

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Domperidone Instant Teva 10 mg comprimés orodispersibles

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé orodispersible contient 10 mg de dompéridone.

Excipient(s) à effet notable :

Chaque comprimé orodispersible contient moins de 0,013 microgrammes d'anhydride sulfureux (E220).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés orodispersibles.

Les comprimés orodispersibles sont ronds, blancs, au goût citron.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Domperidone Instant Teva est indiqué pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements chez l'adulte et chez l'adolescent (âgé de 12 ans et plus et d'un poids de 35 kg ou plus).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### *Posologie*

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

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 et de 35 kg)

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

#### Insuffisance hépatique

Domperidone Instant Teva 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 du Domperidone Instant Teva est prolongée en cas d'insuffisance rénale sévère, lors de prises répétées de dompéridone, la fréquence d'administration doit être réduite à 1 ou 2 fois par jour selon la gravité de l'insuffisance, et il peut être nécessaire de diminuer la dose.

#### Population pédiatrique

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

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

#### *Mode d'administration*

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

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 de l'avaler. Il est possible de boire un verre d'eau juste après.

### **4.3 Contre-indications**

Domperidone Instant Teva est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- tumeur hypophysaire à prolactine (prolactinome).
- lorsque la stimulation de la motricité gastrique peut s'avérer nocive, par ex. chez les patients présentant une hémorragie gastro-intestinale, une obstruction mécanique ou une perforation digestive.
- chez les patients atteints d'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 les 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

Comme 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 rénale et 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, hyperkaliémie, hypomagnésémie) 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.

#### Co-administration de la lévodopa

Bien qu'aucun ajustement posologique de la lévodopa ne soit nécessaire, une augmentation de la concentration de la lévodopa de plasma (max 30-40%) a été observée lors de la prise concomitante de la dompéridone et la lévodopa (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

##### *Anhydride sulfureux (E220)*

Peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

##### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Lorsque des antiacides ou des médicaments antisécrétoires sont utilisés concomitamment, ils ne doivent pas être pris au même moment que la dompéridone orale, c'est à dire qu'ils doivent être pris après les repas et non avant.

**Lévodopa:** Augmentation des concentrations plasmatiques de la lévodopa (max 30-40%) (voir rubrique 4.4).

La voie métabolique principale du dompéridone passe par le CYP3A4. Des données in vitro suggèrent que l'usage concomitant de médicaments qui inhibent fortement cette enzyme peut entraîner des taux plasmatiques accrus de dompéridone.

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

### Associations contre-indiquées

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc (risque de torsades de pointes)

- antiarythmiques de classe IA (par exemple, disopyramide, hydroquinidine, quinidine)
- antiarythmiques de classe III (par exemple, amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol)
- certains antipsychotiques (par exemple, halopéridol, pimozide, sertindole)
- certains antidépresseurs (par exemple, citalopram, escitalopram)
- certains antibiotiques (par exemple, érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, spiramycine)
- certains antifongiques (par exemple, fluconazole, pentamidine)
- certains antipaludéens (en particulier halofantrine, luméfántrine)
- certains médicaments à visée digestive (par exemple, cisapride, dolasétron, prucalopride)
- certains antihistaminiques (par exemple, méquitazine, mizolastine)
- certains anticancéreux (par exemple, torémifène, vandétanib, vincamine)
- certains autres médicaments (par exemple, bépridil, diphémanil, 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

- anti-protéase (par exemple, ritonavir, saquinavir, télaprévir)
- antifongiques azolés systémiques (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole)
- certains antibiotiques macrolides (par exemple, clarithromycine, télithromycine) (voir rubrique 4.3).

### Associations déconseillées

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

### Associations nécessitant des précautions d'emploi

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

La liste de substances ci-dessus est représentative et non exhaustive.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il existe peu de données post-commercialisation sur l'utilisation du dompéridone chez les femmes enceintes. Une étude chez le rat a montré une toxicité de la fonction de reproduction en cas de dose élevée, toxique pour la mère. Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. Par conséquent, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque cette utilisation est justifiée par le bénéfice thérapeutique escompté.

##### Allaitement

La dompéridone est excrétée dans le lait maternel humain et les enfants allaités reçoivent moins de 0,1 % de la dose maternelle ajustée selon le poids. La survenue d'effets indésirables, en particulier des effets cardiaques, ne peut être exclue après l'exposition via le lait maternel. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par la dompéridone en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. La prudence est de rigueur en présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc chez les enfants allaités.

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

Des étourdissements et une somnolence ont été observées suite à l'utilisation de la dompéridone (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il faut conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines ni de faire d'autres activités nécessitant de la vigilance et de la coordination tant que leur sensibilité individuelle à la dompéridone n'est pas connue.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Tableau des effets indésirables

Au cours de 31 études en double-aveugle, contrôlées versus placebo, la sécurité de la dompéridone a été évaluée dans des études cliniques et après la mise sur le marché. Les études cliniques incluaient 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 dompéridone. 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 ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables du médicament		
	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée

<b>Affections du système immunitaire</b>			Réactions anaphylactiques, incluant choc anaphylactique
<b>Affections psychiatriques</b>		Une perte de libido, anxiété, agitation, nervosité	
<b>Affections du système nerveux</b>		Etourdissements, somnolence, céphalées, troubles extrapyramidaux	Convulsion, syndrome des jambes sans repos*
<b>Affections oculaires</b>			crise oculogyre
<b>Affections cardiaques</b>			arythmies ventriculaires, allongement QTc, torsade de pointes, mort subite cardiale (voir rubrique 4.4).
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Sécheresse buccale	Diarrhée	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Eruption cutanée, prurit, urticaires	Angio-œdème
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Rétention urinaire
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		galactorrhée, seins douloureux, seins sensibles	Gynécomastie, aménorrhée.
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Asthénie	
<b>Investigations</b>			Résultats anormales des tests hépatiques, prolactine sanguine augmentée

\* exacerbation du syndrome des jambes sans repos chez les patients atteints de la 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 - Division Vigilance – Boîte Postale 97 - 1000 BRUXELLES Madou - Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be) .

## **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, convulsion, désorientation, somnolence et réactions extrapyramidales.

#### Traitement

Il n'existe aucun 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 QTc. On recommande une surveillance médicale étroite et un traitement de soutien.

Des antiparkinsoniens anticholinergiques peuvent être utiles afin de maîtriser les symptômes extrapyramidaux. Il est conseillé de contacter un centre antipoison pour obtenir les dernières recommandations pour la prise en charge d'un surdosage.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : Propulsifs, Code ATC : A03F A 03

#### Mécanisme d'action

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

Le dompéridone traverse difficilement la barrière hémato-encéphalique. Chez les utilisateurs de dompéridone, en particulier chez les adultes, les symptômes extrapyramidaux sont très rares, mais le dompéridone entraîne une libération de prolactine par l'hypophyse. Son effet antiémétique peut être dû à une combinaison d'effets périphériques (gastrokinétiques) 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 du dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Des études chez l'homme ont prouvé que le 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 quatre 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 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 montré 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).

#### 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, trois 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  $C_{max}$  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 du dompéridone soit renforcée chez les sujets sains en cas de prise après un repas, les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux doivent prendre le dompéridone entre 15 et 30 minutes avant le repas. Une diminution de l'acidité gastrique diminue l'absorption du dompéridone. La biodisponibilité orale est réduite en cas d'administration concomitante de cimétidine et de bicarbonate de sodium.

### Distribution

Le 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

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 le CYP3A4 est une forme majeure du cytochrome P450 jouant un rôle dans la N-désalkylation du



dompéridone, alors que le CYP3A4, le CYP1A2 et le CYP2E1 interviennent dans l'hydroxylation aromatique du dompéridone.

#### Élimination

Les excrétions urinaire et fécale représentent respectivement 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.

### **Populations particulières**

#### 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 chez les patients atteints d'une 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.

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

Des études électrophysiologiques *in vitro* et *in vivo* indiquent un risque généralement modéré d'allongement de l'intervalle QT chez l'homme. Lors d'expériences *in vitro* sur des cellules isolées transfectées avec le gène hERG et sur des myocytes isolés de cobayes, les rapports d'exposition variaient entre 26 jusqu'à 47 fois, sur la base de valeurs IC<sub>50</sub> inhibant les courants à travers les canaux ioniques IKr, comparativement aux concentrations plasmatiques libres chez l'homme après administration de la dose journalière 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 pointe 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 trois 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.

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 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Goût de citron \*  
Stéarate de magnésium  
Saccharine sodique  
Laurylsulphate sodique  
Silice colloïdale hydrophobe, anhydre

\* Le goût de citron est composé de: maltodextrine (source de glucose), gomme d'acacia, hydroxy-anisole butylé, anhydride sulfureux (E220), alpha-pinène, bêta-pinène, myrcène, limonène, gamma-terpinène, néral et gèranial.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Emballages de 10, 20, 30, 40, 60 et 100 comprimés.

Plaquettes en PVC-PVDC/Aluminium.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

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

Teva Pharma Belgium S.A., Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk.

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

BE445225

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

Date de première autorisation : 22.11.2013

Date de dernier renouvellement : 11.04.2018

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte: 04/2022.

Date d'approbation du texte: 09/2023.