

**Information transmise sous l'autorité de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé**

10 avril 2019

Ref: DHPC/ avril 2019/dompéridone/tous les MAH/BE.

**Communication directe aux professionnels de la santé**

**MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA DOMPÉRIDONE : SUPPRESSION DE L'INDICATION PÉDIATRIQUE ET RAPPEL DES INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS, COMPTE TENU DES EFFETS INDÉSIRABLES CARDIAQUES SÉVÈRES**

Cher docteur,  
Madame, Monsieur le pharmacien,

Par la présente, nous souhaitons vous informer des récentes mises à jour apportées aux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et notices des médicaments contenant de la dompéridone dans l'Union européenne (UE), en particulier le changement d'indication. La dompéridone est désormais indiquée seulement chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans pesant 35 kg ou plus).

Nous vous rappelons les indications et contre-indications approuvées pour les médicaments contenant de la dompéridone, afin de réduire leurs possibles effets indésirables cardiaques sévères. Cette lettre vous est envoyée avec l'approbation de l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) et de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS).

**Résumé**

- L'unique indication de la dompéridone est le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans et pesant 35 kg ou plus.
  - L'indication concernant les nouveau-nés, nourrissons, enfants (moins de 12 ans) et adolescents pesant moins de 35 kg a été supprimée.
  - L'approvisionnement des officines en suspension orale pédiatrie a été arrêté. Un rappel des lots disponibles dans les pharmacies sera organisé via APB pour le 15 septembre 2019 au plus tard.
- Les médicaments contenant de la dompéridone sont contre-indiqués :
  - chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère;
  - chez les patients ayant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, notamment l'intervalle QTc, les patients présentant des troubles électrolytiques importants ou des maladies cardiaques sous-jacentes telles que l'insuffisance cardiaque congestive ;
  - en administration concomitante avec les médicaments qui allongent l'intervalle QTc ;
  - en administration concomitante avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (quels que soient leurs effets d'allongement de l'intervalle QT).
- L'information sur les effets indésirables spécifiques pour les très jeunes enfants (effets indésirables neurologiques) est supprimée puisqu'elle ne concerne plus une indication reconnue.
- Les bénéfices continuent de l'emporter sur les risques lorsque l'indication, la posologie, les contre-indications et les mises en garde spéciales et précautions d'emploi décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont respectées.

**Informations complémentaires**

La sécurité des médicaments contenant de la dompéridone a été réévaluée en 2014 par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'EMA. Cette réévaluation a confirmé le risque d'effets indésirables cardiaques sévères liés à l'usage de la dompéridone, dont des allongements de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, des arythmies ventriculaires sévères et des morts subites d'origine cardiaque. Il a été conclu à la nécessité de la mise en place de mesures afin de réduire les risques stipulés ci-dessus, dont :

- La réduction des indications enregistrées à l'unique indication de soulagement des nausées et vomissements ;
- L'utilisation d'un dosage moindre : 10 mg, maximum 3 fois par jour, et une dose maximale de 30 mg par jour chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans et pesant 35 kg ou plus ;
- Une durée de traitement plus courte : utilisation durant la période la plus courte possible nécessaire pour contrôler les nausées et vomissements. Habituellement, la durée de traitement ne devrait pas dépasser une semaine ;
- L'ajout des contre-indications suivantes : chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère; chez les patients ayant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, notamment l'intervalle QTc, ou les patients présentant des troubles électrolytiques importants ou des maladies cardiaques sous-jacentes telles que l'insuffisance cardiaque congestive ; en administration concomitante avec les médicaments qui allongent l'intervalle QTc ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4.
  - Remarque : la dompéridone est contre-indiquée en association avec les médicaments qui allongent l'intervalle QT, y compris l'apomorphine, à moins que le bénéfice d'une administration concomitante avec l'apomorphine ne l'emporte sur les risques, et seulement si les précautions recommandées pour la co-administration énoncées dans le RCP de l'apomorphine sont scrupuleusement respectées.
- L'ajout des mises en garde et précautions relatives aux effets cardiovasculaires de la dompéridone.

En outre, le PRAC a demandé deux études de suivi : une étude d'efficacité chez les patients pédiatriques à la nouvelle dose réduite et une étude sur la connaissance des mesures de minimisation des risques décidées en 2014 et publiées alors dans une DHPC.

Une étude contrôlée versus placebo chez les enfants de moins de 12 ans souffrant de nausées et de vomissements aigus, avec la nouvelle dose plus faible, en complément d'une réhydratation par voie orale, n'a montré aucune différence d'efficacité et de sécurité par rapport au placebo. Sur la base des résultats de cette étude, l'utilisation de dompéridone est limitée aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant 35 kg ou plus.

Des études récentes menées dans plusieurs pays européens ont montré que certains médecins ne sont pas informés de la limitation des indications et des contre-indications de la dompéridone. Cette lettre rappelle donc à tous les professionnels de la santé que la sécurité des patients à qui un médicament contenant de la dompéridone est prescrit doit être assurée en respectant les informations de prescription et d'utilisation telles que mentionnées dans les RCP et notice actuels.

**Notification des effets indésirables**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments contenant de la dompéridone à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS ; [www.afmps.be](http://www.afmps.be). La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS - Division Vigilance - Eurostation II - Place Victor Horta 40/40 - 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528. 40.01 ou par e-mail à l'adresse [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

Annexe 1 : Titulaires d'AMM concernés, coordonnées et noms des médicaments

Annexe 2 : Extraits des sections pertinentes du RCP, indiquant les mises à jour apportées

Les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments contenant de la dompéridone peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance du titulaire de l'AMM concerné (voir annexe 1).

▼ Ces médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**Demande d'informations complémentaires :**

Si vous avez des questions ou si vous souhaitez recevoir des informations complémentaires, veuillez contacter le service d'information médicale des laboratoires pharmaceutiques responsables (voir annexe 1).

**Information transmise sous l'autorité de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé**


Cordialement,

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché

**Johnson & Johnson Consumer NV**  
Katrijn Coen  
Associate Manager Medical  
Affairs



**Mylan bvba/sprl**  
Dr Olivier Vandeputte  
Regulatory Affairs Risk Manager



**Teva Pharma Belgium N.V.**  
Ines Marinovic  
Country Medical Manager



**Eurogenerics NV**  
Ann Osselaere  
Quality Assurance & Drug Safety  
Manager



**KELA Pharma nv**  
Hanne Geudens  
Business Development &  
Technical Support Manager



**Pierre Fabre Santé Benelux**  
Martine Suckers  
QRVI manager



**Annexe 1 : Titulaire d'enregistrement, coordonnées et médicaments**

Titulaire de l'enregistrement	Nom du médicament	Coordonnées
Johnson & Johnson Consumer N.V. Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse	Motilium 10 mg, comprimés pelliculés (maléate de dompéridone)	Johnson&Johnson Consumer NV Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse België Consumer Care Center 0800/49847 <a href="mailto:CONSUMER-BELGIUM@its.jnj.com">CONSUMER-BELGIUM@its.jnj.com</a>
	Motilium 10 mg, comprimés pelliculés (dompéridone)	
	Motilium 1 mg/ml, suspension buvable	
	Motilium Instant 10 mg, comprimés orodispersibles	
Mylan bvba/sprl Terhulpesteenweg 6A B – 1560 Hoeilaart	Domperidon Mylan 10 mg, comprimés pelliculés	Mylan bvba/sprl Terhulpesteenweg 6A B – 1560 Hoeilaart +32 2 658 61 00 Pharmacovigilance <a href="mailto:Phv.belgium@mylan.be">Phv.belgium@mylan.be</a> +32 2 658 61 23
Teva Pharma Belgium N.V. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk	Domperidon Teva 10 mg comprimés pelliculés	Teva Pharma Belgium N.V. Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk Pharmacovigilance: + 32 3 820 73 73 <a href="mailto:safety.belgium@tevabelgium.be">safety.belgium@tevabelgium.be</a> Information médicale: + 32 3 820 73 73 <a href="mailto:medinfo.belgium@tevabelgium.be">medinfo.belgium@tevabelgium.be</a>
	Domperidone Instant Teva 10 mg comprimé orodispersible	
Eurogenerics NV Heizel Esplanade b22 1020 Brussel	Domperidone EG 10 mg comprimé	EG NV Heizel Esplanade b22 1020 Bruxelles Pharmacovigilance: Tel.: +32 2 479 78 78 Fax : +32 2 479 45 45 <a href="mailto:phvig@eg.be">phvig@eg.be</a> Information médicale: Tel.: +32 2 479 78 78 Fax : +32 2 479 45 45 <a href="mailto:medical.information@eg.be">medical.information@eg.be</a>
	Domperidone Instant EG 10 mg comprimé orodispersible	
KELA Pharma nv Industriepark West 68 B-9100 SINT-NIKLAAS	Zilium 10 mg comprimé	Kela Pharma NV Industriepark West 68 B-9100 Sint-Niklaas

Annexe 1 : Titulaires d'AMM concernés, coordonnées et noms des médicaments

Annexe 2 : Extraits des sections pertinentes du RCP, indiquant les mises à jour apportées

		Pharmacovigilance: +32 3 780 63 90 <a href="mailto:Pharmacovigilance.human@kela.health">Pharmacovigilance.human@kela.health</a> Information médicale: +32 3 780 63 90 <a href="mailto:Regulatory.human@kela.health">Regulatory.human@kela.health</a>
Pierre Fabre Médicament DoP : Pierre Fabre Santé Benelux Henri Joseph Genessestraat 1 1070 Brussel	OROPERIDYS 10 mg comprimé orodispersible	<a href="mailto:infomed.benelux@pierre-fabre.com">infomed.benelux@pierre-fabre.com</a> Tel.: +32 471 51 33 31 <a href="mailto:Vigilance.benelux@pierre-fabre.com">Vigilance.benelux@pierre-fabre.com</a> Tel.: +32 471 51 33 31

#### Annexe 2 : Extraits des sections pertinentes du RCP, indiquant les mises à jour apportées

Les textes complets des RCP et notices actuellement approuvés peuvent être consultés sur le site de l'AFMPS : [www.afmps.be](http://www.afmps.be), rubrique « Notices et RCP (résumé des caractéristiques du produit) des médicaments ». Ces textes peuvent également être obtenus sur simple demande auprès des titulaires d'AMM.

#### 4. DONNÉES CLINIQUES

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

Motilium doit être utilisé à la dose minimale efficace pour la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les nausées et les vomissements.

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

Les patients doivent s'efforcer de prendre chaque dose à l'heure prévue. Si une dose prévue est oubliée, cette dose ne doit pas être prise et le schéma d'administration habituel doit être poursuivi. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose omise.

Habituellement, la durée maximale du traitement ne doit pas dépasser une semaine.

##### Adultes et adolescents (à partir de 12 ans pesant 35 kg ou plus)

###### Comprimés :

Un comprimé à 10 mg jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 30 mg.

###### Comprimés orodispersibles :

Un comprimé de 10 mg, jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 30 mg.

Le comprimé orodispersible se dissout rapidement dans la bouche avec l'aide de la salive et il peut être pris avec ou sans eau. Lorsqu'il est pris sans eau, le comprimé doit être placé sur la langue et dissous dans la bouche avant d'avaler. Il est possible de boire un verre d'eau juste après.

###### Suspension buvable :

10 ml (de la suspension buvable 1 mg/ml) jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 30 ml.

##### Insuffisance hépatique

Motilium est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.3). Une modification de la dose n'est cependant pas nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

##### Insuffisance rénale

Étant donné que la demi-vie d'élimination de la dompéridone est allongée en cas d'insuffisance rénale sévère, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration de MOTILIMUM doit être réduite à une ou deux prises par jour en fonction du degré de sévérité de l'insuffisance rénale. Une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

##### Population pédiatrique

L'efficacité de Motilium chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été prouvée (voir rubrique 5.1).

L'efficacité de Motilium chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et d'un poids corporel inférieur à 35 kg n'a pas été prouvée.

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

##### Insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination de la dompéridone est allongée en cas d'insuffisance rénale sévère. En conséquence, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration de la dompéridone doit être réduite à une ou deux prises par jour en fonction du degré de sévérité de l'insuffisance rénale. Une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

##### Effets cardiovasculaires

La dompéridone a été associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Au cours de la surveillance après commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de *torsades de pointes* ont été rapportés chez des patients traités par la dompéridone. Ces cas concernent des patients avec des facteurs de risque, des anomalies électrolytiques et des traitements associés qui ont pu être des facteurs contributifs (voir rubrique 4.8).

Des études épidémiologiques ont mis en évidence que la dompéridone est associée à un risque accru d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite (voir rubrique 4.8). Un risque plus élevé a été observé chez les patients de plus de 60 ans, les patients traités par des doses quotidiennes supérieures à 30 mg et les patients traités simultanément par des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou des inhibiteurs du CYP3A4.

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

La dompéridone est contre-indiquée chez les patients ayant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, notamment de l'intervalle QTc, les patients présentant des troubles électrolytiques importants (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) ou une bradycardie, ou les patients présentant des maladies cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive en raison du risque accru d'arythmies ventriculaires (voir rubrique 4.3). Les troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie et hyperkaliémie) et la bradycardie sont connus pour augmenter le risque pro-arythmique.

Le traitement par la dompéridone doit être arrêté en cas de survenue de signes ou symptômes pouvant être associés à une arythmie cardiaque et les patients doivent consulter leur médecin.

Les patients doivent être invités à rapporter immédiatement tout symptôme cardiaque.

##### Utilisation avec l'apomorphine :

La dompéridone est contre-indiquée avec les médicaments qui allongent l'intervalle QT, notamment l'apomorphine, sauf si le bénéfice de l'administration concomitante avec l'apomorphine est supérieur aux risques, et uniquement si les précautions recommandées pour l'administration concomitante mentionnées dans le RPC de l'apomorphine sont strictement respectées. Veuillez-vous reporter au RPC de l'apomorphine.

Annexe 1 : Titulaires d'AMM concernés, coordonnées et noms des médicaments

Annexe 2 : Extraits des sections pertinentes du RCP, indiquant les mises à jour apportées

#### Précautions d'emploi

Les comprimés pelliculés contiennent du lactose et peuvent ne pas convenir aux patients souffrant d'intolérance au lactose, de galactosémie ou de malabsorption du glucose/galactose.

La suspension buvable contient du sorbitol et peut ne pas convenir aux patients souffrant d'intolérance au sorbitol.

#### Utilisation chez des patients présentant des risques de phénylcétonurie

Les comprimés orodispersibles contiennent de l'aspartame. Ne pas utiliser chez les patients présentant un risque de phénylcétonurie.

#### 4.8. Effets indésirables

La sécurité de la dompéridone a été évaluée au cours d'essais cliniques et lors de l'expérience après commercialisation. Les essais cliniques (31 études en double-aveugle, contrôlées versus placebo) ont inclus 1.275 patients présentant une dyspepsie, un reflux gastro-œsophagien (RGO), un syndrome du côlon irritable (SCI), des nausées et des vomissements ou d'autres pathologies similaires. Tous les patients étaient âgés d'au moins 15 ans et ont reçu au moins une dose de Motilium (dompéridone base). La dose médiane quotidienne totale était de 30 mg (intervalle de 10 à 80 mg), et la durée médiane d'exposition était de 28 jours (intervalle de 1 à 28 jours). Les études portant sur la gastroparésie diabétique ou les symptômes secondaires à la chimiothérapie ou le parkinsonisme ont été exclues.

La terminologie et les fréquences suivantes sont appliquées : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Lorsque la fréquence ne peut être estimée sur la base des essais cliniques, elle est notée comme étant « non connue ».

Classe système-organe	Réaction indésirable		
	Fréquence		
	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique (y compris le choc anaphylactique)
Affections psychiatriques		Perte de la libido Anxiété Agitation Nervosité	
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse Somnolence Céphalées Troubles extrapyramidaux	Convulsions Syndrome des jambes sans repos*
Affections oculaires			Crise oculogyre
Affections cardiaques			Arythmies ventriculaires Prolongation de l'intervalle QTC Torsades de pointes Mort subite d'origine cardiaque (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Diarrhées	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Angio-œdème
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein :		Galactorrhée Douleur mammaire Hypersensibilité mammaire	Gynécomastie Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	
Investigations			Anomalies des tests de la fonction hépatique Augmentation de la prolactinémie

\*exacerbation du syndrome des jambes sans repos chez les patients atteints de maladie de Parkinson

Dans 45 études cliniques où la dompéridone a été utilisée à des doses plus élevées, pendant une plus longue durée et pour d'autres symptômes, comme la gastroparésie diabétique, la fréquence des effets indésirables (à l'exception de la bouche sèche) était considérablement plus élevée. Cette fréquence accrue était surtout manifeste pour les événements pharmacologiquement prévisibles liés à l'augmentation de la prolactine. En plus des réactions mentionnées ci-dessus, les symptômes suivants ont également été notés : acathésie, écoulement mammaire, augmentation du volume mammaire, gonflement des seins, dépression, hypersensibilité, troubles de la lactation, et menstruations irrégulières.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Département Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles ([www.afmps.be](http://www.afmps.be); [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)), ou via la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>).

#### 4.9. Surdosage

##### Symptômes

Des cas de surdosage ont principalement été rapportés chez des nourrissons et des enfants. Les symptômes de surdosage peuvent inclure agitation, altération de la conscience, convulsions, désorientation, somnolence et réactions extrapyramidales.

##### Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la dompéridone. En cas de surdosage, un traitement symptomatique standard doit être administré immédiatement. Une surveillance ECG est recommandée en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT. Une surveillance médicale étroite et un traitement symptomatique sont recommandés. Des antiparkinsoniens anticholinergiques peuvent être utiles afin de maîtriser les troubles extrapyramidaux.

Nous conseillons de contacter le centre antipoison pour obtenir les informations les plus récentes sur le traitement d'un surdosage.

Annexe 1 : Titulaires d'AMM concernés, coordonnées et noms des médicaments

Annexe 2 : Extraits des sections pertinentes du RCP, indiquant les mises à jour apportées

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Propulsifs, Code ATC : A03F A 03

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine doté de propriétés antiémétiques.

La dompéridone traverse difficilement la barrière hémato-encéphalique. Chez les utilisateurs de dompéridone, en particulier chez les adultes, les troubles extrapyramidaux sont très rares, mais la dompéridone entraîne une libération de prolactine par l'hypophyse. Son effet antiémétique peut être dû à une combinaison d'effets (gastrokinétiques) périphériques et à un antagonisme des récepteurs dopaminergiques dans la zone-gâchette chimioréceptrice, laquelle est située en dehors 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 majoritairement périphérique de la dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques.

Des études chez l'homme ont prouvé que la dompéridone par voie orale augmente le tonus du sphincter œsophagien inférieur, améliore la motilité antroduodénale et accélère la vidange gastrique. Il n'y a pas d'effet sur la sécrétion gastrique.

Conformément à la directive ICH-E14, une étude approfondie de l'intervalle QT a été réalisée. Cette étude comportait un placebo, un comparateur actif et un témoin positif et elle a été conduite chez des sujets sains à une dose de 10 ou 20 mg de dompéridone administrée 4 fois par jour jusqu'à une dose quotidienne maximale de 80 mg. Cette étude a mis en évidence une différence maximale de l'intervalle QTc entre la dompéridone et le placebo (d'après la méthode des moindres carrés pour la variation par rapport à l'inclusion) de 3,4 ms avec 20 mg de dompéridone administrés 4 fois par jour au Jour 4. L'IC bilatéral à 90 % (1,0 à 5,9 ms) n'a pas dépassé 10 ms. Aucun effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTc n'a été observé dans cette étude lorsque la dompéridone a été administrée jusqu'à une dose de 80 mg/jour (c'est-à-dire, plus de deux fois la dose maximale recommandée).

Toutefois, deux études antérieures d'interactions médicamenteuses ont montré un certain allongement de l'intervalle QTc en cas d'administration de la dompéridone en monothérapie (10 mg 4 fois par jour). La différence moyenne la plus importante de l'intervalle QTcF, ajustée en fonction du temps, entre la dompéridone et le placebo a été respectivement de 5,4 ms (IC à 95%: -1,7 à 12,4) et 7,5 ms (IC à 95% : 0,6 à 14,4).

#### Étude clinique chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 12 ans

Une étude prospective multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à groupes parallèles, a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de la dompéridone chez 292 enfants atteints de gastro-entérite aiguë âgés de 6 mois à 12 ans (âge médian 7 ans). En plus du traitement de réhydratation orale (TRO), les patients randomisés ont reçu une suspension buvable de dompéridone à raison de 0,25 mg/kg (jusqu'à un maximum de 30 mg de dompéridone/jour) ou un placebo, 3 fois par jour, pendant 7 jours au maximum. Cette étude n'a pas atteint l'objectif principal, qui était de démontrer que la suspension de dompéridone associée au TRO est plus efficace que le placebo associé au TRO pour réduire les épisodes de vomissements pendant les premières 48 heures après la première administration du traitement (voir section 4.2).

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

La dompéridone est rapidement absorbée après administration orale, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 h environ. Les valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'aire sous la courbe (ASC) de la dompéridone augmentent proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses comprises entre 10 mg et 20 mg. Une augmentation de 2 à 3 fois de l'ASC de la dompéridone a été observée en cas d'administrations répétées quatre fois par jour (toutes les 5 h) de dompéridone pendant 4 jours.

Bien que la biodisponibilité de la dompéridone soit plus élevée chez les sujets sains en cas de prise après un repas, les patients ayant des troubles gastro-intestinaux doivent prendre la dompéridone 15 à 30 minutes avant le repas. Une acidité gastrique réduite diminue l'absorption de la dompéridone. La biodisponibilité orale diminue en cas d'administration concomitante préalable de cimétidine et de bicarbonate de sodium.

#### Distribution

La dompéridone se lie à 91 à 93% aux protéines plasmatiques. Des études de distribution avec des médicaments radiomarqués chez des animaux ont montré une large distribution dans les tissus, mais une faible concentration dans le cerveau. De faibles quantités de médicament traversent le placenta chez le rat.

#### Biotransformation

La 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 le CYP3A4 est une forme majeure du cytochrome P450 jouant un rôle dans la N-désalkylation de la dompéridone, alors que le CYP3A4, le CYP1A2 et le CYP2E1 interviennent dans l'hydroxylation aromatique de la dompéridone.

#### Élimination

Les excréations urinaire et fécale représentent respectivement entre 31 et 66% de la dose orale. La proportion de médicament excrété sous forme inchangée est faible (10% de l'excrétion fécale et environ 1% de l'excrétion urinaire). 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 grave.

#### Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Pugh 7 à 9, classification B de Child-Pugh), l'ASC et la C<sub>max</sub> de la dompéridone sont respectivement 2,9 et 1,5 fois supérieures à celles de sujets sains.

La fraction libre est augmentée de 25%, et la demi-vie d'élimination terminale est prolongée, passant de 15 à 23 heures. Les sujets atteints d'une légère insuffisance hépatique montrent, sur la base de la C<sub>max</sub> et de l'ASC, une exposition systémique légèrement inférieure à celle des sujets sains, sans qu'il y ait de changement dans la liaison aux protéines ni dans la demi-vie terminale. Aucune étude n'a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère. La dompéridone est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.3).

#### Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), la demi-vie de la dompéridone a été augmentée, passant de 7,4 à 20,8 heures, mais les taux plasmatiques du médicament sont inférieurs à ceux observés chez des sujets sains.

Étant donné que la dompéridone n'est que très faiblement excrétée sous forme inchangée (environ 1%) via les reins, il est peu probable que lors d'une administration unique, la dose doive être ajustée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Cependant, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration doit être réduite à une ou deux prises par jour en fonction du degré de l'insuffisance rénale et une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

Annexe 1 : Titulaires d'AMM concernés, coordonnées et noms des médicaments

Annexe 2 : Extraits des sections pertinentes du RCP, indiquant les mises à jour apportées