

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EVIDAN 1 mg/ml, suspension buvable

DCI : Domperidone suspension

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour 1 ml de suspension buvable.

Domperidone 1 mg.

Excipients : CMC sodique, hydroxy méthyl benzoate de sodium, hydroxy propyl benzoate de sodium, saccharine sodique, solution de sorbitol, polysorbate 20, cellulose microcristalline, arôme ananas, colorant tartrazine, eau purifiée.

Sr No	Ingredients	Specification	Qté. ajoutée	% Over-ages	Raison de la présence	Quantité pour 200 ml
<b>Active Ingrédients</b>						
1	*Domperidone	BP	1.0 kg	-	Médicaments	0.2g
<b>Excipients</b>						
2	Sodium CMC	IP	10.0 kg	-	Conservateur anti microbien	2.0g
3	Sodium methyl hydroxy benzoate	BP	2.0 kg	-	Conservateur anti microbien	0.4g
4	Sodium propyl hydroxy benzoate	BP	0.22 kg	-	Agent édulcorant	0.044g
5	Saccharin sodium	BP	0.2 kg	-	Aide pharmaceutique	0.04g
6	Sorbitol solution	BP	350.0 lit	-	Aide pharmaceutique	7ml
7	Microcristalline cellulose	BP	2.0 kg	-	Aide pharmaceutique	0.4g
8	Polysorbate	BP	1.0 kg	-	Arome	0.2g

				-		
9	Pineapple excellent	IHS	1.5 lit	-	Agent colorant	0.3g
10	Quinolline yellow WS	IHS	100.0g	-	Liant	0.02g
11	Purified water	BP	q.s upto 1000 lit	-	Médicaments	q.s upto 200ml
Total				1000 lit		

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.  
Flacon de 200 ml

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

##### Adultes

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gênes au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques.

##### Enfants

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Il est recommandé de prendre ce médicament avant les repas. Si le médicament est pris après les repas, son absorption est quelque peu retardée.

La durée initiale du traitement est de quatre semaines. Les patients doivent être examinés à nouveau après quatre semaines et la nécessité de poursuivre le traitement sera alors évaluée.

##### Adultes et adolescents (plus de 12 ans et plus de 35 kg)

10 ml à 20 ml (de suspension buvable contenant 1 mg de dompéridone par ml) trois ou quatre fois par jour, la dose quotidienne maximum étant de 80 ml.

##### Nourrissons et enfants

De 0,25 à 0,5 mg/kg trois ou quatre fois par jour, la dose quotidienne maximum étant de 2,4 mg/kg (sans toutefois dépasser 80 mg par jour).

### 4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants:

- Hypersensibilité connue au dompéridone ou à l'un des excipients,
- Tumeur hypophysaire à prolactine (prolactinome).

Ce médicament ne doit pas être utilisé lorsque la stimulation de la motricité gastrique peut s'avérer nocive: hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions d'emploi

La suspension buvable contient du sorbitol et peut être inappropriée chez les patients souffrant d'intolérance au sorbitol.

#### Utilisation en période d'allaitement

La quantité totale de dompéridone excrétée dans le lait maternel est estimée inférieure à 7 µg par jour à la posologie maximale recommandée. La toxicité pour les nouveaux-nés en est inconnue.

En conséquence, ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

#### Utilisation chez les nourrissons

Les effets secondaires neurologiques sont rares (voir la rubrique 4.8). Les fonctions métaboliques et la barrière hémato-encéphalique n'étant pas totalement développées pendant les premiers mois de la vie, le risque d'effets secondaires neurologiques est plus élevé chez les jeunes enfants. Il est donc recommandé de déterminer la dose précisément et que celle-ci soit suivie scrupuleusement chez les nouveaux-nés, les nourrissons, les bébés et les jeunes enfants.

Un surdosage peut entraîner des symptômes extrapyramidaux chez les enfants, mais d'autres étologies doivent être recherchées.

#### Utilisation en cas de troubles hépatiques

La dompéridone étant fortement métabolisée dans le foie, ce médicament ne doit pas être utilisé chez des patients souffrant de troubles hépatiques.

#### Insuffisance rénale

Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (créatinine sérique > 6 mg/100 ml, c'est à dire > 0,6 mmol/l), la demi-vie d'élimination de la dompéridone a été rallongée de 7,4 à 20,8 heures, mais les concentrations plasmatiques en produit actif étaient moins élevées que chez les volontaires sains.

Etant donné que les reins excrètent une très faible quantité de produit actif non dégradé, il est peu probable que, lors d'une administration unique, la dose doive être ajustée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale.

Cependant, en cas d'administrations répétées, la fréquence des doses doit être réduite à une ou deux prises par jour, en fonction du degré de l'insuffisance rénale, et il est possible que la dose doive être diminuée. Les patients insuffisants rénaux sous traitement prolongé doivent être surveillés régulièrement.

#### Utilisation avec le kétoconazole

Une légère augmentation de l'intervalle QT (moyenne inférieure à 10 msec) a été rapportée dans une étude d'interaction médicamenteuse avec le kétoconazole oral. Même si la significativité clinique de cette étude n'est pas claire, d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées en cas de nécessité de traitement antifongique (voir aussi rubrique 4.5).

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

La voie métabolique principale du dompéridone implique le CYP3A4. Les données in vitro suggèrent que l'administration concomitante de médicaments qui inhibent le CYP3A4 de façon importante peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone.

Des études d'interactions in vivo ont montré une forte inhibition du métabolisme de premier passage, CYP3A4 dépendant, du dompéridone par le kétoconazole.

Une étude pharmacocinétique a démontré que l'aire sous la courbe et le pic de concentration plasmatique du dompéridone sont multipliés par 3 (à l'état d'équilibre) lorsque celui-ci est administré simultanément au kétoconazole par voie orale.

Au cours de cette co-administration, il a été détecté un léger allongement du QT (moyenne inférieure à 10 msec) lequel était plus important que celui observé avec le kétoconazole seul.

L'allongement du QT n'a pas été observé avec le dompéridone administré seul à des patients sans signe de co-morbidité, même à des doses orales élevées (jusqu'à 160 mg/jour). Les résultats de cette étude d'interaction doivent être pris en compte lors de la co-prescription de dompéridone et de médicaments inhibant fortement le CYP3A4, par exemple le kétoconazole, le ritonavir et l'érythromycine (voir aussi rubrique 5.2).

### **4.6. Grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Il existe peu de données après commercialisation sur l'utilisation du dompéridone chez les femmes enceintes. Une étude chez le rat a montré un effet toxique sur la reproduction en cas de dose élevée, toxique pour la mère. Le risque éventuel chez l'homme est inconnu. De ce fait, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque le bénéfice thérapeutique attendu le justifie.

### **Allaitement**

Le médicament est excrété dans le lait maternel des rates allaitantes (en majeure partie sous forme de métabolites: concentrations maximales de 40 ou 800 ng/ml après, respectivement, une administration orale ou intra-veineuse de 2,5 mg/kg).

Les concentrations de dompéridone dans le lait maternel des femmes allaitant représentent 10 à 50% des concentrations plasmatiques correspondantes et ne devraient pas excéder 10 ng/ml. La quantité totale de dompéridone excrétée dans le lait humain est estimée inférieure à 7 µg par jour à la posologie maximale recommandée. La toxicité pour les nouveau-nés en est inconnue. En conséquence, ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Ce médicament n'altère pas (ou de façon négligeable) la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, selon la convention suivante: très fréquent ( $> 1/10$ ), fréquent ( $>1/100$ ,  $1/1000$ ,  $1/10000$ ,  $<1/1000$ ), très rare ( $<1/10000$ ), en incluant les cas isolés.

- Troubles du système immunitaire: Très rares ( $<1/10000$ ): réactions allergiques incluant anaphylaxie, choc anaphylactique, réaction anaphylactique, urticaire et œdème de Quincke.
- Troubles du système endocrinien: Rares ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ): augmentation des taux de prolactine.
- Troubles du système nerveux: Très rares ( $<1/10000$ ): effets secondaires extrapyramidaux
- Troubles gastro-intestinaux: Rares ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ): troubles gastro-intestinaux, y compris des crampes intestinales très rares et passagères.
- Très rares ( $<1/10000$ ): diarrhée.
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés: Très rares ( $<1/10000$ ): prurit, rash.
- Troubles de la reproduction et des glandes mammaires: Rares ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ): galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée.

L'hypophyse étant située en deçà de la barrière hémato-encéphalique, la dompéridone peut causer une augmentation des concentrations en prolactine. Dans de rares cas, cette hyperprolactinémie peut entraîner des effets secondaires neuroendocriniens tels que galactorrhée, gynécomastie et aménorrhée.

Les effets secondaires extrapyramidaux sont très rares chez les nouveau-nés et les nourrissons, et exceptionnels chez les adultes. Ces effets secondaires régressent spontanément et complètement à l'arrêt du traitement.

## 4.9. Surdosage

### Symptômes

Les symptômes de surdosage peuvent inclure l'endormissement, la désorientation et des réactions extrapyramidales, notamment chez les enfants.

### Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique au dompéridone, mais en cas de surdosage, un lavage gastrique ainsi que l'administration de charbon actif peuvent s'avérer utiles. Une surveillance médicale étroite et un traitement symptomatique sont recommandés. Les médicaments anticholinergiques ou anti-parkinsoniens peuvent être utiles pour contrôler les réactions extrapyramidales.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique:

**STIMULANTS DE LA MOTRICITE INTESTINALE,**

Code ATC: A03FA03.

Le dompéridone est un antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques qui ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. Chez les utilisateurs de dompéridone, en particulier chez les adultes, les effets secondaires extrapyramidaux sont très rares, mais le dompéridone entraîne la libération de prolactine par l'hypophyse. Son effet antiémétique semble dû à une combinaison d'effets périphériques (motilité gastrique) et à un antagonisme des récepteurs dopaminergiques dans la zone de stimulation des chimiorécepteurs, située hors de la barrière hémato-encéphalique, dans l'area postrema. Les études chez l'animal, ainsi que les faibles concentrations trouvées dans le cerveau, indiquent un effet périphérique prédominant du dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques. Les études chez l'homme ont montré que le dompéridone *per os* augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, améliore la motilité antroduodénale et accélère la vidange gastrique. Il n'y a pas d'effet sur la sécrétion gastrique.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Chez les sujets à jeun, le dompéridone est rapidement absorbé après administration orale, avec un pic plasmatique atteint en 30 à 60 minutes. La faible biodisponibilité absolue du dompéridone administré par voie orale (environ 15 %) est due à un métabolisme de premier passage important dans la paroi intestinale et le foie. Même si la biodisponibilité du dompéridone est améliorée chez les sujets sains lorsqu'il est pris après un repas, les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux doivent prendre le dompéridone dans les 15 à 30 minutes qui précèdent le repas. Une acidité gastrique réduite limite l'absorption du dompéridone. La biodisponibilité orale est réduite en cas d'administration préalable rapprochée de cimétidine et de bicarbonate de sodium.

La survenue du pic d'absorption est légèrement retardée et l'aire sous la courbe augmente quelque peu lorsque le produit sous forme orale est pris après un repas.

### Distribution

Le dompéridone *per os* ne semble pas s'accumuler ou activer son propre métabolisme; le pic plasmatique à 90 minutes de 21 ng/ml après deux semaines d'administration *per os* de 30 mg par jour était environ le même que celui de 18 ng/ml après la première dose. Le dompéridone se lie entre 91 et 93% aux protéines plasmatiques. Des études de distribution chez l'animal avec des médicaments radiomarqués ont montré une large distribution dans les tissus, mais une faible concentration dans le cerveau. De faibles quantités de produit actif traversent le placenta chez la rate.

### Métabolisme

Le dompéridone subit un métabolisme hépatique rapide et important par hydroxylation et N-désalkylation. Les études de métabolisme *in vitro* utilisant des inhibiteurs diagnostiques ont révélé que CYP3A4 est une forme majeure du cytochrome P-450 jouant un rôle dans la N-désalkylation du dompéridone, alors que CYP3A4, CYP1A2 et CYP2E1 interviennent dans l'hydroxylation aromatique du dompéridone.

### Excrétion

Les excrétions urinaires et fécales représentent respectivement 31 et 66% de la dose orale. La proportion de produit inchangé excrété est faible (10% des excrétions fécales et environ 1% des excrétions urinaires). La demi-vie plasmatique après une dose orale unique est de 7 à 9 heures chez les sujets sains, mais est prolongée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Des études électro-physiologiques *in vitro* et *in vivo* ont montré un risque global modéré d'allongement du QT chez l'homme par la dompéridone.

Au cours des expériences *in vitro* sur des cellules isolées transfectées avec HERG et des myocytes de cobaye isolés, les rapports entre les valeurs de CI50 inhibant les courants à travers les canaux ioniques et les concentrations plasmatiques libres chez l'homme après administration d'une dose quotidienne maximale de 20 mg (4 fois par jour), étaient d'environ 10.

Cependant les marges de sécurité dans les essais *in vitro* sur des tissus cardiaques isolés et sur les modèles *in vivo* (chien, cobaye, lapin sensibilisés aux torsades de pointes) ont dépassé de plus de 50 fois les concentrations plasmatiques libres chez l'homme à la dose quotidienne maximale (20 mg 4 fois par jour). En cas d'inhibition du métabolisme CYP3A4 dépendant, les concentrations plasmatiques libres de dompéridone peuvent être 10 fois plus élevées. A dose élevée, toxique pour la mère (plus de 40 fois la dose recommandée chez l'homme), des effets tératogènes ont été observés chez le rat. Aucune tératogénicité n'a été observée chez la souris et le lapin.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.2. Précautions particulières de conservation**

Conserver dans son emballage d'origine, à une température ne dépassant pas 25°C

### **6.3. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 200 ml (verre brun)

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BDA Pharma Pvt Ltd.  
106/107, Mahavir Complex, Tawakkal Layout,  
Katol Bypass road, Wadi, Nagpur (M.S.) Inde - 440023.

## **8. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT**

Unijules Life science Ltd. K-10/1, MIDC.  
Hingna Road, Nagpur, M.S. (India)

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II.