

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Domperidone EG 10 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 12,72 mg de maléate de dompéridone correspondant à 10 mg de dompéridone.

Excipients à effet notoire: Domperidone EG comprimés contient 54,48 mg de lactose par dose.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.  
Comprimés blancs, ronds, biconvexes.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

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

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

##### Mode d'administration

Il est recommandé de prendre les formes orales de Domperidone EG 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.

##### Posologie

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.

##### Population pédiatrique

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

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

##### Insuffisance hépatique

Domperidone EG 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 dompéridone est allongée en cas d'insuffisance rénale sévère, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration de Domperidone EG 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.

### **4.3 Contre-indications**

Domperidone EG est contre-indiqué 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).
- 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, et 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).

Domperidone EG ne sera pas utilisé si la stimulation de la motilité gastrique peut s'avérer nocive, comme dans le cas d'une hémorragie gastro-intestinale, d'une obstruction mécanique ou d'une perforation.

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

#### *Insuffisance rénale*

La demi-vie d'élimination du dompéridone est allongée en cas d'insuffisance rénale sévère. En conséquence, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration du 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.

Les patients sous traitement prolongé par Domperidone EG doivent être régulièrement contrôlés.

#### *Effets cardiovasculaires*

Le 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 le 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.

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

Le 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 le 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 RCP de l'apomorphine sont strictement respectées. Veuillez vous reporter au RCP de l'apomorphine.

#### *Excipients*

Domperidone EG contient 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.

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

## **4.5 Interaction 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 Domperidone EG (dompéridone base), c'est à dire qu'ils doivent être pris après les repas et non avant.

#### *Administration concomitante de lévodopa*

Bien qu'aucune adaptation de la dose du lévodopa ne soit jugée nécessaire, une augmentation de la concentration plasmatique du lévodopa (max 30-40%) a été observée en cas de prise concomitante de dompéridone et de lévodopa. Voir rubrique 4.5

La voie métabolique principale du dompéridone se passe via CYP3A4. Les informations *in vitro* suggèrent que l'emploi concomitant de médicaments qui inhibent cet enzyme de manière significative, peut mener à un taux plasmatique accru de dompéridone.

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

### **L'utilisation concomitante des substances suivantes est contre-indiquée**

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

- 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, lumefantrine)
- 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 et télaprévir)
- antifongiques azolés systémiques (par exemple itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole)
- certains macrolides (érythromycine, clarithromycine et télithromycine) (voir rubrique 4.3).

#### **L'utilisation concomitante des substances suivantes est déconseillée**

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 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).

Lévodopa: Augmentation des taux plasmatiques de lévodopa (max 30-40%). Voir rubrique 4.4.

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

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### *Grossesse*

Les informations postmarketing qui existent sur l'usage du dompéridone chez les femmes enceintes sont limitées. Une étude chez le rat a révélé une toxicité de la reproduction, en cas de doses élevées, toxiques pour la mère. Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. C'est la raison pour laquelle Domperidone EG ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque le bénéfice thérapeutique attendu est justifié.

### *Allaitement*

Le 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 le 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 Domperidone EG 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-oesophagien (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 du 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- *Affections du système immunitaire:*
  - Fréquence indéterminée: réaction anaphylactique (y compris le choc anaphylactique)
- *Affections psychiatriques:*
  - Peu fréquent: perte de la libido, anxiété, agitation, nervosité
- *Affections du système nerveux:*
  - Peu fréquent: sensations vertigineuses, somnolence, céphalées, troubles extrapyramidaux
  - Fréquence indéterminée : convulsions, syndrome des jambes sans repos (aggravation du syndrome des jambes sans repos chez les patients atteints de la maladie de Parkinson)
- *Affections oculaires*
  - Fréquence indéterminée: crise oculogyre
- *Affections cardiaques*
  - Fréquence indéterminée: arythmies ventriculaires, prolongation de l'intervalle QTc, torsade de pointes, mort subite d'origine cardiaque (voir rubrique 4.4)
- *Affections gastro-intestinales:*
  - Fréquent: bouche sèche
  - Peu fréquent: diarrhée
- *Affections de la peau et des tissus sous-cutanés:*
  - Peu fréquent: éruption cutanée, prurit, urticaire
  - Fréquence indéterminée: angio-œdème
- *Affections du rein et des voies urinaires*
  - Fréquence indéterminée: rétention urinaire
- *Affections des organes de reproduction et du sein:*
  - Peu fréquent: galactorrhée, douleur mammaire, hypersensibilité mammaire
  - Fréquence indéterminée: gynécomastie, aménorrhée
- *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*
  - Peu fréquent: asthénie
- *Investigations:*
  - Fréquence indéterminée: anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation de la prolactinémie

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.

#### Population pédiatrique

D'autres effets indésirables associés au système nerveux central tels que convulsions, agitation et somnolence sont également très rares et principalement signalés chez les nourrissons et les enfants.

#### 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 (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
Fax: (+33) 3 83 65 61 33  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Allée Marconi – Villa Louvigny  
L-2120 Luxembourg  
Tél.: (+352) 2478 5592  
Fax: (+352) 2479 5615  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

## **4.9 Surdosage**

#### Symptômes:

Surdosage n'a été rapporté essentiellement chez les nourrissons et les enfants. Les symptômes de surdosage peuvent être les suivants: agitation, convulsions, troubles de la conscience, somnolence, désorientation et réactions extrapyramidales, surtout chez les enfants.

#### 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 extrapyramidales.

Il est conseillé de contacter le centre antipoison pour obtenir les informations les plus récentes sur le traitement d'un surdosage.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Propulsifs, code ATC: A03F A 03

Le dompéridone est un antagoniste de dopamine aux propriétés antiémétiques. Il ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. Chez les utilisateurs de dompéridone, notamment chez les adultes, les effets extrapyramidaux sont très rares, mais le dompéridone stimule la libération de prolactine par l'hypophyse. L'effet antiémétique est probablement dû à une combinaison d'effets périphériques (gastrocinétiques) et un antagonisme des récepteurs dopaminergiques dans la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, située hors de la barrière hémato-encéphalique dans la région postrema. Les études chez l'animal ainsi que les faibles concentrations trouvées dans le cerveau indiquent un effet périphérique prédominant du dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques.

Des études chez l'homme ont démontré que le dompéridone, administré par voie orale, augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, améliore la motilité antro-duodénale et accélère la vidange gastrique. Le dompéridone n'a pas d'influence 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 le 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 le 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 du 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 le 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

Le 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) du

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 du 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 plus élevée chez les sujets sains en cas de prise après un repas, les patients ayant des troubles gastro-intestinaux doivent prendre le 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

Le dompéridone par voie orale n'a pas l'air de s'accumuler, ni d'induire son propre métabolisme; un pic plasmatique de 21 ng/ml après 90 minutes, après deux semaines d'administration orale de 30 mg par jour, équivalait quasiment à celui de 18 ng/ml après la première prise orale. Le dompéridone est pour 91-93% lié aux protéines plasmatiques. Des études de distribution avec des médicaments radiomarqués chez des animaux ont montré une distribution dans les tissus, mais une faible concentration dans le cerveau. Chez le rat, des quantités limitées du médicament traversent le placenta.

#### Biotransformation

Le dompéridone subit un métabolisme hépatique rapide et important par hydroxylation et N-désalkylation. Les expériences sur le métabolisme *in vitro* avec des inhibiteurs diagnostiques ont révélé que CYP3A4, une forme majeure du cytochrome P-450, joue un rôle dans la N-désalkylation du dompéridone, alors que CYP3A4, CYP1A2 et CYP2E1 jouent un rôle dans l'hydroxylation aromatique du dompéridone.

#### Élimination

Les excréctions urinaires et fécales représentent respectivement 31 et 66% de la dose administrée par voie orale. Le pourcentage de médicament non dégradé excrété est faible (10% des excréctions fécales et environ 1% des excréctions urinaires). Chez les sujets sains la demi-vie plasmatique est de 7-9 heures après une dose orale unique, alors qu'elle est prolongée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère.

#### Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3)

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> du 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. Le 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 du 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 le 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, le 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* (coeur 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 au dompéridone administré 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

Lactose  
Amidon de maïs  
Cellulose microcristalline  
Povidone  
Stéarate de magnésium  
Dioxyde de silicium  
Laurylsulfate de sodium

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

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

A conserver à température ambiante (15-25°C). A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité

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

Plaquettes en PVC-Alu de 30 comprimés.

#### **6.6 Précaution particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

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

BE249496

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

Date de première autorisation: 24/03/2003  
Date de dernier renouvellement: 14/11/2014

### **10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 05/2021  
Date de mise à jour du texte: 04/2021