

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

UPRADONE, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient :

Pantoprazole sodique sesquihydraté.....	45,10mg
Équivalent Pantoprazole	40 mg
(sous forme de granules enrobés gastro-résistants)	
Dompéridone	30 mg
(sous forme de granules à libération prolongée)	

Excipients : saccharose, amidon, carbonate de sodium, crospovidone INF 10, polyvinyl pyrrolidone K-30, poudre de talc purifiée, alcool isopropylique, hydroxy propyl méthyl cellulose E5, copolymère d'acide méthacrylique de type C, hydroxyde de sodium, phtalate de diéthyle, polysorbate-80, bleu brillant, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, carboxyméthylcellulose sodique, sunset yellow supra, couleur ponceau 4R, éthylcellulose N50, dichlorure de méthylène.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

UPRADONE est indiqué dans le traitement curatif ou symptomatique à court terme (jusqu'à 8 semaines) dans les cas suivants :

- Reflux Gastro Oesophagien
- Oesophagites par Reflux Gastro Oesophagien

4.2. Posologie et mode d'administration

VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale

UPRADONE doit être avalé en entier avec un peu d'eau. 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 gélule ne doit pas être ouverte.

POSOLOGIE

1 gélule par jour pendant 4 à 8 semaines

UPRADONE ne devrait pas être utilisé lorsque la stimulation de la motilité gastrique s'avère nocive.

4.3. Contre-indications

- Patients présentant une hypersensibilité connue au Pantoprazole et/ou à la Dompéridone et aux excipients.
- Tumeur hyperprolactinémiant de l'épiphyse (Prolactinome)
- Hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation.
- Troubles hépatiques
- Patients de moins de 18 ans

4.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de dosage n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave, les enzymes hépatiques doivent être mesurées régulièrement pendant le traitement. En cas d'élévation, le traitement doit être interrompu.

Utilisation en cas de troubles hépatiques :

Puisque la dompéridone est fortement métabolisée dans le foie, les gélules d'UPRADONE ne devraient pas être employées chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (créatinine de sérum > 6 mg/100 ml, c.-à-d. > 0,6mmol/l) la demi vie d'élimination de la dompéridone est augmentée de 7,4 à 20,8 heures, et les valeurs plasmatiques sont plus basses que chez les volontaires sains. Puisqu'une très petite partie est excrétée sans changement par l'intermédiaire des reins, il est peu probable que l'administration d'une simple dose nécessite d'être ajustée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Cependant, lors d'administrations répétées, la fréquence de d'administration devrait être réduite à une fois par jour selon la sévérité de l'insuffisance. Il peut être également nécessaire de réduire la dose. Le traitement prolongé de tels patients doit être contrôlé régulièrement.

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

La voie métabolique principale de la dompéridone passe par le CYP3A4. Les données in vitro suggèrent que l'utilisation concomitante des médicaments qui inhibent de manière significative cette enzyme, induit une élévation des concentrations plasmatiques de la dompéridone. Les études in vivo d'interaction avec le kétoconazole ont révélé que la première phase du métabolisme entre la dompéridone et le CYP3A4 est fortement inhibée par le kétoconazole.

Le pantoprazole est métabolisé par le système du cytochrome P450, principalement les isozymes CYP2C19 et CYP3A4, et subit plus tard la conjugaison de la phase II. Basé sur des études évaluant des interactions possibles de pantoprazole avec d'autres médicaments métabolisés par le système du cytochrome P450, aucun ajustement de dosage n'est nécessaire en cas d'utilisation concomitante des drogues suivantes : théophylline, cisapride, antipyrine, caféine, carbamazépine, diazépam, diclofénac, digoxine, éthanol, glyburide, contraceptifs oral (éthinyloestradiol de lévonorgestrel), métoprolol, nifédipine, phénytoïne, ou warfarine.

Cliniquement, les interactions appropriées du pantoprazole avec d'autres drogues ayant les mêmes voies métaboliques n'ont pas été recherchées. Par conséquent, une fois co-administré avec le pantoprazole, l'ajustement de la dose du pantoprazole ou de telles drogues n'est pas nécessaire. Il n'y a également aucune interaction avec des antiacides simultanément administrés. En raison de l'inhibition profonde et durable de la sécrétion acide gastrique, il est théoriquement impossible que le pantoprazole puisse interférer avec l'absorption des médicaments.

L'administration concomitante avec l'atazanavir est déconseillée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'expérience clinique chez la femme enceinte est limitée. Aucune information n'est disponible quant à l'éventualité selon laquelle la substance active passerait dans le lait maternel.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, vous ne devez utiliser ce médicament que si votre médecin estime que le bénéfice que vous en tireriez est plus important que le risque potentiel auquel serait exposé l'enfant à naître.

Il est recommandé aux mères prenant ce médicament de ne pas allaiter leurs enfants.

4.7. Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ne pas conduire ou utiliser des outils ou des machines si vous éprouvez des effets secondaires tels que des étourdissements, des vertiges ou une vision floutée.

4.8. Effets indésirables

- Désordre du système immunitaire : très rare réactions allergiques.
- Désordre endocrinien : Rares niveaux élevés de prolactine.
- Désordres du système nerveux : très rares effets secondaires extrapyramidaux.
- Désordres gastro-intestinaux : Rares ; désordres gastro-intestinaux, y compris les crampes intestinales passagères très rares.
- Troubles du tissu sous-cutané et de la peau : très rares ; urticaire

-Troubles de la reproduction : rares cas de galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée. L'hypophyse étant en dehors de la barrière hémato-méningée, le dompéridone peut causer une augmentation des niveaux de la prolactine.

Dans des cas rares, l'hyperprolactinémie peut produire des effets secondaires neuroendocriniens tels que la galactorrhée, la gynécomastie et l'aménorrhée.

Les effets secondaires extrapyramidaux sont exceptionnels chez les adultes.

Ces effets secondaires s'inversent spontanément et complètement dès que le traitement est interrompu.

- Risque d'allongement de l'intervalle QTc

- Risque d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite chez les patients âgés de plus de 60 ans ou par ceux traités par des doses orales quotidiennes supérieures à 30mg

La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible.

4.9. Surdosage

Les symptômes connus de surdosage sont la somnolence, la désorientation et le trouble de la coordination des mouvements, surtout chez les enfants.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Gastro-Entéro-Hépatologie. Code ATC : Pantoprazole = A02BC02 (Inhibiteur de la pompe à proton) ; Dompéridone : A03FA03 (Stimulants de la motricité intestinale)

PANTOPRAZOLE :

Le Pantoprazole est un benzimidazole substitué inhibiteur de la pompe à protons (IPP) qui bloque l'étape finale de production de l'acide gastrique en formant une liaison covalente aux deux sites du système de l'enzyme (H⁺, K⁺) ATPase à la surface luminale de la cellule gastrique pariétale. Cet effet est lié à la dose et aboutit à l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique basique. La liaison à l'enzyme (H⁺, K⁺) - ATPase a pour conséquence un allongement de l'effet anti-sécrétoire qui persiste au-delà de 24 heures.

DOMPERIDONE :

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine ayant des propriétés antiémétiques. Elle ne traverse pas aisément la barrière hémato-méningée. Son effet antiémétique est peut-être dû à la combinaison des effets périphériques (gastro-cinétiques) et à l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques dans la zone effectrice du chimiorécepteur située hors de la barrière hémato-méningée dans l'area postrema. Les études chez les animaux, ainsi que les basses concentrations trouvées dans le cerveau indiquent principalement un effet périphérique de la dompéridone sur les récepteurs de la dopamine.

Chez l'homme, les études ont montré que par voie orale, la dompéridone augmente légèrement la pression œsophagienne, améliore la motilité antro-duodénale et accélère la vidange gastrique. Il n'y a aucun effet sur la sécrétion gastrique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

PANTOPRAZOLE :

Absorption :

L'absorption du pantoprazole est rapide, avec une C_{max} de 2.5 g/ml qui se produit approximativement pendant 2,5 heures après des doses orales simples ou multiples de 40mg. Le pantoprazole est bien absorbé ; il subit peu de métabolisme de premier passage avec pour résultat une biodisponibilité de 77% approximativement. L'absorption de Pantoprazole n'est pas affectée par l'administration concomitante des antiacides. L'administration du pantoprazole avec la nourriture peut retarder son absorption jusqu'à 2 heures ou plus longtemps ; cependant, le C_{max} et l'ampleur de l'absorption de pantoprazole (AUC) ne sont pas changés. Ainsi, le pantoprazole peut être pris sans souci de synchronisation des repas.

Distribution :

Le volume apparent de distribution du pantoprazole est approximativement de 11.0-23.6L, principalement dans le fluide extracellulaire. La liaison aux protéines sériques (essentiellement l'albumine) du pantoprazole est d'environ 98%.

Métabolisme :

Le pantoprazole est intensivement métabolisé dans le foie par le système du cytochrome P450 (CYP). Le métabolisme du Pantoprazole est indépendant de la voie d'administration (intraveineux ou oral). La voie métabolique principale est la déméthylation, par CYP2C19, consécutive à la sulfatation ; d'autres voies métaboliques incluent l'oxydation par CYP3A4. Il n'y a aucune évidence que les métabolites de pantoprazole aient une activité pharmacologique significative. CYP2C19 montre un polymorphisme génétique connu dû à son insuffisance dans quelques sous-populations (par exemple 3% des Caucasiens et des Afro-Américains et 17-23% des Asiatiques). Bien que ces sous-populations qui ont un métabolisme lent pour le pantoprazole aient des valeurs de demi-vie d'élimination de 3,5 à 10,0 heures, elles exhibent toujours une accumulation minimale ($\leq 23\%$) avec une dose quotidienne.

Élimination :

Après une dose orale ou intraveineuse simple du pantoprazole marqué au ^{14}C chez les volontaires sains, approximativement 71% de la dose est excrétée dans l'urine et 18% dans les résidus de l'excrétion biliaire. Il n'y avait aucune excrétion rénale de pantoprazole modifié.

DOMPERIDONE :**Absorption**

Chez les sujets à jeun, la dompéridone est rapidement absorbée après administration par voie orale, avec des concentrations maximales plasmatiques au bout de 30 à 60 minutes. La basse biodisponibilité absolue (approximativement) de la dompéridone administrée par voie orale est due à un métabolisme de premier passage étendu dans la barrière intestinale et hépatique. Bien que la biodisponibilité de la dompéridone soit augmentée chez les sujets normaux après un repas, les patients présentant des douleurs gastro-intestinales devraient prendre la dompéridone 15-30 minutes avant un repas. Une acidité gastrique réduite altère l'absorption de la dompéridone.

La biodisponibilité orale est diminuée par l'administration concomitante antérieure du bicarbonate de cimétidine et de soude. La période d'absorption maximale est légèrement retardée et l'AUC est légèrement augmentée quand la dompéridone est prise oralement après un repas.

Distribution :

Le Dompéridone se lie à 91-93% aux protéines plasmatiques. Les études par marquage radioactif chez les animaux ont montré une distribution tissulaire homogène, mais basse au niveau du cerveau. Une faible concentration traverse la barrière placentaire chez le rat.

Métabolisme :

Le Dompéridone subit un métabolisme hépatique rapide et étendu par hydroxylation et N-déalkylation. Les expériences de métabolisme in vitro avec les inhibiteurs diagnostiques ont indiqué que CYP3A4 est la forme principale de cytochrome P-450 impliqué dans la N-déalkylation du Dompéridone, tandis que CYP3A4, CYP1A2 et CYP2D6 sont impliqués dans l'hydroxylation aromatique de la dompéridone.

Élimination :

L'excrétion urinaire et fécale s'élève respectivement à 31% et 66% de la dose orale. La proportion de la drogue excrétée sans changement est moindre (10% d'excrétion fécale et approximativement 1% d'excrétion urinaire). La demi-vie plasmatique après une dose unique est de 7-9 heures chez les sujets sains mais elle est prolongée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**

Saccharose, amidon, carbonate de sodium, crospovidone INF 10, polyvinyl pyrrolidone K-30, poudre de talc purifiée, alcool isopropylique, hydroxy propyl méthyl cellulose E5, copolymère d'acide méthacrylique de type C, hydroxyde de sodium, phtalate de diéthyle, polysorbate-80, bleu brillant, eau purifiée,

glycolate d'amidon sodique, carboxyméthylcellulose sodique, sunset yellow supra, couleur ponceau 4R, éthylcellulose N50, dichlorure de méthylène.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Tenir hors de portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

IMEX PHARMA

Rose Belle Building, Unit 3
Rose Belle Business Park
Mauritius

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

19/03/2020

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II