

RESUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Motilium 10 mg, comprimés pelliculés (maléate de dompéridone)
Motilium 10 mg, comprimés pelliculés (dompéridone)
Motilium 1 mg/ml, suspension buvable
Motilium Instant 10 mg, comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé orodispersible contient 10 mg de dompéridone.
Un comprimé pelliculé contient 10 mg de dompéridone
Un comprimé pelliculé contient 12,72 mg de maléate de dompéridone équivalent à 10 mg de dompéridone.
La suspension buvable contient 1 mg de dompéridone par ml.

Excipients à effet notable :

Chaque comprimé orodispersible contient 0,75 mg d'aspartame
Chaque comprimé pelliculé (dompéridone) contient 54,2 mg de lactose monohydraté et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Chaque comprimé pelliculé (maléate de dompéridone) contient 53,88 mg de lactose monohydraté.
Chaque millilitre de la suspension orale contient 455 mg de sorbitol liquide non cristallisant, 1,8 mg parahydroxybenzoate de méthyle, 0,2 mg parahydroxybenzoate de propyle et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés de dompéridone :

Comprimé biconvexe, circulaire, blanc à blanc crème.

Comprimés pelliculés de maléate de dompéridone :

Comprimé biconvexe, circulaire, blanc cassé.

Suspension buvable :

Suspension homogène blanche.

Comprimés orodispersibles :

Comprimés lyophilisés, circulaires, de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Motilium est indiqué pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.

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 MOTILIUM 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.

4.3. Contre-indications

Motilium est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- 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 l'intervalle QTc, les patients présentant des troubles électrolytiques importants ou des maladies cardiaques sous-jacentes telles que l'insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4) ;
- administration concomitante avec les médicaments qui allongent l'intervalle QTc, 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 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.

Précautions d'emploi

Les comprimés pelliculés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

La suspension buvable contient du sorbitol. Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger. Le sorbitol est une source de fructose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament. Ce médicament contient aussi parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et exceptionnellement, des bronchospasmes.

Utilisation chez des patients présentant des risques de phénylcétonurie

Les comprimés orodispersibles contiennent de l'aspartame. L'aspartame contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU). Ne pas utiliser chez les patients présentant un risque de phénylcétonurie.

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 des formes orales de Motilium (dompéridone base), c'est à dire qu'ils doivent être pris après les repas et non avant.

Co-administration avec la lévodopa

Bien qu'un ajustement posologique de la lévodopa ne soit pas jugé nécessaire, une augmentation de la concentration plasmatique (maximum de 30 à 40%) a été observée lorsque la dompéridone est prise en concomitance avec la lévodopa.

La voie métabolique principale de la 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 pentamidine, fluconazole)
- certains antipaludiques (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 effet d'allongement de l'intervalle QT), c'est-à-dire :

- anti-protéases (par exemple, ritonavir, saquinavir et télaprévir)
- antifongiques azolés systémiques (par exemple itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole)
- certains antibiotiques de la classe des macrolides (par exemple, clarithromycine et télithromycine)

(voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Inhibiteurs modérés du CYP3A4, c'est-à-dire diltiazem, vérapamil et certains macrolides (voir rubrique 4.3).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

La prudence est de rigueur avec les médicaments qui induisent une bradycardie et une hypokaliémie ainsi que 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 des 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 de la 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, Motilium 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 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 pas 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

Une sensation vertigineuse et de la somnolence ont été observées suite à l'utilisation de dompéridone (voir rubrique 4.8). En conséquence, les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines, ni se livrer à d'autres activités nécessitant de la vigilance mentale et de la coordination, avant de connaître l'effet que Motilium produit sur eux.

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

Belgique :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou (www.notifieruneffetindesirable.be ; adr@afmps.be).

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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.

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_{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 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 excréctions 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_{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 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/1,73m²), 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.

Etant 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 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 IC 50 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 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 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimés pelliculés (maléate de dompéridone) :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polyvidone K90, amidon de pomme de terre pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium colloïdal, polysorbate 20, hydroxypropylméthylcellulose, propylène glycol.

Comprimés pelliculés (dompéridone) :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, amidon de pomme de terre pré-gélatinisé, polyvidone K90, stéarate de magnésium, huile de coton hydrogénée, laurylsulfate de sodium, hypromellose.

Comprimés orodispersibles :

Gélatine, mannitol, aspartame, arôme de menthe, poloxamère 188

Suspension buvable :

Sorbitol liquide non cristallisant (E420), cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose de sodium, méthylparahydroxybenzoate, propylparahydroxybenzoate, saccharinate de sodium, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Non connues.

6.3. Durée de conservation

Comprimés pelliculés (maléate de dompéridone) : 5 ans

Comprimés pelliculés (dompéridone) : 3 ans

Suspension buvable : 3 ans. Après la première ouverture du flacon, la suspension buvable peut encore être conservée 3 mois

Comprimés orodispersibles : 2 ans

6. 4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Tenir Motilium hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés (maléate de dompéridone) :

Plaquette de 30 ou de 100 (emballage en doses unitaires pour usage hospitalier) comprimés.

Comprimés pelliculés (dompéridone) :

Plaquette de 20, 30 ou de 100 comprimés.

Comprimés orodispersibles :

Plaquette de 10, 20 ou 30 comprimés.

Suspension buvable :

Flacon de 200 ml de soluté buvable (avec bouchon doseur en plastique de 10 ml; le bouchon doseur est gradué à 2,5 et 5 ml).

Suspension buvable :

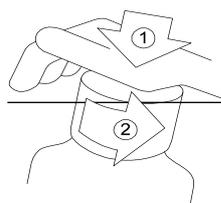
Flacon de 100 ml de soluté buvable (avec godet (bouchon-doseur) en plastique de 10 ml ; le godet est gradué à 2,5 et 5 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Suspension buvable :

Le flacon de soluté buvable doit être ouvert comme suit : poussez sur le bouchon à visser en plastique tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (voir figure) Agiter le flacon avant de l'utiliser.



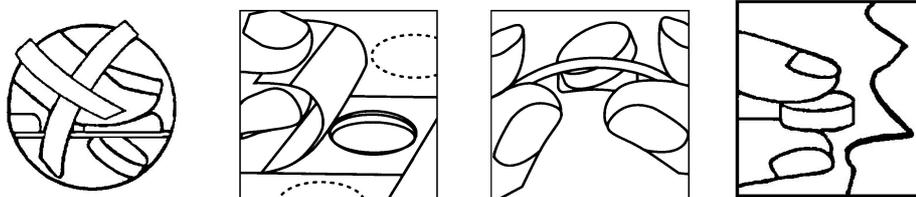
Comprimés orodispersibles :

Les comprimés orodispersibles Motilium sont présentés dans une plaquette (blister) contenant 10 comprimés. Les comprimés Instant orodispersibles étant fragiles, ils ne doivent pas être poussés au travers de la pellicule d'aluminium, ce qui les briserait.

Pour sortir les comprimés du blister :

- Ne pas pousser le comprimé au travers de la pellicule d'aluminium.
- Relever le coin de la pellicule d'aluminium et l'enlever complètement.
- Pousser le comprimé vers le haut.
- Sortir le comprimé.

Le comprimé orodispersible Motilium est ensuite déposé sur la langue. Il se désintègre en quelques secondes sur la surface de la langue et peut être avalé avec la salive. Il n'est pas nécessaire de le prendre avec une boisson.



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

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

Johnson & Johnson Consumer NV/SA
Michel De Braeystraat 52
2000 Antwerpen

8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique

Comprimés pelliculés (maléate de dompéridone) : BE109986

Comprimés pelliculés (dompéridone) : BE272167

Comprimés Instant orodispersibles : BE274827

Suspension buvable 200 ml : BE190662

Suspension buvable 100 ml : BE110013

Luxembourg

Comprimés pelliculés (maléate de dompéridone)

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2005058771

Numéro national 30 comprimés pelliculés : 0073640

Numéro national 100 comprimés pelliculés : 0073654

Comprimés pelliculés (dompéridone)

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2008120046

Numéro national 30 comprimés pelliculés : 0499506

Numéro national 100 comprimés pelliculés : 0499523

Comprimés Instant orodispersibles

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2005059999

Numéro national 10 comprimés orodispersible : 0767347

Numéro national 20 comprimés orodispersible : 0482266
Numéro national 30 comprimés orodispersible : 0482283
Suspension buvable 200 ml
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2005058773
Numéro national : 0073685
Suspension buvable 100 ml
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2005058774
Numéro national : 0235591

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION / DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Comprimés pelliculés (maléate de dompéridone) :	01/03/1978
Comprimés pelliculés (dompéridone) :	25/04/2005
Comprimés Instant orodispersibles :	25/01/1999
Suspension buvable 200 ml :	23/03/1978
Suspension buvable 100 ml :	01/03/1978

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Avril 2023
Date d'approbation du texte : 08/2023
V14.0_b13.0