

DOMPERIDONE: Klinik Kullanımı ve Güvenirliliği

Rukiye VARDAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Domperidone gastrokinetik ve anti-emetik özelliği olan periferik dopamine D2 reseptör antagonistidir. Kan beyin bariyerini aşarak chemoreceptor trigger zone üzerindeki ve insan barsağı yüzeyindeki dopamin reseptörlerini inhibe ederek etkisini gösterir. Çeşitli nedenlere bağlı bulantı ve kusma semptomlarının tedavisinde kullanılır (1). Avrupa'da 1970'lerden beri sıklıkla kullanılmasına karşın uluslararası pazara çıkması ilk kez Belçika'da 1978 yılında onaylanması ile gerçekleşmiştir. Domperidone 1970'den beri İrlanda'da, 1984'den beri Yeni Zelanda'da kullanılmaktadır. Halen İtalya, İrlanda, Hollanda, Çin, Güney Afrika, Yeni Zelanda ve Şili'de gastroözofageal reflü hastalığında ve fonksiyonel dispepside kullanılmaktadır. Klinik olarak, prokinetik ajan olarak "over-the-counter" (OTC) yani bir sağlık profesyonelinin önerisi ya da reçetesi olmaksızın marketlerde de satılabilen bir ürün olarak kullanılmaktadır.

Endikasyonları:

1. Mide boşalımında gecikmenin eşlik ettiği gastroözofageal reflü ve özofajit ile birlikte olan epigastrik dolgunluk hissi, erken doyma, abdominal distansiyon ve üst abdominal ağrı gibi dispeptik yakınmalar
2. Gaz, geğirme ve yellenme
3. Bulantı ve kusma
4. Pirozis ve/veya regürjitasyon

5. Fonksiyonel, organik, infeksiyöz veya diyetle bağlı bulantı-kusma
6. Radyoterapi veya ilaçların tetiklediği bulantı-kusma
7. Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan L-dopa ve bromocriptine gibi dopamine agonistlerinin neden olduğu bulantı-kusma

Ayrıca süt getirici özelliği (galactagogue) nedeniyle de endikasyon dışı olarak yetersiz sütü olan anneler tarafından da kullanılmaktadır.

Domperidone'nun oral veya rektal yoldan kullanılan formülasyonları vardır. İntravenöz formu 1985'de piyasadan çekilmiştir. Domperidone aç kullanıldığında oral alım sonrasında hızla absorbe edilir ve plazma peak konsantrasyonuna 30-60 dakika içinde ulaşır. Barsak duvarından ve karaciğerden ilk geçişde metabolize olmasından dolayı oral alımında biyoyararlanımı yaklaşık %15 ile düşük düzeydedir. Normal bireylerde yemek sonrasında alınınca biyoyararlanımı artırıyor olsa da gastrik asiditenin azalması nedeniyle absorpsiyonu bozulur. Cimetidine ve sodium bicarbonat ile birlikte alındığında oral biyoyararlanımı azalır. Yemekten sonra oral yoldan alındığında peak absorpsiyon zamanında hafifçe gecikme ve AUC'de (area under curve) artma olmaktadır.

Rektal yoldan uygulanan tek doz veya tekrarlayan dozlar da kullanılan 60 mg domperidone'nun biyoyararlanımı 24

saatlik oral yoldan alınan 80 mg'lık dozun yaklaşık %65'ine eşdeğerdir. Rektal yoldan 60 mg alınan domperidone'nun ortalama plazma konsantrasyonu 20-40 ng/mL arasındadır ve tek doz ya da multiple doz alımı sonrasında yaklaşık olarak 0.5-5 saat süre ile devam ettirilir. Günde 2 kez uygulanan 30 mg'lık supozituar kullanımı oral yoldan günde 3 kez alınan 10 mg'lık doza eşdeğer olarak kabul edilmektedir.

Domperidone hidroksilasyon ve N-dealkilasyon yoluyla hızlı olarak hepatik metabolizmaya uğrar. CYP3A4 başlıca domperidone'nun N-dealkilasyonunda rol oynayan sitokrom P-450 yolağıdır. CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2E1 ise domperidone'nun aromatik hidroksilasyonunda rol oynamaktadır. Oral olarak alınan domperidone %31 üriner, %66 fekal yoldan ekskrete edilir. Az bir kısmı (%10 fekal, %1 üriner) değişmeden ekskrete olmaktadır. Oral alınan tek dozun yarılanma zamanı sağlıklı bireylerde 7-9 saattir. Fakat ciddi renal yetmezliği olanlarda uzar.

Domperidone başlıca cytochrome P450 (CYP) 3A4 izoenzim yolu ile metabolize edildiğinden in vitro çalışmalarda bu enzim önemli derecede inhibe eden ilaçlar ile birlikte kullanıldığında domperidone'nun plazma konsantrasyonlarında artma olduğunu gösterir veriler vardır. CYP3A4 yolağını kullanan ilaçlarda itraconazole ve ketaconazole ile güçlü, erytromycin ile orta derecede, cimetidine ve omeprazole ile zayıf etkileşim gösterir.

DOMPERİDONE ve KARDİYAK YAN ETKİLER

Domperidone'nun ventriküler repolarizasyon süresinin göstergesi olan QTc intervalinde uzama yaptığı, bunun da hayatı tehdit eden ventriküler taşiaritmilere ve hatta kardiyak arreste neden olduğu yönünde kaygılar ilk kez 1980'lerde yüksek doz intravenöz kullanımı sonrasında ölüm olguları bildirildiğinde başlamıştır. K⁺ akımının düzenleyicisi olan "human ether-a-go-go-related gene" (hERG) inhibisyonu ile QTc uzamasına yol açtığı bunun da kardiyak repolarizasyonda önemli uzamaya neden olduğu gösterilmiştir (2,3).

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) 2013'de Belçika ilaç düzenleme kurumunun isteğiyle domperidone'nun klinik kullanımı ve güvenilirliğini değerlendiren bir çalışma gerçekleştirmiştir (4). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee'nin Mart 2014'deki raporunda; QTc uzaması, kardiyak disritmi ve ani kalp durması için önemli risk oluşturduğu bildirilmiştir. Risk

ve etkinlik verilerinin ışığında EMA; erişkinde maksimum dozun günlük 30 mg'ı aşmaması ve çocukta 0.75 mg/kg/gün dozunu geçilmemesi ve 1 haftadan kısa sürelerde kullanılmasını önermiştir. Yine sadece bulantı ve kusma için kullanılmasını, yüksek risk oluşturan hepatik disfonksiyonlu, >60 yaş ve QTc uzaması olanlarda ya da QTc uzamasına yol açabilen ilaç kullanmakta olanlarda kısıtlanması gerektiği vurgulanmıştır. Amerika uygulamasına göre ise "Food and Drug Administration" (FDA) sadece araştırma amacıyla kullanılmasına izin vermektedir.

Domperidone'nun kardiyak yan etkilerinin olduğu ilk kez 1980'lerde yüksek doz intravenöz kullanımı sonrasında ortaya çıkan 5 ölüm vakası sonrasında ortaya atılmıştır. İlk olgu kemoterapinin neden olduğu bulantı-kusma için İV bolus 200 mg domperidone kullanımı sonrasında ortaya çıkan ölümcül ventriküler fibrilasyon olgusudur. Ölüm olmasına karşın 0.94 mg/kg ve 13.4 mg/kg ile İV bolus ve sonrasında 13 saatlik infüzyon verilen 3 olgu daha rapor edilmiştir. Yazarlar 1.2 mg/kg İV bolus takiben 1.6 mg İV infüzyonun toleransının ve etkinliğinin iyi olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte bu 3 olguda ventriküler disritmi için risk oluşturduğu bilinen hipokaleminin de olduğunu vurgulamışlardır. Olguların tümünün başarılı bir şekilde yaşama döndürüldüğü hatta 1 olguya daha fazla İV domperidone verilmesine karşın hiç sekel oluşmadığı da raporlanmıştır (5).

Holanda'dan toplum bazlı yapılan bir çalışmada 1.366 olgu (62'si ventriküler taşikardi, 1.304 ani kardiyak ölüm) kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (6). Ani kardiyak ölümler içinde 10 olgunun domperidone kullanmakta olduğu bildirilmiştir. Odds ratio (OR) domperidone ve ani kardiyak ölüm için 3.72 olarak hesaplanmıştır (95% CI 1.72, 8.08). Yüksek doz, günlük >30 mg alındığında riskin arttığı, Odds rasyonun 11.4 (95% CI 1.99, 65.2) olduğu ortaya konmuştur. Bu epidemiyolojik çalışma sonucunda domperidone'nun ani kardiyak ölüm ve ciddi ventriküler aritmi riskinde artma yaptığı gösterilmiştir.

Cleveland Klinik'de yapılan bir başka çalışmada 44'ü kadın 64 olguda domperidone'nun güvenilirliği araştırılmıştır (7). Kadınlarda QTc uzaması >470 millisaniye, erkeklerde >450 millisaniye olarak kabul edilmiştir. Olguların %45'inde diabetik gastroparezi, %36'sında idiyopatik gastroparezi, %8'inde kronik bulantı-kusma, %5'inde dumping sendromu, %5'inde siklik kusma sendromu ve %1'inde kusma endikasyonu ile kullanılan domperidone dozu %90'nında 40-120 mg/günde,

diğerlerinde 80-120 mg olduğu bildirilmiştir. Ortalama tedavi süresi 8 aydır (3 ay-4 yıl) ve olguların %73'ü tedaviden yarar görmüştür. 27 olgu EKG ile kontrol edilmiştir. Bu olgularda QTc bazalde 424 ± 28.4 ms, takipde ise 435 ± 27.2 ms olarak bulunmuş. 10 hastada QTc uzaması 453-509 ms olarak gözlenmiştir. Olguların hiçbirinde kardiyovasküler yakınma olmamış, QTc uzaması ile domperidone dozu, vücut kitle indeksi veya yaş ile arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Sonuç olarak çalışmanın verileri doğrultusunda prokinetik/antiemetik olarak yüksek dozda kullanılmasına karşın düşük riskde kardiyovasküler yan etki gözleendiği yönünde yorumlanmıştır.

Kanada'da vaka kontrollü 1 milyon kişi ile yapılan başka bir çalışmada ani kardiyak ölüm riski açısından proton pompa inhibitörleri (PPI) ve domperidone karşılaştırılmıştır (8). Domperidone, PPI veya her iki ilacın birlikte reçete edildiği 83.212 kişi hemen hemen 4 katı kadar kontrol grubu ile karşılaştırılmış 1.608 ventriküler taşikardi veya ani kardiyak ölüm olduğu bulunmuştur. Olguların 169'unda (%10) kardiyak olayların geliştiği dönemde domperidone kullanmakta olduğu saptanmıştır. PPI kullananlar ile karşılaştırıldığında domperidone kullananlarda OR 1.44 (1.12-1.86), plasebo ile karşılaştırıldığında ise OR 1.59 (1.28-1.98) olarak hesaplanmıştır.

The New Zealand Pharmacovigilance Centre domperidone kullanımı sırasında ortaya çıkan advers etki için 32 spontan olgu bildirmiştir. Bunlardan sadece 1 tanesinde ölüme neden olmayan QTc uzaması rapor edilmiştir. QTc uzaması ile birlikte ani kardiyak ölüm, torsade de pointes (TdP) veya herhangi bir aritmi bildirilmemiştir. Genel perspektiften bakarsak 2014 Haziran ayı itibarıyla Dünya Sağlık Organizasyonu'na 6 tanesi ölümlü sonuçlanan 67 QTc uzaması, 6 tanesi ölümcül 34 TdP, 1 tanesi fatal 21 aritmi ve 29 tanesi fatal 41 kardiyak arrest olgusu bildirilmiştir (10).

23 Nisan 2014'de, Avrupa Birliği üyeleri kapsamında ilaç düzenleme görevi olan Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) domperidone içeren ilaçların kısıtlanması konusunda oyladığı önerileri yayınlamıştır. CMDh, sadece bulantı-kusması olan olgularda, kullanım dozu ve süresinin kısıtlandırılması ve özellikle çocuklarda kullanılması sırasında kiloya göre doz ayarlanmasında dikkatli davranılması konusunda uyarmıştır.

Bir başka öneri 3-6 Mart 2014'de EMA's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) tarafından yapılmıştır. Bu tür ilaçların fayda/risk oranlarının gözönüne alınarak dik-

katlice değerlendirilmesi sonrasında kullanılması gerektiği vurgulanmıştır. Domperidone içeren ilaçların bulantı-kusma dışında şişkinlik, diskomfort ve pirozis için de kullanılabilceği bildirilmiştir.

Belçika'da 1985'den beri kardiyak yan etkileri nedeniyle domperidone'nun enjektabl formu piyasadan çekilmiştir. CMDh de PRAC tarafından bildirilen önerilerin çoğuna katılmış bulantı-kusma semptomları için kullanılabilceğini fakat >35 kg erişkinler için günlük 30 mg'ı aşmayan dozlarda 3 kez 10 mg verilmesi gerektiği, istendiği takdirde 30 mg supp. olarak günde 3 kez kullanabilecekleri bildirilmiştir. 35 kg altındakiler için önerilen doz günde 3 kez 0.25 mg/kg'dır. Likid formları da kiloya doz ayarlaması yapılarak kullanılmalı, tedavi süresi 1 haftayı aşmamalıdır. Şişkinlik veya pirozis endikasyonu ile, yine orta ya da şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, kalbinde elektiriksel aktivite bozukluğu olanlarda veya kalp ritm sorunu olanlarda yan etki riski fazla olduğundan kullanılmamalıdır. Ek olarak benzer yan etki profili olan ilaçlar ile birlikte de alınmamalıdır.

CMDh oyladıktan sonra sonuçları Avrupa Komisyonu'na göndermiş, onlar da legal olarak kararlarını bildirmişlerdir ve aşağıdaki şekilde hasta bilgilendirmesi yapılmıştır:

- Domperidone mide ve sindirim sisteminin çeşitli sorunlarında kullanılmakta olan bir ilaçtır. Bazı hastalarda kalp üzerinde ve kalp ritmi üzerinde istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir.
- Yüksek dozda ve uzun süreli kullanıldığında daha yüksek risk oluşturduğundan ilaç sadece bulantı-kusma için düşük dozda kullanılmalıdır. Yine kullanım süresi 1 haftayı geçmemelidir.
- Önerilen doz erişkin için günde 3 kez 10 mg oral veya günde 3 kez 30 mg supp. formdur. Çocuklarda kullanılabilecekse kiloya uygun doz ayarlanması yapılmalıdır. Bazı formları yüksek doz olması olasılığı nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır.
- Şişkinlik ve pirozis gibi diğer endikasyonlar için kullanılması önerilmemektedir.
- Kalp problemleri olan ya da domperidone benzeri etkileri olan ilaçlar kullanmakta olan olgularda domperidone kullanılmamalıdır.

- Herhangi bir şüpheye düştüğünde hekime başvurulmalıdır. Uzun süreli ve yüksek dozda kullananlar ya da bulantı-kusma dışındaki yakınmalar nedeniyle ilacı kullanmakta olan olgular da yine hekimlerine danışmalıdır.

Profosyonel sağlık çalışanları için bilgilendirme ise aşağıda verilmiştir:

- Domperidone kullananlarda QTc uzaması, TdP, ciddi ventriküler aritmi ya da ani kardiyak ölüm gibi ciddi kardiyak advers etkilerde hafifçe artmış risk vardır. 60 yaşın üstünde olanlar, günde 30 mg'dan fazla kullananlar ve QTc uzamasına neden olan ya da CYP3A4 inhibitörü ilaçlar ile birlikte domperidone kullanmakta olan olgularda bu risk daha fazladır.
- Yarar/risk oranı bulantı-kusma yakınmalarında kullanıldığında pozitifte kalmaktadır. Diğer endikasyonlar için kullanıldığında etkinliğini kanıtlayan veriler yetersizdir.
- Domperidone efektif olan en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılmalıdır. Maksimum kullanım süresi 1 haftayı geçmemelidir.
- Erişkinde ve adolesanda ≥ 35 kg: maksimum doz 30 mg olacak şekilde 10 mg 3x1. Yine erişkinde günde 3 kez 30 mg supp. olarak kullanılabilir. Çocuklarda her bir dozaj 0.25 mg/kg 3x1/günde oral suspansiyon dozaj ayarlaması kolay olsun diye de oral şırınga ile verilmelidir.
- Domperidone ciddi hepatik yetmezliği olanlarda, kardiyak iletim bozukluklarında, kalp yetmezliği olanlarda, QTc uzaması yapan ilaçlarla ve potent CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir.
- Domperidone içeren (cinnarizine gibi) formülasyonların içinde önerilen dozaj içermeyenler piyasadan çekilecektir. Yeni önerilerin yazıldığı bilgilendirme domperidone içeren ilaçların prospektüsünde yeniden yazılacaktır.
- Az sayıda veri olmakla birlikte domperidone'nun dispepsi ve gastroözofageal reflü hastalığında uzun süreli kullanımında yarar/risk oranı negatifte kalmaktadır.
- Domperidone'nun QTc uzaması üzerine yaptığı etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda sağlıklı kişilerde 10 mg veya 20 mg 4x1 günde kullanıldığında önemli bir QTc uzaması yapıldığı gösterilememiş olsa da çekince oluşturmaktadır. 342 ciddi kardiyak olay ya da vasküler olay bildirilmiş

olduğundan kardiyovasküler risk faktörleri olan kardiyovasküler öykü ve eş zamanlı kardiyak aritmi yapma potansiyeli olan ilaçları kullananlarda daha yüksek risk oluşturduğu yönünde veriler vardır.

- 57 kardiyovasküler fatalite, 27'si diğer risk faktörleri, 13 olgu da domperidone ile ilişkili olması mantıksız gibi görünen nedenler olacak şekilde advers etki bildirilmiştir. Genel olarak bildirilen yan etkilerin %40'ı 60 yaş üzerindeki olgularda gerçekleşmiştir. Önemli sayıda olguda eş zamanlı ya da eş şüpheli birlikte kullanılan QTc uzaması yapabilen ilaç kullanımı, CYP3A4 inhibitörleri, potasyum kaybettiren diüretik kullanımı bildirilmiştir. İlaç-ilaç etkileşimi ile spontan raporlar gelmeye devam etmektedir.
- Epidemiyolojik çalışmaların çoğu kardiyak ölüm veya ventriküler aritmilerde artma olduğu yönünde bilgiler vermektedir. Bunların bir kısmı 60 yaş üzerinde ve günde 30 mg'ın üzerinde yüksek doz kullanan olgularda riskin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Crossover plasebo kontrollü 44 sağlıklı gönüllü ile yapılan çalışmada domperidone'nun 2 farklı dozu (10 mg 4x1 40 mg/24 saat ve 20 mg 4x1 80 mg/24 saat) ile moxifloxacin'in ilaç konsantrasyonları monitörize edilmiştir (11). OTc için 3 metot kullanılmıştır. Doz-QTc yanıtı ve maruziyete verilen yanıt klinik olarak ilişkili bulunmamıştır.

Çift kör crossover 24 sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir başka çalışmada farmakokinetik ve QTc çalışılmıştır (12). Çalışma 4 kola ayrılmış, domperidone 10 mg 4x1/gün, ketoconazole 200 mg 2x1/gün, domperidone-ketoconazole kombinasyonu, domperidone-plasebo kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Heriki ilacın da tek başlarına kullanıldıklarında QTc 470 ms daha uzun olmamıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında en fazla uzama kombinasyon halinde kullanıldıklarında 15.9 ms ile bulunmuştur [(95% CI, 12.47-19.33), $p < 0.001$]. QTc ketoconazole tek başına 9.24 ms [(5.85- 12.63) $p < 0.001$]; ve domperidone tek başına 4.2 ms [(0.77-7.63), $p = 0.017$] uzamaya yol açmıştır. Hasta grubunda çalışılmamış, sağlıklı kontrollerle yapılan bu çalışma verileri yorumlandığında her iki ilacın birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunması sonucuna varılmıştır.

Son dönem renal hastalığı olan hemodiyalize giren olgularda yeteri kadar literatür bilgisi olmadığından kişi bazında domperidone riski değerlendirilmelidir (13).

Özet olarak:

- Reçetelemeden önce klinisyen potansiyel risklerin farkında olmalı ve alternatif tedavileri de gözönünde bulundurmalıdır. Olası riskler başlangıçta genetik, yapısal ya da ilaca bağlı QTc uzamasının olması, hipokalemi ya da hiperkalemi gibi elektrolit imbalansı, birlikte alınan QTc uzaması yapabilen ilaçlar veya birlikte alınan cytochrome P4503A4 metabolizma inhibitörleridir. Eğer klinisyen kendini güvende hissetmiyorsa alternatif ilaçları düşünmelidir.
- QTc uzaması ve ani kardiyak ölüm multifaktöriyel olduğundan klinik olayların domperidone'a sekonder olduğunu söylemek güç olmaktadır. Potansiyel riskin doza bağımlı olduğu düşünülmektedir.
- Domperidone'nun yarar/risk oranı erişkinde adolesanda ve çocuklarda bulantı ve kusma semptomları için pozitif kalmıştır.
- Domperidone kullanımında kardiyak yan etkilerde minimal risk artışı vardır. Risk 60 yaş üstü hastalarda günde 30 mg'dan yüksek doz kullanımında ve QTc uzaması yapan

ilaçlar veya CYP3A4 inhibitörleriyle kullanımında artmaktadır.

- Domperidone etkili en düşük dozda ve olabilen en kısa sürede kullanılması uygundur. Maksimum kullanım süresi 1 haftayı geçmemelidir.
- Yeni önerilen doz:
 - Erişkinde ve adolesanda ≥ 35 kg: maksimum doz 30 mg olacak şekilde 10 mg 3x1
 - Çocuklarda ve adolesanda < 35 kg: her bir dozaj 0.25 mg/kg 3x1/günde maksimum doz 0.75 mg/kg
- Domperidone ciddi hepatik yetmezliği olanlarda, kardiyak iletim bozukluklarında, kalp yetmezliği olanlarda, QTc uzaması yapan ilaçlarla ve potent CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Bugün için domperidone bulantı, kusma olgularında diğer seçenekler başarısız kaldığında çaresizin seçeneğidir. Uygun dozda, uygun süre, uygun olgularda gerekli tedbirler alınarak kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2036–45.
2. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, et al. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000;102:1883–5.
3. Green LW, Ottoson JM, Garcia C, Hiatt RA. Diffusion theory and knowledge dissemination, utilization, and integration in public health. *Annu Rev Public Health* 2009;30:151–74.
4. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Domperidone Assessment Report. EMA/152501/2014.
5. Buffery PJ, Strother RM. Domperidone safety: a mini-review of the science of QTC prolongation and clinical implications of recent global regulatory recommendations. *N Z Med J*. 2015 Jun 12;128(1416):66-74.
6. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population based Case control study in the Netherlands. *Drug Saf*. 2010 Nov 1;33(11):1003-14.
7. Ortiz A, Cooper CJ, Alvarez A, Gomez Y, Sarosiek I, McCallum RW, Cardiovascular Safety Profile and Clinical Experience With High-Dose Domperidone Therapy for Nausea and Vomiting. *Am J Med Sci*. 2015 May; 349(5): 421–424.
8. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2010;19:881-8.
9. Personal Communication with the Director New Zealand Pharmacovigilance Centre. New Zealand Centre for Adverse Reactions Monitoring (16/06/2014)
10. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2010;19:881-8.
11. Biewenga J, Keung C, Solanki B, Natarajan J, Leitz G, Deleu S, Soons P. Absence of QTc Prolongation with Domperidone: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Thorough QT/QTc Study in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015 Jan;4(1):41-48.
12. Boyce MJ, Baisley KJ, Warrington SJ. Pharmacokinetic interaction between domperidone and ketoconazole leads to QTC prolongation in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:411-21
13. Makari J, Cameron K, Battistella M. Domperidone-Associated Sudden Cardiac Death in the General Population and Implications for Use in Patients Undergoing Hemodialysis: A Literature Review *Can J Hosp Pharm*. 2014;67(6):441-6