

Consensus sur l'utilisation du Dompéridone pour soutenir la lactation

Le 11 mai 2012

Auteurs : Daniel Flanders, Aviva Lowe, Michael Kramer, Orlando da Silva, Carole Dobrich, Marsha Campbell-Yeo, Edith Kernerman, Jack Newman

Endossé par :

Dr Yoel Abels, MD MSc CCFP FCFP. Département de médecine familiale et communautaire, Université de Toronto. Directeur médical, Forest Hill Family Health Centre. Toronto, ON.

Dre Elizabeth Asztalos, MD MSc FRCPC. Directrice, Programme de suivi néonatal, Division de Néonatalogie, Université de Toronto. Directrice, The Centre for Mother, Infant, and Child Research, Sunnybrook Research Institute, Sunnybrook Health Sciences Centre. Chercheure EMPOWER. Toronto, ON.

Marsha Campbell Yeo, PhD NNP-BC. Programme mère-enfant , IWK Health Centre. Chercheure EMPOWER. Halifax, NS.

Lenore Goldfarb, PhD CCC IBCLC. Centre de médecine familiale Herzl - Clinique d'allaitement Goldfarb, Hôpital Général Juif. Montréal, QC.

Dr Michael Kramer, MD. Professeur, Départements de Pédiatrie, et d'épidémiologie, Biostatistiques et Santé du travail. Université McGill, Faculté de médecine, Montréal, QC.

Dr Orlando da Silva, MD MSc FRCPC. Professeur-associé, Département de pédiatrie, Division de médecine néonatale-périnatale. Children's Hospital, London Health Sciences Centre. London, ON.

Dre Hilary de Veber, MD FRCPC. Newman Breastfeeding Clinic, Toronto, ON.

Carole Dobrich, RN IBCLC. Centre de médecine familiale Herzl – Clinique d'allaitement Goldfarb, Hôpital Général Juif. Montréal, QC.

Dr Daniel Flanders, MD FRCPC. Conférencier, Département de pédiatrie, Université de Toronto, Faculté de Médecine. Newman Breastfeeding Clinic. Toronto, ON.

Edith Kernerman, IBCLC. Co-Directrice, Newman Breastfeeding Clinic. Toronto, ON.

Lynda Kirby, IBCLC. Better Breastfeeding Clinic, Toronto, ON.

Dre Cathryn Kuzyk, MD. Foothills Breastfeeding Clinic. Calgary, AB.

Dr Aviva Lowe, MD FRCPC. Newman Breastfeeding Clinic. Toronto, ON.

Dr Howard Mitnick, MDCM. Conférencier facultaire, Département de médecine familiale, Université McGill. Centre de médecine familiale Herzl - Clinique d'allaitement Goldfarb, Hôpital Général Juif. Montréal, QC.

Dr Jack Newman, MD FRCPC. Assistant-professeur, Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Toronto. Co-Directeur, Newman Breastfeeding Clinic. Toronto, ON.

Dr Graham Pratt, MD. Centre de médecine familiale Herzl - Clinique d'allaitement Goldfarb, Hôpital Général Juif. Montréal, QC.

Dr Leah Roth, MD FRCPC. Better Breastfeeding Clinic. Toronto, ON.

Dr Mary-Jo Woolgar, MD CCFP IBCLC FCFP. Foothills Breastfeeding Clinic. Calgary, AB.

Dre Anjana Srinivasan, MDCM CCFP IBCLC. Conférencier facultaire, Département de médecine familiale, Université McGill . Co-directrice médicale, Centre de médecine familiale Herzl - Clinique d'allaitement Goldfarb, Hôpital Général Juif. Montréal, QC.

Dre Meira Stern, MD. Co-directrice médicale, Centre de médecine familiale Herzl - Clinique d'allaitement Goldfarb, Hôpital Général Juif. Montréal, QC.

Dr Eitan Weinberg, MD FRCPC. Newman Breastfeeding Clinic. Toronto, ON.

Dr Jean Zigby, MD. Centre de médecine familiale Herzl - Clinique d'allaitement Goldfarb, Hôpital Général Juif. Montréal, QC.

Dre Isabel Larocque, MD MA. Unité de médecine de famille Jardins-Roussillon. Châteauguay, QC.

Introduction

Le Dompéridone est un antagoniste de la dopamine périphérique utilisé pour traiter le reflux gastro-oesophagien et les troubles de la motilité gastro-intestinale. Il est également utilisé pour prévenir les effets secondaires associés au traitement de la maladie de Parkinson. Il est utilisé depuis le milieu des années 1980, tant chez les adultes que chez les enfants.

Le Dompéridone augmente aussi les niveaux de prolactine sanguins et a été utilisé avec succès pour augmenter la production de lait chez les femmes dont la production était insuffisante. Cet effet est dû au blocage des récepteurs de dopamine D2 et D3 dans la glande pituitaire. De ce fait, la prolactine, dont la libération était bloquée par la dopamine, est sécrétée par l'hypophyse antérieure et stimule les lactocytes des glandes mammaires.

Il est possible que, dans certaines conditions, le Dompéridone puisse allonger l'intervalle QT sur l'ECG et ainsi augmenter les risques de torsade de pointe ou d'autres arythmies potentiellement fatales. En fait, il existe de nombreux médicaments pouvant affecter l'intervalle QT sans nécessairement pour autant augmenter le risque d'arythmies fatales. Cette liste comprend, entre autres, le salbutamol, l'amitryptiline (et autres antidépresseurs tricycliques), le ciprofloxacine (et les autres fluoroquinolone), le citalopram (et les autres ISRS), la clarithromycine (et les autres macrolides), le diphenhydramine et de multiples autres médicaments dont l'usage est approuvé au Canada.

Présentement, nous avons peu de données sur ce que devraient être les contre-indications à l'utilisation du Dompéridone comme galactagogue. Cependant, jusqu'à ce que de nouvelles études soient publiées,

il est recommandé d'éviter de prescrire du Dompéridone à toute mère avec une histoire suspectée ou avérée d'arythmie cardiaque (tachyarythmie, allongement du QT), sous médication anti-arythmique, présentant une maladie chronique ou débilitante, une fonction hépatique anormale ou de sérieuses anomalies gastriques. La prudence est aussi de mise chez les mères prenant de façon concomitante une médication ayant un effet dopaminergique ou antidopaminergique ou qui augmente l'intervalle QT.

Le Dompéridone a été identifié comme cause d'arythmie lorsque donné de façon intraveineuse en doses beaucoup plus élevées que ce qui est donné oralement. Un avis à ce sujet a été publié par la Federal Drug Administration aux États-Unis en 2004. Notons que la majorité des patients auxquels fait référence cet avis présentaient de sérieuses comorbidités, étaient sous chimiothérapie, et/ou étaient sévèrement hypokaliémiques. Pourtant, et malgré de forts arguments en défaveur d'une telle décision, le Dompéridone a été retiré du marché américain. En septembre 2011, la FDA a accordé le statut de médicament orphelin au Dompéridone pour le traitement de l'hypoprolactinémie chez les femmes qui allaitent, ce qui pourrait être le premier pas vers la réapprobation du Dompéridone spécifiquement pour soutenir la lactation.

La plupart des études portaient sur des doses de Dompéridone variant de 30 à 60 mg par jour. Les effets secondaires les plus souvent rapportés étaient alors la sécheresse de la bouche, une éruption cutanée transitoire ou un prurit, des céphalées, une soif augmentée, des crampes abdominales, de la diarrhée, de la somnolence et de la nervosité.

En mars 2012, Santé Canada a endossé un avis publié par Teva Canada Limited qui indiquait que les professionnels de la santé devaient être prudents lorsqu'ils prescrivait du Dompéridone à des doses supérieures à 30 mg par jour. L'avis est basé sur le risque théorique que des doses orales supérieures à 30 mg pourraient causer une arythmie ventriculaire et un arrêt cardiaque. Tel qu'il est décrit dans la section Critique ci-dessous, ce risque, spécialement chez les jeunes femmes qui allaitent, n'est pas appuyé par la littérature scientifique. Notre préoccupation principale est que cet avis fasse en sorte que de nombreux médecins cessent de prescrire du Dompéridone à des femmes qui nécessitent ce médicament afin d'allaiter leur enfant, ce qui aurait pour effet que de nombreux bébés qui auraient autrement été allaités ne le seront plus. Les conséquences négatives de ne pas allaiter (ce qui implique l'introduction d'une alimentation artificielle) comporte des risques sérieux de morbidité et de mortalité pour lesquels il existe des preuves scientifiques solides, prolifiques et qui en sont pas remises en question.

La plupart des études sur le Dompéridone chez les femmes qui allaitent font état d'une dose de départ de 30 mg par jour. Aucune étude ne s'est intéressée à l'innocuité ni à l'efficacité de la posologie maximale. Parmi les spécialistes en allaitement au Canada, le Dompéridone est prescrit à des doses allant de 30 à 90 mg par jour jusqu'à un maximum de 80 à 160 mg par jour. Les auteurs de ce consensus ont traité collectivement des milliers de mères sans qu'aucun décès attribuable à une arythmie ventriculaire ne soit déploré. En fait, le Programme de vigilance de Santé Canada confirme qu'entre 1965 et 2011, aucune mort cardiaque n'a été rapportée chez des femmes prenant du Dompéridone.

Critique

En mars 2012, Santé Canada a endossé un avis sur l'utilisation du Dompéridone qui était basé sur deux études : l'une menée aux Pays-Bas et l'autre en Saskatchewan. Ces recherches étaient faites sur des populations très différentes des femmes utilisant le Dompéridone pour la lactation et ne sont donc pas généralisables à la population allaitante. La moyenne d'âge des sujets était de 72,5 ans dans une étude

et de 79,4 ans dans l'autre. De plus, de nombreux patients avaient des antécédents médicaux tels que l'hypertension, la maladie coronarienne athérosclérotique et l'insuffisance cardiaque congestive.

Les données permettaient cependant de dégager des tendances qui, lorsqu'elles sont extrapolées à des populations jeunes et en santé comme celle des femmes qui allaitent, sont tout à fait rassurantes. Dans une étude, les auteurs concluent que le risque cardiaque de prendre du Dompéridone est beaucoup plus bas chez les gens jeunes que chez les gens âgés. En fait, le risque rapporté chez les jeunes patients était presque le même que celui dû au hasard (rapport de cotes (OR) de 1,1 chez les patients de moins de 60 ans comparé à 1,64 chez ceux de plus de 60 ans). Cette recherche spécifie aussi que le risque des femmes est significativement plus faible que celui des hommes (rapport de cotes de 1,25 chez les femmes comparé à 2,23 chez les hommes).

L'avertissement concernant l'utilisation du Dompéridone à des doses supérieures à 30 mg/jour était basé sur une seule étude, car l'autre étude ne donnait aucune information à propos des doses prises par les patients. Dans la recherche tenant compte des doses de Dompéridone, sur les 1304 décès durant l'étude, seulement 10 patients prenaient du Dompéridone au moment de leur décès. Parmi ces derniers, seulement 4 prenaient plus de 30 mg par jour de Dompéridone. Par conséquent, cet avertissement de Santé Canada est basé sur des données compilées sur un total de 4 patients. D'ailleurs, les auteurs ne mettaient pas spécifiquement en garde les médecins contre la prescription de Dompéridone à doses élevées, mais recommandaient plutôt d'éviter de prescrire du Dompéridone aux patients à risque élevé d'arrêt cardiaque subit. Dans ce contexte, et sachant que 30 mg ne serait pas suffisant pour un nombre significatif de mères qui allaitent, il est extrêmement difficile de prendre la décision de diminuer drastiquement les doses prescrites alors que les données se basent sur un si petit nombre de cas issus d'une population qui ne ressemble pas à celle pour laquelle nous prescrivons du Dompéridone.

Le Dompéridone est généralement prescrit pour traiter des problèmes gastro-intestinaux, comme le reflux gastro-oesophagien. Certains symptômes cardiaques peuvent imiter les symptômes gastro-intestinaux. Il est donc possible que certains patients prenaient du Dompéridone pour ce qui était en fait des problèmes cardiaques. Bien que les auteurs tentent de tenir compte de ce possible biais, il est difficile de démêler les symptômes communs aux problèmes cardiaques et digestifs. De plus, le Dompéridone étant disponible sans prescription dans plusieurs pays européens, il est possible que le nombre de sujets prenant du Dompéridone soit plus élevé que ce qui est déclaré, car l'étude tient compte seulement des médicaments pris sur ordonnance. Ce fait important a pu biaiser les résultats. Enfin, cette étude comporte d'autres faiblesses, car certaines informations importantes ne sont pas colligées, comme le tabagisme et les médicaments pris en vente libre, ce qui a pu affecter les résultats.

En résumé, les femmes prenant du Dompéridone pour la lactation n'appartiennent pas à la même population que les patients ayant participé aux études sur lesquelles se base l'avertissement endossé par Santé Canada. En outre, étant donné que cet avertissement à propos des doses élevées se base sur une seule étude dans laquelle un si petit nombre de patients prenaient plus de 30 mg par jour, la réaction de Santé Canada paraît démesurée. Finalement, en tenant compte des faiblesses des études, les preuves que le Dompéridone cause des arythmies ventriculaires ne sont pas convaincantes.

Recherches futures

Plusieurs études sont présentement en cours au Canada afin de déterminer l'efficacité et l'innocuité du Dompéridone lorsqu'il est prescrit comme galactagogue.

À Montréal, la Clinique d'allaitement Goldfarb du Centre de médecine familiale Herzl a débuté une révision rétrospective des dossiers de 400 patientes à qui on avait prescrit du Dompéridone à des doses variant entre 80 mg et 120 mg par jour. L'étude se concentrera spécifiquement sur l'incidence et la sévérité des effets secondaires et des événements indésirables présumément causés par le Dompéridone. La taille de l'échantillon ne permettra cependant pas de détecter un risque accru de risque de torsade de pointe ou d'une autre arythmie ventriculaire.

Cette année, EMPOWER (une étude prospective, randomisée, à double insu et contre placebo) a débuté. Cet essai s'intéressera à déterminer l'efficacité et l'innocuité du Dompéridone (30 mg par jour) prescrit spécifiquement pour soutenir la lactation chez 560 mères de bébés hospitalisés dans une unité de soins intensifs néonataux. Au cours de l'étude, tous les événements indésirables seront rapportés directement à Santé Canada. De plus, les mères et les bébés seront soumis à un ECG pré-traitement et post-traitement pour caractériser toute perturbation du rythme pouvant être causée par le Dompéridone. Les mères seront aussi évaluées pour des symptômes d'arythmie. Si ce devait être le cas, un ECG serait répété immédiatement et les résultats de l'ECG seraient mentionnés dans l'étude. Nous espérons que l'étude EMPOWER fournira des données probantes en ce qui concerne l'innocuité du Dompéridone pour la mère et l'enfant lorsqu'il est prescrit comme galactagogue pour les mères de bébés prématurés hospitalisés dans une unité de soins intensifs néonataux. Cependant, une fois encore, la taille de l'échantillon sera insuffisante pour détecter une augmentation du risque de torsade de pointe.

De nombreuses lacunes demeurent dans nos connaissances et notre compréhension des effets du Dompéridone chez les femmes qui allaitent. Par conséquent, ce groupe d'experts encourage vivement la recherche sur le Dompéridone chez les femmes allaitantes, et particulièrement une étude randomisée qui s'intéresserait à l'efficacité du Dompéridone à faibles doses par rapport au Dompéridone à hautes doses en ce qui concerne le succès de l'allaitement. Cette étude permettrait de trancher s'il y a un réel besoin ou non d'augmenter le Dompéridone lorsque la dose de 30 mg/jour est inefficace. Pour s'assurer de l'innocuité et vérifier les risques rares d'arythmie ventriculaire, nous recommandons l'étude d'une vaste base de données (comme le General Practice Research Database du Royaume-Uni) qui comprend un grand nombre de femmes allaitantes en bonne santé. Une base de données de cette ampleur permettrait d'atteindre une puissance suffisante pour étudier un risque ayant une faible prévalence tel le risque de torsade de pointe.

Conclusion

Le Dompéridone est utilisé depuis une trentaine d'années pour aider les femmes qui allaitent et leur bébé. Notons que Santé Canada n'a reçu à ce jour aucune déclaration de décès par cause cardiaque chez les femmes prenant du Dompéridone. De plus, l'avertissement endossé par Santé Canada et les études auxquelles il réfère ne traitent pas spécifiquement des femmes qui allaitent. Dans ce contexte, ce groupe d'experts s'entend clairement sur le consensus suivant : l'avertissement ne présente pas d'arguments valides pouvant justifier de modifier des pratiques bien établies chez les médecins pratiquant auprès de femmes qui allaitent à travers le Canada.

Ce groupe d'experts est d'avis que le Dompéridone, lorsqu'il est prescrit de façon appropriée, améliore la production de lait. Cependant, nous reconnaissons que cet énoncé se base principalement sur un avis d'expert. C'est la raison pour laquelle nous encourageons la recherche future sur le Dompéridone comme galactagogue.

Jusqu'à ce que d'autres données provenant de nouvelles études soient disponibles, les médecins devraient considérer les recommandations suivantes lorsqu'ils prescrivent du Dompéridone à une femme qui allaite :

1. Avant d'envisager de prescrire du Dompéridone, s'assurer qu'il y a un problème qui persiste malgré des stratégies non pharmacologiques, dont une évaluation par une consultante en allaitement;
2. Questionner la mère sur ses comorbidités (dont des antécédents personnels ou familiaux d'arythmie), l'utilisation de médicaments allongeant le QT et les médicaments qui peuvent modifier le métabolisme du Dompéridone;
3. Discuter des risques et des bénéfices de l'utilisation du Dompéridone afin de s'assurer que la patiente prend une décision éclairée;
4. Prescrire le Dompéridone à la plus petite dose efficace et l'augmenter au besoin selon la réponse de la mère ou du bébé;
5. Lorsqu'une mère prend du Dompéridone, faire un suivi régulier pour vérifier l'efficacité, les effets secondaires et les événements indésirables.

En conclusion, les risques pour la santé d'une mère et d'un bébé associés au non-allaitement sont significatifs, bien décrits dans la littérature médicale et soutenus par des études d'une grande qualité scientifique. Le risque d'un improbable décès associé au Dompéridone est théorique et n'est pas aussi bien supporté par la littérature dans le cas des patientes qui allaitent. Après avoir pesé les risques médicaux et les bénéfices pour les mères et les bébés, ce groupe d'experts croit que l'avertissement de Santé Canada devrait être interprété avec précautions lorsqu'il s'agit de mères allaitantes, car les bénéfices que l'allaitement confère à la mère et au bébé dépassent largement les risques théoriques associés à l'utilisation du Dompéridone.

References

1. da Silva O, Knoppert D, Angelini M, Forret P. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2001;164(1):17-21
2. Rossi M, Giorgi G. Domperidone and long QT syndrome. *Curr Drug Saf.* 2010 Jul 2;5(3):257-62.
3. Keady S. Update on drugs for gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2007 Aug;92(4):ep114-8.
4. Hale T. Pharmacology Review: Drug Therapy and Breastfeeding: Pharmacokinetics, Risk Factors, and Effects on Milk Production. *Neoreviews* 2004. April; 5(4): e164-e172.
5. Yee Guan Yap, A John Camm. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Education in Heart.* *Heart* 2003;89:1363-1372 doi:10.1136/heart.89.11.1363
6. Roussak JB, Carey P, Parry H. Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984;289:1579.
7. FDA Talk Paper: FDA Warns Against Women Using Unapproved Drug, Domperidone, to Increase Milk Production. 2004 June 07 <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm173886.htm>>

- 8.da Silva O, Knoppert D. Domperidone for lactating women. *CMAJ* 2004; 171 (7), 725-726.
- 9.Gabay MP. Galactogogues: medications that induce lactation. *J Hum Lact.* 2002 Aug;18(3):274-9.
- 10.Mathivanan M. Health Canada Endorsed Important Safety Information on Domperidone Maleate. 2012 Mar 2 <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/domperidone_hpc-cps-eng.pdf>
- 11.Alm B, Weenergren G, Norvenius SG, et al. Breastfeeding and the sudden infant death syndrome in Scandinavia 1992-95. *Arch Dis Child* 2002;86:400-2
- 12.Bachrach VRG, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:237-243
- 13.Bernier MO, Plu-Bureau G, Bossard N, et al. Breastfeeding and breast cancer: a metanalysis of published studies. *Hum Reprod Update* 2000;6:374-86
- 14.Bloch AM, Mimouni D, Minouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of protective studies. *Acta Paediatr* 2002;91:275-9
- 15.Chen A, Rogan WJ. Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States. *Pediatrics* 2004;113:e435-e435
- 16.Cunningham AS, Jelliffe DB, Jelliffe EFP. Breastfeeding and health in the 1980's: a global epidemiologic review. *J Pediatr* 1991;118:659-66
- 17.Davis MK, Savitz DA, Graubard BI. Infant feeding and childhood cancer. *Lancet* 1988;2:365-8
- 18.Fewtrell MS. The long-term benefits of having been breastfed. *Current Paediatrics* 2004;14:97-103
- 19.Freudenheim JL, Marshall JR, Graham S, Laughlin R, Vena JE, Bandera E, et al. Exposure to breastmilk in infancy and the risk of breast cancer. *Epidemiology* 1994;5:324-31
- 20.Gdlavevich M, Minouni D, Minouni M. Breastfeeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139:261-6
- 21.Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1342-52
- 22.Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, et al. Promotion of breastfeeding intervention trial. *JAMA* 2001;285:413-20
- 23.Kramer MS. Do breastfeeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *J Pediatr* 1981;98:883-7
- 24.Lanting CI, Fidler V, Huisman M, Touwen BCL, Boersma ER. Neurological differences between 9 year old children fed breastmilk or formula milk as babies. *Lancet* 1994;344:1319-22
- 25.Lawlor DA, Riddoch CJ, Page AS, et al. Infant feeding and components of the metabolic syndrome: findings from the European youth heart study. *Arch Dis Child* 2005;90:582-8

- 26.Oddy WH. Breastfeeding protects against illness and infection in infants and children: a review of the evidence. *Breastfeeding Review* 2001;9(2):11-18
- 27.Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Osmond C, et al. Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure and obesity. *Arch Dis Child* 2000;82:248-52
- 28.Rey J. Breastfeeding and cognitive development. *Acta Paed Supp* 2003;442:11-18
- 29.Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga, Z. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2004;20:150-7
- 30.Scariati PD, Grummer-Strawn LM, Fein SB. A longitudinal analysis of infant morbidity and the extent of breastfeeding in the United States. *Pediatrics* 1997;99:e5
- 31.Stuebe A, Rich-Edwards JW, Willett WC, et al. Duration of Lactation and Incidence of Diabetes type 2. *JAMA* 2005;294:2601-10
- 32.Viennemann MM, Does breastfeeding reduce the risk of sudden infant death syndrome? *Pediatrics* 2009;123(3):e406-e410
- 33.Walker M. A fresh look at the risks of artificial feeding. *J Hum Lact* 1993;9:97-107
- 34.Zhang M, Xie X, Lee AH, Binns CW. Prolonged lactation reduces ovarian cancer risk in Chinese women. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:499-502
- 35.Written Correspondence with Health Canada. April 2012.
- 36.van Noord C et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*. 2010 Nov 1; 33(11): 1003-1014.
- 37.Johannes CB et al. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Sep; 19(9): 881-888.