 68,6 (29)	85,8
T _{max} * (h)	0,90 (0,32)	1,01 (0,90)	-
T _½ * (h)	3,83 (0,45)	4,10 (0,94)	-

Dans le cas des paramètres T_{max} et T_½, il s'agit de moyennes arithmétiques (écarts-types).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë :

Espèce		Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg) 7 jours
Souris	M	i.v.	56,5 (43,2 à 73,8)
	F	i.v.	56,8 (43,5 à 74,2)
Rat	M	i.v.	56,3 (43,1 à 73,6)
	F	i.v.	68,8 (52,6 à 89,9)
Cobayes	M	i.v.	42,9 (32,8 à 56,1)
	F	i.v.	44,4 (34,0 à 58,0)
Chien	M et F	i.v.	42,7 (32,7 à 55,9)
Souris	M	Orale	> 1 280
	F	Orale	> 1 280
Rat	M	Orale	> 1 280
	F	Orale	> 1 280

Espèce		Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg) 7 jours
Cobayes	M	Orale	796 (424 à 1 493)
	F	Orale	> 1 280
Chien	M et F	Orale	> 160
Chien	M et 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 la mort 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 subaiguë

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, en plus d'une diminution des lymphocytes. Exception faite d'une hausse de la phosphatase alcaline, les résultats des analyses sériques étaient normaux chez toutes les femelles ayant reçu la dompéridone. Une augmentation de l'haptoglobine a toutefois été observée chez les mâles et 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 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 lesquels le poids corporel avait chuté en fin d'étude. Voici les observations de 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 accompagné de sécrétion chez les femelles traitées, d'une manière proportionnelle à la dose; 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. Des vomissements et une diminution de l'appétit ont été observés à la dose de 20 mg/kg. Le comportement et l'apparence n'ont cependant pas été modifiés. Le poids corporel des animaux témoins est demeuré comparable à celui des animaux traités. La fréquence cardiaque, les résultats de l'ECG et la tension artérielle sont demeurés normaux dans tous les groupes.

Une diminution minime de l'hématocrite et du taux d'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 mélangées à leur nourriture.

Une diminution de l'appétit et du gain pondéral, de même que deux cas de mortalité (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 créatinine, 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, croissance marquée de tissu glandulaire rempli de sécrétions chez toutes les femelles traitées, augmentation des cellules chromophobes ou érythrosinophiles de l'hypophyse et diminution de l'activité gonadotrope de l'hypophyse.

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. Une diminution de l'appétit, un écoulement oculaire et un 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. La fréquence cardiaque, les résultats de l'ECG et la tension artérielle sont demeurés normaux dans tous les groupes.

Les paramètres hématologiques sont demeurés normaux, sauf en ce qui a trait à l'hématocrite, à l'hémoglobémie et à l'érythrocytémie, qui ont diminué à la dose élevée. Les résultats des analyses sériques et urinaires sont demeurés normaux dans tous les groupes. Exception faite d'une augmentation du poids relatif du foie de manière proportionnelle à la dose, le poids des organes est demeuré normal dans tous les groupes posologiques.

En raison de 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. Voici les observations de 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 érythrosinophiles 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 reçu de la dompéridone durant toute l'étude.

Aucun effet proportionnel à la dose 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 la dose de 10 mg/kg et, dans une

moindre mesure, chez celles ayant reçu la dose de 40 mg/kg. Cet effet a eu pour conséquence une surcharge adipeuse chez plusieurs animaux, en particulier lors des 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 lors de l'étude de 6 mois, ainsi que chez les mâles ayant reçu la dose élevée lors des études de 12 et de 18 mois. Par contre, les femelles ayant reçu 10 mg/kg lors des 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 lors de l'étude de 6 mois et chez les mâles lors de 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 minimale des monocytes chez les femelles ayant reçu les doses de 40 mg/kg et de 160 mg/kg (étude de 18 mois), augmentation minimale du phosphore inorganique chez les femelles traitées de 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 des études de 6, 12 et 18 mois, ainsi que chez plusieurs mâles ayant reçu la dose de 160 mg/kg lors de 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 rats ayant reçu l'une dose ou l'autre, mais non chez ceux ayant reçu la dose de 10 mg/kg lors de 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, 7 jours par semaine,

pendant 12 mois.

Hormis la mort – considérée comme n'étant pas associée au médicament – d'un animal du groupe à 40 mg/kg, 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 modifiés. Une certaine diminution de la consommation d'aliments a été observée à la dose élevée, ce qui a entraîné une réduction du poids corporel en fin d'étude. Les résultats à l'ECG, la fréquence cardiaque et la tension artérielle sont demeurés 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 résultats des analyses sériques étaient 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 proportionnelle à la dose 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 spermatogenèse.

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.

Cancérogénicité

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/jour), 25 ppm (10 mg/kg/jour) ou 100 ppm (40 mg/kg/jour), 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 la mort est survenue, 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 état d'aucune différence entre les groupes quant au nombre de souris porteuses de tumeurs. Exception faite d'une augmentation proportionnelle à la dose des carcinomes mammaires, lesquels étaient significativement plus fréquents 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 doses élevées d'antagonistes de la dopamine.

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 globale, 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 quant 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, à l'exception d'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 un effet connu des doses élevées d'antagonistes de la dopamine.

Génotoxicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 la consommation de nourriture chez les animaux traités, le gain pondéral a été beaucoup plus faible dans tous les groupes posologiques.

Trois femelles sont mortes 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 gravides et la cause de leur mort 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 les doses de 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 (rats Wistar) 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 la mise bas. 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) génération 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 2 et à 3 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 rates Wistar ont été réparties 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 animal n'est mort dans aucun des groupes. Le taux de gestation 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 animal est mort dans le groupe à dose faible et neuf dans le groupe à dose élevée. Dans deux cas, la mort a été causée 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 un pourcentage accru 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 a 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 3 animaux sont morts dans le groupe à 5 mg/kg et 12 sont morts dans le groupe à dose élevée. Le taux de gestations 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 (groupe à 5 mg/kg) et 34,7 g (groupe à 20 mg/kg). 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 5 mg/kg et 14,3 % dans le groupe à 20 mg/kg. 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 gestations était de 100 % dans le groupe témoin. Le taux de gestations observé dans le groupe témoin et les groupes à dose faible et à dose élevée était respectivement de 100 %, 85 % et 90 %. 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 White 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 animaux sont morts 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 était significative. Aucune différence n'a été observée entre les divers groupes quant au taux de gestations.

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 (dans le groupe témoin), de 43,6 g (dans le groupe recevant 0,63 mg/kg), de 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), à 80,4 % (dans le groupe recevant 0,63 mg/kg), à 97,4 % (dans le groupe recevant 1,25 mg/kg) et à 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)

Dans cette expérience, on a utilisé 320 rats Wistar (160 mâles et 160 femelles), qui ont été répartis en groupes comprenant chacun 20 mâles et 20 femelles, 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; 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 morts 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'à la fin de la période 3 semaines où elles ont allaité. 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 morte 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. Après ces 3 semaines, au moment du sevrage, 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.

Toxicologie particulière

Information non disponible.

Toxicité juvénile

Information non disponible.

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT LISEZ CE DOCUMENT
POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

Pr APO-DOMPERIDONE

Comprimés de maléate de dompéridone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-DOMPERIDONE** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-DOMPERIDONE**.

Mises en garde et précautions importantes

APO-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 dose la plus faible possible pendant la plus courte période nécessaire.

- La dose maximale est d'un comprimé à 10 mg 3 fois par jour, pour prévenir les effets nocifs sur le cœur.
- Pour les patients exposés à un risque de troubles cardiaques, votre professionnel de la santé peut demander une évaluation de votre fonction cardiaque (p. ex. ECG) avant ou pendant le traitement par la dompéridone.

Pour quoi APO-DOMPERIDONE est-il utilisé?

APO-DOMPERIDONE 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 gastro-intestinal).
- atténuer les nausées et les vomissements causés par certains agents utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Comment APO-DOMPERIDONE agit-il?

APO-DOMPERIDONE vous aide à digérer les aliments en :

- augmentant les contractions exercées par l'œsophage, favorisant ainsi le passage des aliments dans l'estomac.
- favorisant le passage des aliments de l'estomac à l'intestin.
- favorisant le transit des aliments dans l'intestin.

Quels sont les ingrédients d'APO-DOMPERIDONE?

Ingrédient médicinal : maléate de dompéridone

Ingrédients non médicinaux : acide fumarique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-DOMPERIDONE est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 10 mg

Ne prenez pas APO-DOMPERIDONE si :

- vous êtes allergique à la dompéridone ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ce médicament (voir Quels sont les ingrédients d'APO-DOMPERIDONE?);
- vous présentez des signes d'hémorragie gastrique ou intestinale,
- vous avez encore une obstruction ou une perforation de l'estomac ou des intestins;
- vous avez une tumeur de l'hypophyse (une affection aussi appelée prolactinome).vous avez des problèmes modérés ou graves au foie;
- vous souffrez de maladies au cœur incluant l'insuffisance cardiaque congestive, ou allongement de l'intervalle QT;
- vous êtes atteint d'un prolactinome (une tumeur hypophysaire qui libère de la prolactine);
- vous présentez un déséquilibre électrolytique (déséquilibre des taux de sels) dans votre sang;
- vous prenez certains des médicaments qui figurent dans l'encadré **Interactions médicamenteuses graves** ci-dessous.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-DOMPERIDONE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vos battements cardiaques sont irréguliers ou vous souffrez de toute autre maladie du cœur
- vous avez ou avez déjà eu un cancer du sein
- vous souffrez d'une maladie rénale quelconque
- vous souffrez d'une maladie hépatique quelconque
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter; la dompéridone passe dans le lait maternel; parlez-en à votre professionnel de la santé.

Autres mises en garde à connaître :

Problèmes cardiaques graves : La prise d'APO-DOMPERIDONE peut causer de graves problèmes cardiaques, notamment :

- une détérioration de la santé du cœur,

- des troubles du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT),
- un arrêt cardiaque et une mort subite.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant le traitement par APO-DOMPERIDONE, cessez de prendre APO-DOMPERIDONE et obtenez immédiatement une aide médicale :

- étourdissements;
- palpitations cardiaques (impression que le cœur bat trop vite, trop fort ou irrégulièrement, ou de palpitations);
- évanouissement.

Voir le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre ci-dessous pour des renseignements sur cet effet et d'autres effets secondaires graves.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas APO-DOMPERIDONE avec des médicaments ou des aliments qui peuvent avoir une incidence sur :

- votre rythme cardiaque ou
- augmenter vos taux sanguins d'APO-DOMPERIDONE.

Cela pourrait causer :

- une détérioration de la santé de votre cœur
- des troubles du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT)
- arrêt cardiaque (votre cœur cesse de battre)
- un décès

Voici quelques exemples de ces médicaments/aliments :

- antiarythmiques (médicaments pour le cœur) - amiodarone, disopyramide, dofétilide, dronedarone, hydroquinidine, ibutilide, quinidine, sotalol)
- certains antipsychotiques (utilisés pour traiter des troubles de santé mentale) - halopéridol, pimozide, sentindole
- certains antidépresseurs - comme le citalopram, l'escitalopram, la néfazodone
- certains antibiotiques - clarithromycine, érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, spiramycine, télitromycine
- certains agents antifongiques - pentamidine, kétoconazole
- certains agents antipaludiques - halofantrine, luméfántrine
- certains antihistaminiques - méquitazine, mizolastine
- certains médicaments contre le cancer - torémifène, vandétanib, vincamine
- certains agents agissant sur l'appareil gastro-intestinal - cisapride, dolasétron, prucalopride
- d'autres médicaments - bépridil, diltiazem, diphémanil, méthadone, vérapamil
- médicaments utilisés pour traiter l'anxiété

- pamplemousse, jus de pamplemousse et produits contenant du pamplemousse

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec APO-DOMPERIDONE :

- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), aussi utilisés dans le traitement de la dépression
- antiacides utilisés pour traiter les indigestions et les brûlures d'estomac
- antagonistes des récepteurs H₂ utilisés pour traiter les ulcères à l'estomac

Comment prendre APO-DOMPERIDONE :

- Prenez APO-DOMPERIDONE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez APO-DOMPERIDONE par voie orale, de 15 à 30 minutes avant les repas.
- Votre professionnel de la santé s'assurera que la dose efficace la plus faible d'APO-DOMPERIDONE est utilisée pendant la plus courte période possible.

Posologie habituelle chez l'adulte

Un comprimé de 10 mg pris 3 fois par jour. La dose maximale recommandée est de 30 mg par jour.

Surdose :

Parmi les symptômes de surdose, mentionnons :

- la somnolence;
- la désorientation;
- la difficulté à effectuer des mouvements normaux du corps;
- une fréquence cardiaque irrégulière et
- une tension artérielle basse (hypotension).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-DOMPERIDONE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre ce médicament, prenez-le dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu. Revenez ensuite à votre horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-DOMPERIDONE?

Les effets secondaires possibles d'APO-DOMPERIDONE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

La plupart des effets secondaires d'APO-DOMPERIDONE sont facilement tolérables et disparaîtront graduellement avec la poursuite du traitement. Les effets secondaires les plus graves ou gênants sont liés à la dose et disparaissent une fois que la dose est réduite ou si le traitement est interrompu.

Les effets secondaires fréquents comprennent :

- sécheresse de la bouche
- bouffées de chaleur
- maux de tête
- migraine
- œil rose (conjonctivite)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Galactorrhée (écoulement mammaire excessif ou spontané de lait)		✓	
Gynécomastie (développement exagéré des glandes mammaires chez l'homme)		✓	
Irrégularités menstruelles (saignements vaginaux légers ou retard des règles)		✓	
PEU FRÉQUENT			
Palpitations (battements cardiaques manquants)		✓	
Arythmie (battements irréguliers)			✓
Étourdissements			✓
Évanouissement (sensation de vertige ou perte de connaissance)			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Crampes abdominales, diarrhée, régurgitation (remontée du contenu de l'estomac), nausées et éruptions cutanées		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) afin d'obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez le médicament à la température ambiante (de 15 à 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet d'APO-DOMPERIDONE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9

Dernière révision : 18 avril 2023