

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr pms-DOMPERIDONE

Comprimés de dompéridone, norme maison
10 mg
(sous forme de maléate de dompéridone)

Modificateur de la motilité des voies digestives supérieures

PHARMASCIENCE INC
6111 avenue Royalmount, bureau 100
Montréal, Québec
H4P 2T4
www.pharmascience.com

Date de révision :
14 avril 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 180497

Monographie de produit pour pms-DOMPERIDONE

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr pms-DOMPERIDONE

Comprimés de dompéridone, norme maison
10 mg
(12,73 mg sous forme de maléate de dompéridone)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Modificateur de la motilité des voies digestives supérieures

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

pms-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) est un antagoniste des récepteurs périphériques dont la structure s'apparente à celle des butyrophénones. Elle a des propriétés antiémétiques et stimule la motilité gastrique.

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 dopaminergiques périphériques. La dompéridone peut inhiber les vomissements induits par l'apomorphine, l'hydergine, la morphine ou la lévodopa en stimulant la zone de déclenchement des chimiorécepteurs (située hors de la barrière hémato-encéphalique). Certains signes indirects démontrent que ces vomissements sont également inhibés 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 beaucoup 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 donc pas entraîner d'effets sur le système nerveux central.

Une étude rigoureuse de l'intervalle QT a été menée auprès de sujets sains. Cette étude comprenant un placebo, un comparatif actif et un contrôle 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 entre le dompéridone et le placebo de 3,4 msec par rapport aux valeurs en début d'étude pour la dose de 20 mg de dompéridone administrée 4 fois par jour. L'intervalle de confiance bilatéral à 90 % (1,0 à 5,9 msec) ne dépassait pas 10 msec. Bien que les résultats de l'étude rigoureuse portant sur l'intervalle QT avec le dompéridone indiquent qu'il ne prolonge pas l'intervalle QTc de façon significative lorsqu'il est administré à des sujets sains à raison de 10 mg et 20 mg quatre fois par jour, l'étude comporte certaines contraintes qui limitent les conclusions que l'on peut en tirer. La principale contrainte de l'étude était l'absence d'une

dose supra-thérapeutique (5 fois plus que 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.

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). Les concentrations plasmatiques observées deux heures après la prise orale sont plus faibles que celles observées après l'injection intramusculaire; ces résultats sont sans doute attribuables au métabolisme de premier passage hépatique ainsi qu'au métabolisme au niveau de la paroi intestinale. Les concentrations plasmatiques maximales sont de 40 ng/mL après une injection intramusculaire de 10 mg, de 20 ng/mL après l'ingestion 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 a été évaluée à environ 7,0 heures dans chaque cas. Chez l'humain, les taux de liaisons aux protéines plasmatiques calculés pour des concentrations de dompéridone tritiée de 10 et de 100 ng/mL étaient de 91,8 et de 93,0 %, respectivement.

Chez l'homme, la dompéridone est métabolisée essentiellement par hydroxylation et par N-désalkylation oxydative en hydroxy-dompéridone 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 impliquées dans l'hydroxylation du cycle aromatique. Après administration par voie orale de 40 mg de dompéridone marquée au carbone 14 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.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

pms-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.

pms-DOMPERIDONE peut être aussi utilisé pour prévenir les symptômes gastro-intestinaux associés à la prise d'agonistes dopaminergiques antiparkinsoniens.

CONTRE-INDICATIONS

pms-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation. Pour une liste complète, voir la section *Renseignements pharmaceutiques*.

pms-DOMPERIDONE est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une prolongation existante connue des intervalles de conduction cardiaque, surtout de l'intervalle QT;

- d'importants troubles électrolytiques;
- des maladies cardiaques sous-jacentes, comme l'insuffisance cardiaque congestive;
- une insuffisance hépatique modérée ou grave.

L'administration concomitante de dompéridone avec des médicaments qui prolongent l'intervalle QT est contre-indiquée.

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

pms-DOMPERIDONE ne doit pas être utilisé 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 de perforation.

pms-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) 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

Manifestations indésirables de nature cardiovasculaire :

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

En fonction des rapports précités de graves arythmies ventriculaires et de mort subite en raison de troubles cardiaques, on ne doit pas administrer de la dompéridone :

- en concomitance avec des médicaments qui prolongent l'intervalle QT (voir *Contre-indications, Interactions médicamenteuses*);
- à des patients qui souffrent déjà de troubles de prolongation des intervalles de la conduction cardiaque, surtout de l'intervalle QT (voir *Contre-indications, Interactions médicamenteuses*);
- des patients aux prises avec d'importants troubles électrolytiques ou des maladies cardiaques sous-jacentes comme l'insuffisance cardiaque congestive (voir *Contre-indications*);
- en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 qui pourraient accroître les concentrations plasmatiques de dompéridone (voir *Contre-indications, Interactions médicamenteuses*).

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

On recommande un comprimé de 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 *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 ECG, avant d'entamer un traitement par la dompéridone ainsi que pendant le traitement.

Appareil cardiovasculaire

L'administration concomitante de dompéridone et de kéroconazole, 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 kéroconazole seul (voir *Interactions médicamenteuses*). L'administration concomitante de ces deux agents est donc contre-indiquée. Aucune prolongation de l'intervalle QT n'a été observée suite à 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 important de noter que de l'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 systémiques azolés, les antibiotiques macrolides comme l'érythromycine, la clarithromycine et la téthromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la néfazodone et le jus de pamplemousse est contre-indiquée (*voir Contre-indications, Interactions médicamenteuses*).

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 prolongent l'intervalle QT (voir la liste ci-dessous*) est contre-indiquée (*voir Contre-indications*).

Liste de médicaments qui prolongent l'intervalle QT :

- Les antiarythmiques de classe IA (p.ex., disopyramide, hydroquinidine, quinidine)
- Les 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 antipaludéens (en particulier l'halofantrine, luméfantrine)
- Certains médicaments gastro-intestinaux (p.ex., cisapride, dolasetron, prucalopride)
- Certains antihistaminiques (p.ex., méquitazine, mizolastine)
- Certains médicaments pour traiter le cancer (p.ex., torémifène, vandétanib, vincamine)
- Certains autres médicaments (p.ex., bérpidil, 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 dopaminergiques entraînent une augmentation des taux de prolactine qui persiste pendant la durée de l'administration chronique. D'après des expériences menées sur des cultures tissulaires *in vitro*, un tiers environ des cancers du sein sont liés à la prolactine; 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 que l'on ait signalé des troubles comme la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance, la signification sur le plan clinique des taux élevés de prolactine sérique demeure inconnue pour la plupart des patients. Une augmentation du nombre de néoplasmes mammaires a été notée chez les rongeurs après l'administration chronique d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques. Toutefois, ni les études cliniques, ni les études épidémiologiques réalisées

jusqu'à présent n'ont permis d'établir un rapport entre l'administration chronique de ces médicaments et l'oncogenèse mammaire. Les données disponibles à l'heure actuelle sont 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 prolongé devraient être évalués régulièrement.

Utilisation chez la femme enceinte

Bien que les études menées chez des animaux n'aient pas révélé d'effet tératogène ou embryotoxique primaire liés au médicament sur les fœtus animaux (voir *Toxicologie*), aucune étude comparable n'a pas été menée chez les femmes enceintes. Pour cette raison, pms-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone) ne devrait pas être administré chez la femme enceinte, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques potentiels.

Utilisation chez la femme qui allaite

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

Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de la dompéridone n'ont pas été établies chez l'enfant. La dompéridone ne doit donc pas être administrée à des enfants.

PRÉCAUTIONS

Dans le cas où le patient développe une galactorrhée et/ou une gynécomastie, l'arrêt du traitement entraînera la disparition de ces symptômes.

Emploi en présence d'insuffisance hépatique

Étant donné que la dompéridone est hautement métabolisée dans le foie, son emploi n'est pas indiqué chez les insuffisants hépatiques (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

Au cours d'études cliniques sur la dompéridone administrée par voie orale, l'incidence globale des effets indésirables a été inférieure à 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.

Système nerveux central: 4,6%; xérostomie (1,9%), céphalées/migraines (1,2%), insomnie, nervosité, étourdissements, soif, léthargie, irritabilité (tous <1%).

Appareil digestif: 2,4%; crampes abdominales, diarrhée, régurgitation, nausées, modification de l'appétit, brûlures d'estomac, constipation (tous <1 %).

Système endocrinien: 1,3%; bouffées de chaleur, mastalgie, galactorrhée, gynécomastie, irrégularités menstruelles.

Manifestations cutanéo-muqueuses: 1,1 %; éruption cutanée, prurit, urticaire, stomatite, conjonctivite.

Appareil urinaire: 0,8%; pollakiurie, dysurie.

Appareil cardiovasculaire: 0,5%; œdème, palpitations.

Appareil locomoteur: 0,1%; crampes dans les jambes, asthénie.

Divers: 0,1%; intolérance au médicament.

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

Il est rare que les adultes éprouvent 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 indésirables d'ordre neurologique puissent se produire en cas de lésion de la barrière hématoencéphalique, 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

Des études *in vivo* sur les interactions médicamenteuses démontrent que le kéroconazole inhibe fortement le métabolisme de la dompéridone par l'isoenzyme CYP3A4. Des études

pharmacocinétiques ont révélé une augmentation de 3 à 10 fois de l'aire sous la courbe (ASC) et de la concentration maximale (C_{max}) de la dompéridone lorsque celle-ci est administrée en même temps que le kétoconazole.

Cette administration concomitante s'est traduite par un allongement de l'intervalle QT (maximum de 10 à 20 ms) supérieur à celui observé avec l'administration de kétoconazole seul. Aucune prolongation de l'intervalle QT n'a été observée suite à 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 élevées de dompéridone par voie parentérale.

Il est important de tenir compte des résultats des études sur les interactions médicamenteuses lorsque l'on prescrit de la dompéridone avec des inhibiteurs du CYP3A4 (qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de la dompéridone) ou avec des médicaments pouvant causer un allongement de l'intervalle QT ou des *torsades de pointes*, surtout chez les patients susceptibles de présenter des *torsades de pointes* (voir *Contre-indications, Mises en garde*).

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

La coadministration de dompéridone avec des médicaments qui prolongent l'intervalle QT est contre-indiquée (voir *Contre-indications*).

Liste de médicaments qui prolongent l'intervalle QT :

- Les antiarythmiques de classe IA (p.ex., disopyramide, hydroquinidine, quinidine)
- Les 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, lévofoxacine, moxifloxacine, spiramycine)
- Certains antifongiques (p.ex., pentamidine)
- Certains antipaludéens (surtout halofantrine, luméfantrine)
- Certains médicaments gastro-intestinaux (p.ex., cisapride, dolasétron, prucalopride)
- Certains antihistaminiques (p.ex., méquitazine, mizolastine)
- Certains médicaments pour traiter le cancer (p.ex., torémifène, vandétanib, vincamine)
- Certains autres médicaments (p.ex., bépridil, diphémanil, méthadone)

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

L'administration concomitante d'agents anticholinergiques peut compromettre les effets bénéfiques de pms-DOMPERIDONE (maléate de dompéridone).

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
- Antibiotiques macrolides
- Inhibiteurs de la protéase du VIH
- 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 petit intestin et ralentir du même coup l'absorption gastrique, en particulier si ces agents sont administrés sous forme de préparation à libération prolongée ou entérosoluble.

La prudence s'impose lorsque la dompéridone est administrée en association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase.

L'administration concomitante de dompéridone et d'antiacides ou d'inhibiteurs des récepteurs H₂ ne diminue 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 inclure des effets sur le système nerveux central (SNC) (somnolence, désorientation et réactions extrapyramidales, en particulier chez les enfants) ainsi que sur l'appareil cardiovasculaire (possibilité d'arythmies et d'hypotension).

Traitements

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, y compris un suivi par électrocardiogramme (ECG).

En cas de surdosage présumé, communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations importantes

Les bénéfices escomptés d'une augmentation de la dose doivent l'emporter sur les risques potentiels.

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 *Mises en garde – Mises en garde et précautions importantes, Interactions médicamenteuses, Effets indésirables*).

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

Considérations posologiques

On recommande la prise d'un comprimé de 10 mg trois fois par jour pour 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 au-delà de 30 mg (voir *Contre-indications, Mises en garde*).

Patients atteints d'insuffisance rénale:

Étant donné qu'une quantité minime de médicament est éliminée sous forme inchangée par les reins, 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. Cependant, 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 prolongé devraient être évalués régulièrement (voir *Mises en garde et précautions, Fonction rénale*).

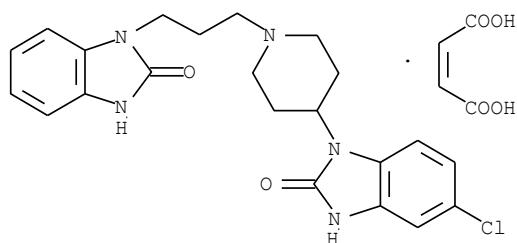
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Maléate de dompéridone

Non 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 (1:1)

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₂H₂₄N₅O₂Cl • C₄H₄O₄

Masse moléculaire : 541,99 g/mol

Description : Le maléate de dompéridone se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé.

Solubilité :

dans l'eau:	0,10%
dans l'éthanol:	0,1%
dans le PEG 400:	0,5%
dans le PPG:	1,3%
dans le CHCl ₃	0,004%

Valeur du pka pka = 7,89

Coefficient de partition log P = 3,90 à pH 10,2

Point de fusion entre 223°C et 231°C.

Composition:

Chaque comprimé est blanc, rond, pelliculé, biconvexe, gravé “10” d'un côté et uniforme de l'autre. Chaque comprimé contient l'ingrédient médicinal: 12,73 mg de maléate de dompéridone (équivalent à 10 mg de dompéridone), ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de

titanium, docusate sodique 85%-benzoate sodique 15%, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, povidone.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15°C et 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

CONDITIONNEMENT

pms-DOMPERIDONE (maleate de dompéridone) est disponible en bouteille de polyéthylène glycol de haute densité (PEHD) de 100 ou 500 comprimés, ainsi qu'en plaquette alvéolée de 20 comprimés.

ÉTUDES CLINIQUES

Les biodisponibilités relatives de pms-DOMPERIDONE en comprimés de 10 mg et de MOTILIUM (Janssen Pharmaceutica Inc.) en comprimés de 10 mg ont fait l'objet d'une étude comparative. L'étude a porté sur une dose unique (6 x comprimés de 10 mg) administrée à 24 sujets mâles en bonne santé et à jeun lors d'un essai croisé randomisé avec inversion de traitement. On a prélevé des échantillons sanguins avant le traitement, puis aux temps suivants suivant la dose: 10, 20, 30 et 45 minutes puis 1, 1 ½, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 et 24 heures.

On a prélevé les échantillons de sang selon la méthode par CLHP avec détection U.V. Les résultats de cette étude biologique sont présentés dans le tableau suivant :

Paramètres pharmacocinétiques moyens de la dompéridone

	SSC_{o-t} (ng.h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	SCC_{inf} (ng.h/mL)
Pharmascience Inc	210,73	0,91	71,72	223,86
Janssen	217,10	0,83	74,76	231,49

Selon l'étude de biodisponibilité, on a déterminé que les comprimés de pms-DOMPERIDONE 10 mg étaient comparables aux comprimés de dompéridone de la société Janssen (MOTILIUM®) de même teneur, quant à leur degré et à leur capacité d'absorption.

PHARMACOLOGIE

Le maléate de dompéridone est un antagoniste de la dopamine qui ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique et dont le principal effet provient 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 -spipérone des aires dopaminergiques du cerveau de rat et elle ne produit pas d'augmentation des concentrations cérébrales d'acide homovanillique chez cet animal. Par conséquent, la dompéridone n'a eu aucun effet sur le comportement, les réflexes conditionnés, l'autostimulation intracrânienne ou les tracés électroencéphalographiques à des concentrations jusqu'à 100 fois supérieures à la dose antiémétique. Ces études montrent que la dompéridone ne traverse pas la barrière hématoencéphalique.

Chez les babouins et les chiens, 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 chez le chien montrent que l'administration de doses de 1 et 3 mg/kg de dompéridone par voie intraveineuse augmente le tonus gastrique. Chez le chien, l'administration intraveineuse d'une dose de 0,3 mg/kg de dompéridone empêchait la relaxation gastrique induite par la dopamine. Dans une préparation isolée d'estomac et de duodénum de cobaye, la dopamine et la noradrénaline ont provoqué des relâchements gastriques qui ont pu être contrés par la dompéridone de manière proportionnelle à la dose. 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) a entraîné une augmentation de la pression générée par les contractions antrales tout en diminuant la fréquence de ces contractions. Une dose de 0,3 mg/kg de dompéridone administrée par voie intraveineuse a aussi empêché le relâchement gastrique et diminué l'amplitude de l'activité phasique provoquée par la dopamine. La dompéridone a également amélioré la coordination antroduodénale (définie comme la propagation des ondes péristaltiques de l'estomac au duodénum) dans la préparation isolée d'estomac et de duodénum de cobaye. Chez le chien, l'administration de 0,31 mg/kg de dompéridone par voie intraveineuse a entraîné une amélioration de 35 à 80% de la coordination antroduodénale. Toujours chez le chien, des doses de 0,35 et de 0,7 mg/kg de dompéridone administrées par voie intraveineuse ont augmenté de façon significative la distension du sphincter pylorique. Des études sur la vidange gastrique menées chez le chien ont montré que la dompéridone administrée par voie intraveineuse à raison de 0,4 mg/kg écourtait considérablement soit de 50% la phase stationnaire d'un repas composé d'aliments solides en plus d'augmenter la vitesse de la vidange gastrique. La dompéridone inversait aussi la prolongation de la phase stationnaire induite par la dopamine des repas composés d'aliments solides ou semi-solides.

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		Voie d'administration	LD ₅₀ (mg/kg) 7 jours
Souris	M	i.v.	56,5 (43,2 – 73,8)
	F	i.v.	56,8 (43,5 – 74,2)
Rats	M	i.v.	56,3 (43,1 – 73,6)
	F	i.v.	68,8 (52,6 – 89,9)
Cobayes	M	i.v.	42,9 (32,8 – 56,1)
	F	i.v.	44,4 (34,0 – 58,0)
Chiens	M & F	i.v.	42,7 (32,7 – 55,9)
Souris	M	orale	> 1280
	F	orale	> 1280
Rats	M	orale	> 1280
	F	orale	> 1280
Cobayes	M	orale	796 (424 – 1493)
	F	orale	> 1280
Chiens	M & F	orale	> 160
Chiens	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)

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

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

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

2. Après administration orale :

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

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

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

Chiens : vomissements à 160 mg/kg.

3. Après administration sous-cutanée :

Chiens : sédation et immobilité cataleptique.

Toxicité subaiguë:

Toxicité intraveineuse chez le rat Wistar (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 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 (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. Sont de mêmes demeurés normaux dans tous les groupes la fréquence cardiaque, l'ECG et la pression sanguine.

Une diminution minime 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 érythrosinophiles de l'hypophyse aux doses de 5 mg/kg et de 20 mg/kg.

Toxicité orale chez le rat Wistar (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 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, développement marqué 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.

Toxicité orale chez le beagle (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, ECG 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'hémoglobinémie 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 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 (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 chromophobe ou érythrosinophile de l'hypophyse dans tous les groupes posologiques.

Toxicité orale chez le beagle (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. ECG, 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'hémoglobinémie 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 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 : Kéратite 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 CARCINOGENE

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 de 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 mois et demi, 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 mois et demi, 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, 14 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.