

Domperidon + CYP3A4-remmers (ex. clari/erytromycine)

M690

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Motilium	domperidon + ketoconazol	<p>zowel Cmax als AUC domperidon ong. 3x groter; verlenging QTc-interval gem. 9.8 ms over de observatieperiode, met veranderingen op individuele tijdstippen van 1.2 tot 17.5 ms;</p> <ul style="list-style-type: none"> - domperidon alleen QTc toename met 1.6 ms - ketoconazol alleen QTc toename met 3.8 ms; <p>Regime: domperidon 10 mg 4dd, ketoconazol 200 mg 2dd.</p> <p>Vermijd combinatie met ketoconazol/andere krachtige CYP3A4-remmers die het QTc-interval verlengen.</p>	2A
Boyce MJ. Br J Clin Pharmacol 2012;73:411-21.	domperidon + ketoconazol	<p>toename domperidon 3x door ketoconazol; AUC van 249.0 naar 878.1 ng/mlxh, Cmax van 23.48 naar 67.85 ng/ml; afname t1/2 van 8.99 naar 6.81 h.</p> <ul style="list-style-type: none"> - mannen: toename QTc-interval tov placebo bij domperidon alleen 4.20 ms ketoconazol alleen 9.24 ms domperidon+ketoconazol 15.90 ms - vrouwen: toename QTc-interval tov placebo n.s. (onverwacht!) <p>Wel positieve correlatie tussen QTc en spiegel bij zowel mannen als vrouwen: toename met 2 ms per 10 ng/ml stijging domperidonspiegel, en per 1µg/ml stijging ketoconazolspiegel.</p> <p>Regime: elk 7 dagen placebo, domperidon 10 mg 4dd, ketoconazol 200 mg 2dd, of domperidon + ketoconazol; washout 15 dagen; randomized, double-blind, crossover study met 14 mannen (QTc baseline 400 ms) en 10 vrouwen (QTc baseline 406 ms). ECG op dag 7, en serial ECGs op dag -1 en bij follow-up. Auteurs: negatief resultaat in vrouwen is onverwacht en niet te verklaren. Afname t1/2 is onverwacht bij toename AUC/Cmax, komt mogelijk door afname first-pass extractie en niet door verminderde klaring. Domperidon is mogelijk ook substraat voor P-gp.</p>	3A
Yoshizato T. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:1287-94.	domperidon + itraconazol	<p>domperidon vs domperidon + itraconazol: AUC_{0-∞} 166.2 vs 509.8 ng•h/mL (3.17x) Cmax 38.5 vs 105.5 ng/mL (2.7x) t1/2 5.4 vs 5.6 h (1.01x, n.s.)</p> <p>Regime: itraconazol 200 mg/dag of placebo gedurende 5 dagen, en domperidon 20 mg 1-malig op dag 5; double blind, randomized, cross-over; 15 vrijwilligers.</p> <p>Geen significant effect op CNS-effecten domperidon op stemming, electroencefalografie en prolactine-verhogend effect.</p> <p>Auteurs: mogelijk verminderd first pass eliminatie door remming CYP3A en/of MDR1.</p>	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Motilium	domperidon	bijwerkingen, incidentie 'Niet bekend' : ventrikularitmie, plotse hartdood, verlenging van het QTc-interval.
Medicines Control Council. S Afr Med J. 2006;96:596.	domperidon + ketoconazol	officiële waarschuwing van Medicines Control Council South Africa: toename domperidon Cmax (3x) en AUC (10x) bij combinatie met ketoconazol. Gebaseerd op een Dear Health Care Professional Letter van Janssen-Cilag (niet in bezit GIC).
SPC Nizoral	domperidon + ketoconazol	combinatie met domperidon gecontraïndiceerd.
SPC Trisporal, VFend	domperidon + azolen	combinatie met CYP3A4-substraten die mogelijk het QT-interval kunnen verlengen is gecontraïndiceerd; domperidon niet met name genoemd.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 11-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

WFG 25-6-13: blijft actie Nee. De waargenomen QT-verlenging komt door additie van de afzonderlijke stoffen, niet synergistisch en kleine orde van grootte. De stijging van domperidon is niet te relateren aan QTc-verlenging. TdP bereik je met een forse overdosering domperidon. Domperidon staat waarschijnlijk op de Arizonalijst vanwege de problemen die destijds zijn gezien met de intraveneuze toedieningsvorm.

Stockley: evidence is limited. Fabrikanten waarschuwen, dit lijkt erg voorzichtig. De toename in QTc-interval door verhoogd domperidon is waarschijnlijk niet klinisch relevant, maar mogelijk wel bij combinatie met ketoconazol of erytromycine omdat die zelf ook al het QTc-interval verhogen.

Hansten: geen domperidon in index.

PubMed juni 2013 levert verder niets op.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	11 april 2019