

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Domperidon AB 10 mg comprimés orodispersibles

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 10 mg de dompéridone.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 7,5 mg d'aspartame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés orodispersibles

Les comprimés orodispersibles sont ronds, blancs et dotés d'un arôme de menthe poivrée.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Domperidon AB est indiqué pour soulager les symptômes de nausées et de vomissements.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce médicament doit être utilisé à la dose efficace la plus faible qui permette de contrôler les nausées et les vomissements, et ce, pendant la durée la plus brève possible.

Il est recommandé de prendre Domperidon AB par voie orale avant les repas. Si le médicament est pris après les repas, son absorption sera retardée dans une certaine mesure.

Les patients doivent s'efforcer de prendre chaque dose à l'heure prévue. Si une dose prévue est oubliée, celle-ci devra être omise et le schéma posologique devra 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 (voir rubrique 4.4).

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

Un comprimé de 10 mg jusqu'à trois fois par jour, la dose journalière maximale étant de 30 mg. Le comprimé orodispersible se dissout rapidement dans la bouche avec la salive et peut être pris avec ou sans eau. En cas de prise sans eau, le comprimé devra être placé sur la langue, de sorte à le laisser se dissoudre dans la bouche avant de l'avaler. Si besoin, un verre d'eau peut être bu ensuite.

Insuffisance hépatique

La dompéridone est contre-indiquée chez les patients présentant une 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 Domperidon AB doit être réduite à une ou deux prises par jour en fonction du degré de sévérité de l'insuffisance rénale. La dose pourra avoir besoin d'être réduite.

Population pédiatrique

Nouveau-nés, nourrissons, enfants (de moins de 12 ans) et adolescents pesant moins de 35 kg
En raison du besoin de prescrire un dosage précis, l'utilisation des comprimés n'est pas adaptée chez les enfants et les adolescents pesant moins de 35 kg.

Mode d'administration

Le comprimé orodispersible se dissout rapidement dans la bouche grâce à la salive et peut être pris avec ou sans eau. Lorsqu'il est pris sans eau, le comprimé doit être placé sur la langue et se dissoudre dans la bouche avant d'être avalé. Si cela est plus pratique, un verre d'eau peut être pris ensuite.

4.3 Contre-indications

La dompéridone est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- en cas de tumeur hypophysaire sécrétrice de prolactine (prolactinome)
- lorsque la stimulation de la motilité gastrique pourrait être nuisible, par exemple, chez les patients présentant une hémorragie digestive, une obstruction ou une perforation mécanique
- chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2)
- chez les patients ayant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, notamment de l'intervalle QTc, les patients présentant des troubles électrolytiques importants ou des maladies cardiaques sous-jacentes, telles qu'une insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4)
- administration concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT à l'exception de l'apomorphine (voir les rubriques 4.4 et 4.5)
- administration concomitante avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (quels que soient leurs effets d'allongement de l'intervalle QT) (voir rubrique 4.5)

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 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 et la dose peut avoir également besoin d'être réduite.

Effets cardiovasculaires

La dompéridone a été associée à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Dans le cadre de la surveillance suite à la commercialisation du produit, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de *torsades de pointes* ont été rapportés chez des patients prenant de la dompéridone. Ces cas concernaient 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 montré que la dompéridone est associée à un risque accru d'arythmies ventriculaires graves ou de mort soudaine d'origine cardiaque (voir rubrique 4.8). Un risque plus élevé a été observé chez les patients de plus de 60 ans, les patients traités avec des doses journalières supérieures à 30 mg et chez les patients traités en concomitance avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou des inhibiteurs du CYP3A4.

La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible chez l'adulte et chez l'enfant.

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 chez les patients présentant des maladies cardiaques sous-jacentes, telles qu'une insuffisance cardiaque congestive, en raison d'un risque accru d'arythmie ventriculaire (voir rubrique 4.3). Les troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) ou la bradycardie sont connus pour augmenter le risque pro-arythmique.

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

Il conviendra de conseiller aux patients de signaler 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.

Population pédiatrique

Bien que les effets indésirables neurologiques soient rares (voir rubrique 4.8), le risque d'effets indésirables neurologiques est plus élevé chez les jeunes enfants, du fait que leurs fonctions métaboliques et leur barrière hémato-encéphalique ne sont pas totalement développées pendant les premiers mois de vie. Par conséquent, il est recommandé que la dose soit déterminée avec précision et strictement suivie chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants (voir rubrique 4.2).

Un surdosage peut entraîner des troubles extrapyramidaux chez les enfants, mais d'autres causes doivent également être prises en considération.

Patients présentant un risque d'hyperphénylalaninémie

Ce produit contient de l'aspartame, une source de phénylalanine. L'aspartame est hydrolysé dans le tractus gastro-intestinal lorsqu'il est ingéré par voie orale. Un des principaux produits résultant de l'hydrolyse est la phénylalanine.

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

Lorsque des antiacides ou des antisécrétoires sont utilisés en concomitance, ils ne doivent pas être administrés de manière simultanée avec formules orales de dompéridone ; autrement dit,

ils devraient être pris après les repas et non avant.

Administration concomitante avec la lévodopa

Même si aucun ajustement posologique de la lévodopa ne s'avère nécessaire, une augmentation (au maximum de 30-40 %) de la concentration plasmatique a été observée lorsque la dompéridone a été prise en concomitance avec de la lévodopa.

La principale voie métabolique de la dompéridone est le CYP3A4. Les données *in vitro* suggèrent que l'utilisation concomitante de médicaments qui inhibent fortement cette enzyme peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de la dompéridone.

Risque accru de la survenue d'un allongement de l'intervalle QT en raison d'interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques

L'utilisation concomitante des substances suivantes est contre-indiquée

Médicaments contribuant à l'allongement de l'intervalle QTc (risque de torsade de pointes) :

- antiarythmiques de classe IA (ex. : la disopyramide, l'hydroquinidine, la quinidine)
- antiarythmiques de classe III (ex. : l'amiodarone, le dofétilide, la dronédarone, l'ibutilide ou le sotalol)
- certains antipsychotiques (ex. : l'halopéridol, le pimozide, le sertindole)
- certains antidépresseurs (ex. : le citalopram, l'escitalopram)
- certains antibiotiques (ex. : l'érythromycine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, la spiramycine)
- certains antifongiques (ex. : le fluconazole, la pentamidine)
- certains médicaments contre la malaria (notamment l'halofantrine, la luméfantrine)
- certains médicaments gastro-intestinaux (ex. : le cisapride, le dolasétron, le prucalopride)
- certains antihistaminiques (ex. : la méquitazine, la mizolastine)
- certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer (ex. : le torémifène, le vandétanib, la vincamine)
- certains autres médicaments (ex. : le bépridil, le diphémanil, la méthadone)
- apomorphine, sauf si le bénéfice de l'administration concomitante est supérieur aux risques, et uniquement si les précautions recommandées pour l'administration concomitante sont strictement respectées. Veuillez vous reporter au RPC de l'apomorphine.

(voir rubrique 4.3)

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (quels que soient leurs effets d'allongement de l'intervalle QT), c'est-à-dire :

- des inhibiteurs de protéase (ex. : le ritonavir, le saquinavir, le télaprévir)
- des antifongiques azolés systémiques (ex. : l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole)
- certains antibiotiques de la classe des macrolides (ex. : la clarithromycine et la télithromycine (voir rubrique 4.3)

L'utilisation concomitante des substances suivantes n'est pas recommandée.

Inhibiteurs modérés du CYP3A4, c'est-à-dire le diltiazem, le vérapamil et certains macrolides.

L'utilisation concomitante des substances suivantes exige des précautions d'emploi.

Il conviendra de faire preuve de prudence avec les médicaments qui induisent une bradycardie et une hypokaliémie, ainsi qu'avec les macrolides suivants, qui allongent l'intervalle QT : l'azithromycine et la roxithromycine (la clarithromycine est contre-indiquée car elle est un inhibiteur puissant du CYP3A4).

La liste de substances fournie précédemment est représentative et non exhaustive.

renewal

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données recueillies suite à la commercialisation du produit sur l'utilisation de la dompéridone chez les femmes enceintes sont limitées. Une étude réalisée chez le rat a mis en évidence une toxicité sur la reproduction en cas d'administration de doses maternelles toxiques élevées. Le risque potentiel pour l'humain est inconnu. Par conséquent, ce médicament devrait uniquement être utilisé pendant la grossesse lorsqu'un bénéfice thérapeutique préalable a été démontré.

Allaitement

La dompéridone est excrétée dans le lait maternel et les nourrissons reçoivent moins de 0,1 % de la dose maternelle ajustée par rapport au poids. La survenue d'effets indésirables, en particulier des effets cardiaques, ne peut être exclue après l'exposition via le lait maternel. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par dompéridone doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des avantages du traitement par dompéridone pour la mère. Il conviendra de faire preuve de prudence en cas de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc chez les nourrissons.

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

Des sensations vertigineuses et une somnolence ont été observées suite à l'utilisation de la dompéridone (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il conviendra de conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules, de ne pas utiliser de machines et de ne pas entreprendre d'autres activités exigeant de la vigilance mentale et de la coordination jusqu'à ce qu'ils soient conscients de la manière dont Domperidon AB les affecte.

4.8 Effets indésirables

L'innocuité de la dompéridone a été évaluée dans les essais cliniques et dans le cadre de l'expérience acquise suite à la mise sur le marché du produit. Les essais cliniques (31 études en double aveugle, contre placebo) ont inclus 1 275 patients présentant une dyspepsie, un reflux gastro-œsophagien (RGO), un syndrome du côlon irritable, 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 dompéridone. La dose quotidienne totale médiane était de 30 mg (intervalle de 10 à 80 mg). La durée médiane d'exposition était de 28 jours (intervalle de 1 à 28 jours). Les études réalisées chez des patients présentant des gastroparésies diabétiques ou des symptômes attribuables à la chimiothérapie ou une maladie de Parkinson ont été exclues.

Les termes et fréquences suivants ont été appliqués : Très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rares ($< 1/10\ 000$). Lorsque la fréquence ne peut être estimée à partir des données des essais cliniques, on dira qu'elle est « indéterminée ».

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables		
	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique (y compris les chocs anaphylactiques)

Affections psychiatriques		Perte de la libido Anxiété Agitation Nervosité	
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses Somnolence Céphalée Trouble extrapyramidal	Convulsions Syndrome des jambes sans repos*
Affections oculaires			Crise oculogyre
Affections cardiaques			Arythmies ventriculaires Allongement de l'intervalle QTc Torsade de pointes Mort subite d'origine cardiaque (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Diarrhée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash Prurit Urticaire	Angio-œdème
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein		Galactorrhée Douleur au sein Sensibilité mammaire	Gynécomastie Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	
Investigations			Anomalies révélées lors des tests de la fonction hépatique Prolactine sanguine augmentée

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

Dans le cadre de 45 études cliniques, au cours desquelles la dompéridone a été utilisée à des doses plus élevées, pendant plus longtemps et pour des indications supplémentaires, comme la gastroparésie diabétique, la fréquence des effets indésirables (hors sécheresse de la bouche) était considérablement plus élevée. Cela était particulièrement évident pour les effets pharmacologiques connus et liés à l'augmentation de la prolactine. En plus des effets listés précédemment, les effets suivants ont également été observés : une acathisie, un écoulement des glandes mammaires, un gonflement ou une croissance des glandes mammaires, une dépression, une hypersensibilité, des troubles de la lactation et des règles irrégulières.

Les troubles extrapyramidaux surviennent essentiellement chez les nouveau-nés et les nourrissons. Les autres affections du système nerveux central – les convulsions et les problèmes d'agitation – sont également rapportés principalement chez les nourrissons et les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

renewal

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, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage a été principalement rapporté chez les nourrissons et les enfants. Les symptômes d'un surdosage peuvent comprendre une agitation, une altération de la conscience, des convulsions, une désorientation, une somnolence et des réactions extrapyramidales.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique contre la dompéridone. En cas de surdosage, il convient d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique standard. Un suivi par ECG devrait être entrepris en vue de surveiller l'éventualité d'un allongement de l'intervalle QT. 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, antiparkinsoniens peuvent être utiles pour contrôler les troubles extrapyramidaux.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments contre les affections gastro-intestinales fonctionnelles, propulsifs, code ATC : A03F A03

Mécanisme d'action

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques. La dompéridone ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. Chez les utilisateurs de dompéridone, en particulier chez les adultes, les troubles extrapyramidaux sont très rares, mais la dompéridone entraîne la libération de prolactine par l'hypophyse. Son effet antiémétique peut être dû à une combinaison d'effets périphériques (gastrocinétique) 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 de la dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques. Les études chez l'homme ont montré que la dompéridone orale 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.

Effets pharmacodynamiques

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. Elle a été menée chez des sujets sains (à une dose de 10 ou 20 mg de dompéridone administrée 4 fois par jour) jusqu'à une dose journalière 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 quatre 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 mis en évidence un certain allongement de l'intervalle QTc en cas d'administration de la dompéridone en monothérapie (10 mg, quatre 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).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La dompéridone est rapidement absorbée après administration orale, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 heure environ. Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC de la dompéridone augmentent proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses comprises entre 10 et 20 mg. Une multiplication de l'ASC de la dompéridone par 2 à 3 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 un 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 est liée à 91-93 % 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.

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 P-450 jouant un rôle dans la N-désalkylation de la dompéridone, alors que le CYP3A4, le CYP1A2 et le CYP2E1 sont impliqués dans l'hydroxylation aromatique de la dompéridone.

Élimination

Les excrétions urinaires et fécales représentent respectivement 31 et 66 % de la dose orale. La proportion de produit excrété sous forme inchangée 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.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Pugh de 7 à 9, classification B de Child-Pugh), l'ASC et la C_{max} 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_{max} et de l'ASC, une exposition systémique légèrement inférieure à celle des sujets sains, sans qu'il n'y ait de changement dans la liaison aux protéines ou dans la demi-vie terminale. Les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. La dompéridone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

renewal

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²), la demi-vie de la dompéridone a été augmentée, passant de 7,4 à 20,8 heures, mais les taux plasmatiques de la substance active étaient 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. Toutefois, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration doit être réduite à une ou deux prises par jour en fonction du degré de sévérité de l'insuffisance rénale. La dose pourra avoir besoin d'être réduite.

Population pédiatrique

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible pour la population pédiatrique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études électrophysiologiques réalisées *in vitro* et *in vivo* indiquent que chez l'être humain, la dompéridone induit un risque global modéré d'allongement de l'intervalle QTc. Lors d'études réalisées *in vitro* sur des cellules isolées ayant subi une transfection du gène hERG et sur des myocytes isolés de cobayes, les rapports d'exposition variaient entre 26 et 47 fois, sur la base des CI₅₀ inhibant la conduction à travers les canaux ioniques IKr, par rapport aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain après l'administration de la dose quotidienne maximale de 10 mg trois fois par jour. Au cours d'études *in vitro* réalisées sur des tissus cardiaques isolés, les marges de sécurité pour l'allongement de la durée du potentiel d'action étaient 45 fois supérieures aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). Dans les modèles pro-arythmiques *in vitro* (cœur isolé perfusé selon la méthode de Langendorff), les marges de sécurité étaient entre 9 et 45 fois supérieures aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). Dans des modèles *in vivo*, les doses sans effet sur l'allongement de l'intervalle QTc chez le chien et sur l'induction d'arythmies dans un modèle de lapin sensibilisé aux *torsades de pointes* étaient respectivement 22 fois et 435 fois supérieures aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). Dans le modèle de cobaye anesthésié après des perfusions intraveineuses lentes, aucun effet sur l'intervalle QTc n'a été observé à des concentrations plasmatiques totales de 45,4 ng/ml, qui sont 3 fois supérieures aux concentrations plasmatiques totales observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). La pertinence de cette dernière étude pour l'être humain après l'exposition à la dompéridone administrée par voie orale est incertaine.

En cas d'inhibition du métabolisme dépendant du CYP3A4, les concentrations plasmatiques libres de dompéridone peuvent être multipliées jusqu'à 3 fois.

Chez le rat, en cas d'administration de doses toxiques élevées à la mère (plus de 40 fois la posologie recommandée chez l'être humain), on a observé la survenue d'effets tératogènes. Chez la souris et le lapin, aucune tératogénicité n'a été observée.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Stéarate de magnésium

Arôme de menthe poivrée
Mannitol
Dioxyde de silicium colloïdale
Aspartame

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulière de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (Alu/Alu) 20, 30 et 60 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet dérivé de ce médicament doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8 – 1090 Bruxelles

8 NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE502071

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10/2016

Date de renouvellement de l'autorisation : xx/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2023

Date d'approbation du texte : 12/2023

renewal