

## STAND VAN ZAKEN

## Domperidon ter bevordering van de lactatie

Nanda van Paassen, Ada M. van der Starre, Lidwien M. Hanff, Sing-Chien Yap, Teddy Roorda Wierenga en Marijn J. Vermeulen

**Moedermelk is de beste voeding voor alle pasgeborenen, in het bijzonder voor premature pasgeborenen.**

**Als de moeder onvoldoende melk produceert, dient allereerst de techniek van borstvoeding of het afkolven van de moedermelk geoptimaliseerd te worden, bij voorkeur onder begeleiding van een lactatiekundige. Als dit onvoldoende resultaat heeft kan het gebruik van domperidon ter bevordering van de moedermelkproductie overwogen worden.**

**Het risico op bijwerkingen bij het kind is verwaarloosbaar en het risico op ritmestoornissen als gevolg van QTc-verlenging bij de moeder is gering zolang domperidon voorgeschreven wordt in lage dosering (10 mg 3 dd).**

**Bij afwezigheid van risicofactoren voor QTc-verlenging hoeft bij de moeder geen ecg verricht te worden en kan de huisarts domperidon veilig voorschrijven.**

**Het effect van de behandeling met domperidon dient na 2 weken geëvalueerd te worden. Bij langdurige behandeling of een hogere dosering wordt geadviseerd om een ecg te verrichten ter uitsluiting van QTc-verlenging.**

Een 28-jarige vrouw beviel bij een zwangerschapsduur van 24 1/7 weken van een zoon. Zij startte meteen met kolven, met een frequentie van 7-8 keer per dag. Ondanks regelmatig kolven met de juiste apparatuur lukt het niet om meer dan 200 ml moedermelk per dag af te kolven. Intensiveren van het kolfbeleid en aanvullende adviezen van de lactatiekundige hadden geen effect. Daarop begon zij met domperidon 10 mg 3 dd, waarna de productie steeg tot 600 ml moedermelk per dag. Zij slikte domperidon gedurende de gehele borstvoedingsperiode van 6 maanden.

**B**orstvoeding is zonder twijfel de beste voeding voor pasgeborenen, met voordelen op de korte en lange termijn voor moeder en kind.<sup>1</sup> In Nederland begint 80% van de Nederlandse moeders dan ook met het geven van borstvoeding na de geboorte. We zien de laatste jaren een licht stijgende trend in de duur van de borstvoedingsperiode, waarbij circa de helft van de moeders na 6 maanden nog borstvoeding geeft.<sup>2</sup>

Er zijn echter situaties waarin het geven van borstvoeding belemmerd wordt. Dit zien we bij uitstek bij scheiding van moeder en kind tijdens een ziekenhuisopname en als het kind nog niet in staat is aan de borst te drinken.<sup>3</sup> Het advies is dan om moedermelk af te kolven en die vervolgens, via fles of maagsonde, aan het kind te geven. Meestal is de hoeveelheid gekolfde moedermelk voldoende om aan de behoefte van het kind te voldoen.

Erasmus MC, Rotterdam.

Sophia kinderziekenhuis, afd. Intensive Care Neonatologie:

dr. N. van Paassen, kinderarts; dr. M.J. Vermeulen,

kinderarts-neonatoloog.

Afd. Ziekenhuisapotheek: dr. L.M. Hanff, ziekenhuisapotheker.

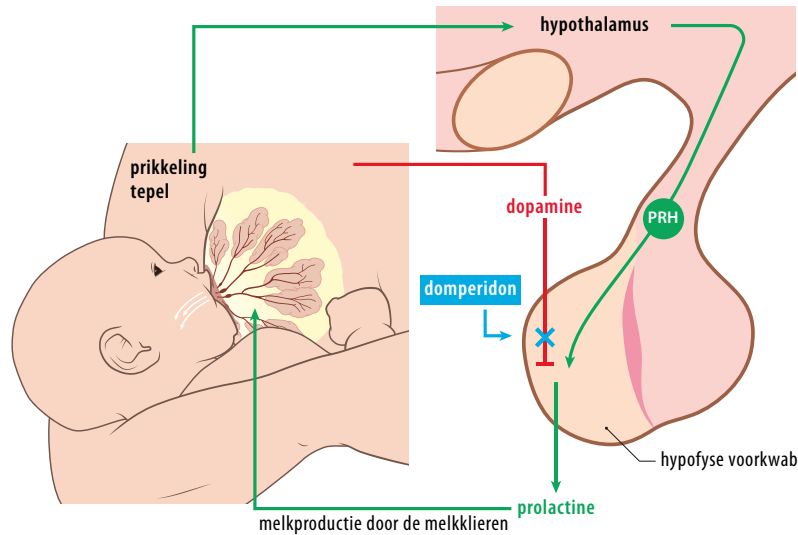
Afd. Cardiologie: dr. S.C. Yap, cardioloog-elektrofysioloog.

Afd. Verloskunde: T. Roorda Wierenga, lactatiekundige IBCLC (tevens Sophia kinderziekenhuis).

Praktijk A.M. van der Starre, Spijkenisse.

Drs. A.M. van der Starre, huisarts.

Contactpersoon: dr. N. van Paassen (n.vanpaassen@erasmusmc.nl).



**FIGUUR 1** Fysiologie van de stimulatie van de melkproductie en werkingsmechanisme van domperidone. Prikkeling van de tepel leidt tot afgifte van prolactine-releasing hormoon (PRH) in de hypothalamus, dat de hypofysevoorkwab aanzet tot productie van prolactine. Dopamine remt de PRH-afgifte uit de hypothalamus via dopamine-D2-receptoren. Domperidone blokkeert deze dopaminereceptoren, wat resulteert in een toename van de prolactineafgifte en de melkproductie.

Hiervoor is wel goede ondersteuning nodig, met aandacht voor techniek, frequentie en leefstijlfactoren. Het doel is uiteindelijk deze kinderen zelf aan de borst te laten drinken zodra zij daartoe in staat zijn. Als er desondanks onvoldoende moedermelkproductie is, zal te allen tijde eerst consultatie van een lactatiekundige aangeraden worden. Het werk van de lactatiekundige

De meeste instellingen voor moeder- en kindzorg (ziekenhuizen, kraamzorginstellingen en centra voor jeugd en gezin) hebben een eigen lactatiekundige in dienst bij wie advies gevraagd kan worden. Lactatiekundigen gaan veelal op huisbezoek bij het gezin, zodat moeder en kind niet zelf hoeven te reizen. Ouders en zorgverleners kunnen op de website van de Nederlandse Vereniging van Lactatiekundigen ([www.nvlborstvoeding.nl](http://www.nvlborstvoeding.nl)) zoeken naar de dichtstbijzijnde lactatiekundige. Lactatiekundige zorg wordt vergoed uit de aanvullende pakketten van de meeste zorgverzekeringen.

In de uitzonderlijke gevallen waarin melkproductie onvoldoende op gang komt of op gang blijft, kan medicamenteuze ondersteuning van de melkproductie geïndiceerd zijn. In de praktijk blijkt dat vooral voor te komen bij moeders van ernstig te vroeg geboren kinderen. Zij hebben minder fysiek contact met hun kind, meer stress, en hebben vaker onderliggende morbiditeit en medicatie. Juist bij deze prematuren is het belang van moedermelk in medisch opzicht extra groot. Moedermelk heeft bij premature pasgeborenen namelijk een bewezen preventief effect op ernstige infecties, necrotiserende enteroco-

litis en een associatie met een betere neurocognitieve ontwikkeling.<sup>4-6</sup>

Lactatiekundigen blijken goed in staat de indicatie voor medicamenteuze ondersteuning te stellen en worden hierin ondersteund door internationale borstvoedingsorganisaties.<sup>7</sup> Moeders richten zich vervolgens voor een medicatievoorschrift tot hun huisarts. Huisartsen geven echter regelmatig aan dat zij over onvoldoende informatie of richtlijnen beschikken om goede afwegingen te kunnen maken over de indicatie en eventuele contra-indicaties van domperidone. Hierbij speelt waarschijnlijk mee dat wanneer domperidone voor de stimulatie van de lactatie wordt voorgeschreven, dit off-label moet gebeuren; bovendien kunnen huisartsen terughoudend zijn uit angst voor de mogelijke bijwerkingen van dit middel.

In dit artikel geven wij een onderbouwing voor het voorschrijven van domperidone voor stimulatie van moedermelkproductie. Wij hopen dat huisartsen met deze informatie de behandeling met domperidone voortaan op een veilige manier zullen ondersteunen. Voor dit artikel gebruikten wij informatiebronnen die veelal niet via Pubmed beschikbaar zijn, zoals het tijdschrift *Praktische Pediatrie*, NHG-standaarden, Teratologie Informatie Service (TIS), het *Farmacotherapeutisch Kompas* en het *Pharmaceutisch Weekblad*. Daarnaast zochten wij in PubMed naar bruikbare literatuur met de zoektermen 'premature infants', 'breastfeeding', 'breast pumping', 'inadequate milk supply', 'lactation failure', 'galactagogue', 'domperidone' en '(cardiac) side effects'.

## EFFECT DOMPERIDON OP LACTATIE

Domperidon is een sterke dopamine-D<sub>2</sub>-receptorantagonist met een prokinetische werking. Het werd oorspronkelijk ontwikkeld als anti-emeticum en is in Nederland als zodanig geregistreerd voor kinderen en volwassenen. Blokkade van de remmende D<sub>2</sub>-receptoren in de hypofyse stimuleert de afgifte van prolactine en daarmee de productie van moedermelk in de melkklieren (figuur 1). Van deze bijwerking wordt met succes gebruikgemaakt bij de medicamenteuze stimulatie van borstvoeding, de zogenoemde zogstimulerende of galactagoge werking.

Domperidon stimuleerde de melkproductie binnen 48 h na het begin van de medicatie via een verhoging van de prolactineconcentratie, zo bleek uit 3 gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studies.<sup>8-10</sup> Bij 20 lacterende vrouwen die domperidon gebruikten (10 tot maximaal 20 mg 3 dd) waren de prolactinewaarden bij aanvang van de studie vergelijkbaar met die van lacterende vrouwen die placebo ontvingen.<sup>11</sup> De prolactineconcentratie op dag 5-10 na het starten met domperidon was in alle studies statistisch significant hoger dan in de placebogroep. In de diverse studies werd een uiteenlopende behandelduur aangehouden, maar steeds werd een significante toename van de moedermelkproductie gezien. In de studie waarin de vrouwen 7 dagen waren behandeld werd in de placebogroep een toename van 8 ml/dag gezien en in de domperidongroep een toename van 50 ml/dag.<sup>8</sup> Bij een behandelduur van 10 dagen in een andere studie was dit 63 ml/dag in de placebogroep versus 326 ml/dag in de domperidongroep en bij 14 dagen respectievelijk 33 ml/dag versus 196 ml/dag.<sup>9,12,13</sup>

Gebruik van domperidon als 'borstvoedingskuur' werd daarom eerder bepleit in het tijdschrift *Praktische Pediatrie* en door de Teratologie Informatie Service (TIS), onderdeel van het Nederlandse Bijwerkingencentrum Lareb.<sup>14,15</sup>

## POTENTIËLE BIJWERKINGEN DOMPERIDON

### BIJWERKINGEN BIJ DIRECTE TOEDIENING AAN HET KIND

Jarenlang werd domperidon op grote schaal voorgeschreven als prokineticum bij zuigelingen met ernstige gastrooesofageale refluxklachten. Domperidon vertoont een hoge mate van eiwitbinding (> 90%), heeft een hoog molecuulgewicht en passeert de bloed-hersenbarrière in geringe mate. In het *Farmacotherapeutisch Kompas* wordt nu voorzichtigheid bepleit bij directe toediening van domperidon aan kinderen jonger dan een jaar. Bij prematuren en neonaten zijn de metabole functies en de bloed-hersenbarrière niet volledig ontwikkeld, wat het risico op neurologische en centrale bijwerkingen zou kunnen verhogen. Dit betreft extrapiramidale stoornissen, convulsies, agitatie en zenuwachtigheid.

### BIJWERKINGEN BIJ BLOOTSTELLING ZUIGELING VIA DE MOEDERMELK

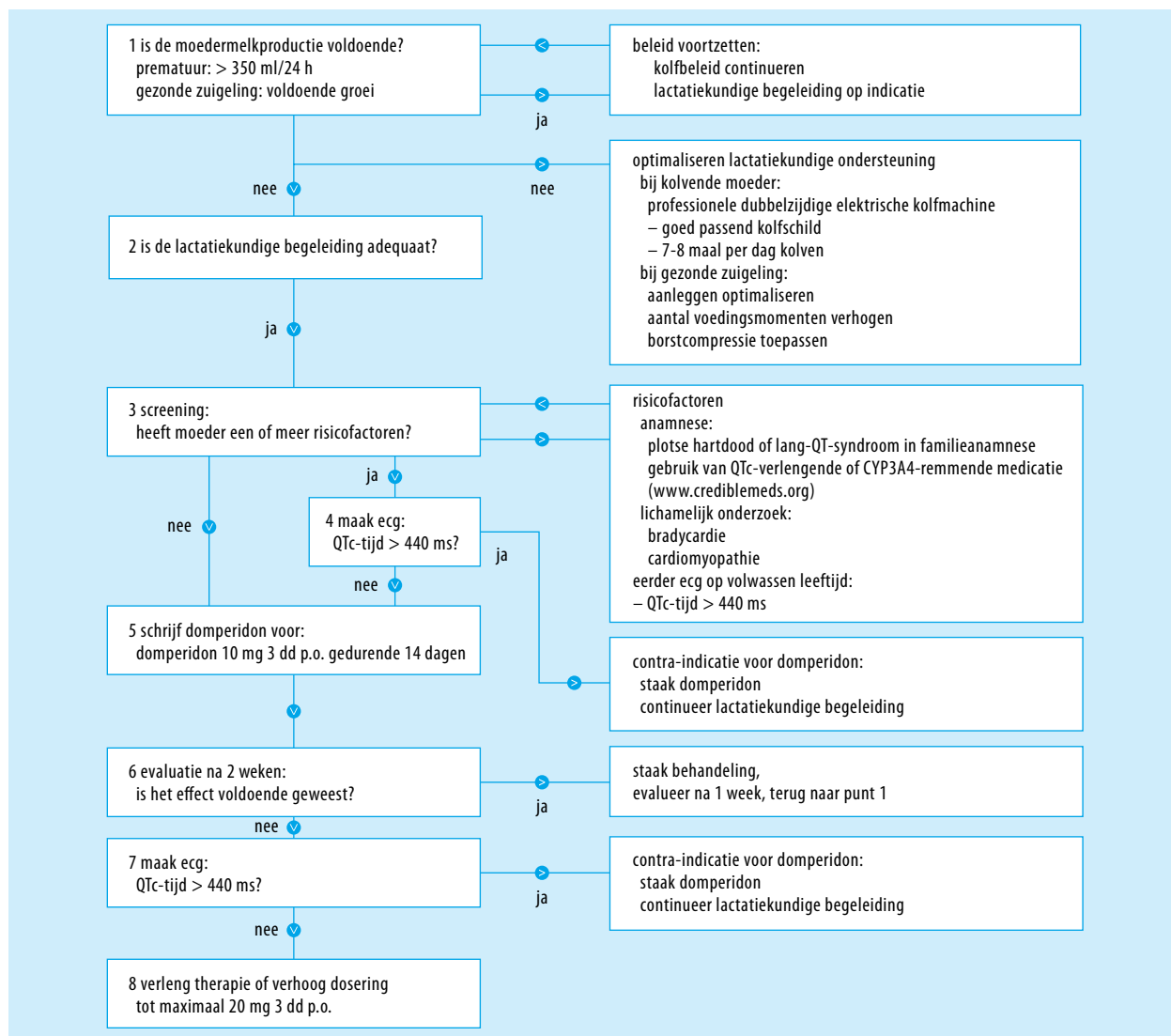
In de literatuur zijn nooit ernstige bijwerkingen beschreven bij moeder of kind bij gebruik van domperidon ter bevordering van de moedermelkproductie. In diverse gerandomiseerde gecontroleerde trials waarin domperidon (10 mg 3 dd) vergeleken werd met placebo, werden geen significante bijwerkingen gerapporteerd op een totaal van 44 lacterende vrouwen.<sup>8-10,12</sup> Geringe bijwerkingen waren droge mond en hoofdpijn.

In verschillende studies is gemeten hoeveel domperidon in de moedermelk terecht komt.<sup>8,10,12</sup> Hieruit kan de relatieve kinddosis berekend worden. De relatieve kinddosis geeft de verhouding weer tussen de geschatte dosis geneesmiddel per kg lichaamsgewicht die het kind via de borstvoeding binnenkrijgt en de dosis die de moeder krijgt (beide in mg/kg/dag). Voor domperidon is deze laag: 0,01-0,04% van de dosis die de moeder krijgt. Er gaat dus een zeer kleine hoeveelheid over naar de melk.<sup>15</sup> Daarnaast is de orale biologische beschikbaarheid slechts rond de 15%, dus als domperidon al via de melk bij de baby terecht komt, kan het slechts beperkt systemisch beschikbaar komen.

Bij een maternale inname van 10 mg 3 dd per os, een concentratie van domperidon in melk van 1,2 ng/ml en een melkinname van 150 ml/kg/dag krijgt de baby in theorie dagelijks 0,2 µg/kg domperidon binnen.<sup>8,10,12</sup> De blootstelling via deze route is daarmee duizenden malen lager dan de laagste dosering die geadviseerd wordt bij het gebruik van domperidon als prokineticum bij neonaten (0,75 mg/kg/dag in 3 of 4 doses).<sup>14</sup> Gezien de extreem lage dosering via de moedermelk lijkt het risico op de beschreven bijwerkingen bij het kind dan ook verwaarloosbaar.

### BIJWERKINGEN BIJ DE MOEDER

Enkele epidemiologische patiënt-controlestudies toonden aan dat domperidongebruik gepaard ging met een hoger risico op ventriculaire tachyarritmie en plotse hartdood, als gevolg van verlenging van het QTc-interval door inhibitie van een bepaald type K<sup>+</sup>-kanaal, het zogenoemde hERG-kanaal.<sup>16,17</sup> Risicofactoren hierbij waren leeftijd boven de 60 jaar, hoge doseringen en interacterende comedicatie. Patiënten met een lang-QT-syndroom behoren eveneens tot risicopatiënten. Relevante QTc-intervalverlenging trad in andere studies bij gezonde vrijwilligers met name op bij hoge doseringen en niet bij gebruik van minder dan 80 mg per dag.<sup>18,19</sup> We beschouwen deze bijwerking als zeer zeldzaam bij gezonde jonge vrouwen met een negatieve familieanamnese voor hart-ritmestoornissen en het ontbreken van comedicatie.



FIGUUR 2 Stappenplan bij onvoldoende moedermelkproductie (QTc-tijd = QT-tijd gecorrigeerd voor hartfrequentie).

## BEVORDERING LACTATIE IN DE PRAKTIJK

### REGISTRATIE EN HUIDIGE RICHTLIJNEN

Aangezien domperidon niet formeel geregistreerd is als medicijn voor stimulatie van moedermelkproductie, wordt het middel off-label voorgeschreven. In de huidige NHG-standaard 'Zwangerschap en kraamperiode' wordt bij onvoldoende melkproductie alleen niet-medicamenteuze ondersteuning geadviseerd. Medicamenteuze stimulatie van moedermelkproductie wordt daarin ontraden, omdat domperidon niet geregistreerd is voor deze indicatie en omdat de klinische relevantie onduidelijk zou zijn. Lareb daarentegen ondersteunt wél de toedie-

ning van domperidon als lactatiebevorderend middel.<sup>15</sup> De NHG-standaard maakt echter geen onderscheid tussen gezonde en zieke neonaten en weegt de gezondheidswinst van het geven van borstvoeding na vroeggeboorte niet mee. De doelgroep van de NHG-standaard behelst in principe moeders met gezonde pasgeborenen. Voor moeders met kwetsbare pasgeborenen zou echter beargumenteerd afgeweken worden van de NHG-standaard voor een behandeling op maat, bijvoorbeeld bij vroeggeboorte.

In de dagelijkse praktijk leiden de onbekendheid met de indicatie, het off-label voorschrijven, de angst voor mogelijke bijwerkingen en het gebrek aan ondersteuning

door de NHG-standaard soms tot onnodige weerstand tegen het voorschrijven van domperidon bij de huisarts. Dit leidt tot ontevredenheid bij patiënten die vervolgens hun kinderarts of gynaecoloog benaderen met het verzoek domperidon voor te schrijven.

#### WAT ZIJN EVENTUELE CONTRA-INDICATIES BIJ DE MOEDER?

Domperidon dient niet te worden voorgeschreven bij patiënten met een verlengd QTc-interval, een lang-QT-syndroom of een verdenking daarop, gebruik van sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol of erythromycine), gebruik van QT-verlengende medicatie, significante elektrolytenstoornissen (met name hypokaliëmie en hypomagnesiëmie) en andere risicofactoren voor QT-verlenging of torsade de pointes (bijvoorbeeld bradycardie, hartfalen of cardiomyopathie).<sup>20-22</sup> Daarom dient zorgvuldig overwogen te worden of er risicofactoren voor de moeder zijn, zoals een positieve familieanamnese voor verlengd QTc-interval, comedatie met verlenging van het QTc-interval als bijwerking, of een elektrolytstoornis. Bij aanwezigheid van risicofactoren wordt geadviseerd om een ecg te vervaardigen en het QTc-interval te beoordelen voordat de moeder met domperidon begint. Als er een ecg beschikbaar is dat niet afwijkend is en dat verricht werd op een leeftijd boven de 18 jaar, hoeft geen nieuw ecg vervaardigd te worden vóór het starten met domperidon. Een QTc-tijd van > 500 ms wordt beschouwd als klinisch relevant. Wanneer een patiënt met electieve medicatie gaat beginnen wordt echter veiligheidshalve een bovengrens van 440 ms aangehouden. Als er geen risicofactoren zijn, is het niet noodzakelijk een ecg te vervaardigen.

#### WIE SCHRIJFT HET MIDDEL VOOR?

Vanwege de potentiële bijwerkingen verdient het aanbeveling dat domperidon ter bevordering van de moedermelkproductie wordt voorgeschreven door een arts die op de hoogte is van de gezondheidstoestand en de familieanamnese van de moeder en die follow-up kan bieden. Aangezien de kinderarts of neonatoloog niet over die gegevens beschikt en ook geen behandelrelatie met de moeder heeft, verdient voorschrijven door de kinderarts niet de voorkeur. Ditzelfde geldt in zekere mate voor de gynaecoloog, wiens betrokkenheid meestal beperkt is tot de zwangerschap en het kraambed, terwijl de indicatie voor domperidon vaak pas na de kraamperiode ontstaat.

#### PRAKTISCHE RICHTLIJN

In figuur 2 staat schematisch het stappenplan bij moeders die onvoldoende melk produceren. Primair dient optimale lactatiekundige ondersteuning gegeven te worden. Als de indicatie voor medicamenteuze ondersteu-

#### LEERPUNTEN

- **Moedermelk is de beste voeding voor alle pasgeborenen**
- **Lactatiekundigen kunnen helpen om de productie van moedermelk op peil te brengen.**
- **Domperidon is een effectief middel voor stimulatie van moedermelkproductie.**
- **Hoewel domperidon tot QTc-verlenging kan leiden, is het risico op bijwerkingen in de populatie van lacterende moeders klein.**
- **Domperidon kan in lage dosering veilig worden voorgeschreven door huisartsen aan vrouwen bij wie geen risicofactoren voor QTc-verlenging gevonden zijn.**

ning gesteld wordt, dient de huisarts risicofactoren uit te sluiten. Op indicatie wordt een ecg verricht. De startdosering is 10 mg 3 dd per os. Na 14 dagen dient het effect geëvalueerd te worden. Bij onvoldoende effect dient de moeder de inname van domperidon te staken. Voor een hogere dosering is weinig wetenschappelijk bewijs. Wij hebben in onze praktijk echter enige ervaring opgedaan met hoger doseren. Bij langdurige toediening of hogere doseringen dan 30 mg/dag is ons advies een ecg te maken of te herhalen.

#### MOEDERS VAN GEZONDE ZUIGELINGEN

Ook moeders van gezonde kinderen kunnen te maken krijgen met onvoldoende melkproductie, door verschillende oorzaken. Deze moeders zijn genoodzaakt hun kind bijvoeding te geven in de vorm van kunstmatige zuigelingenvoeding. Optimale lactatiekundige begeleiding is ook in deze situatie de eerste stap en meestal voldoende effectief.

Er dient te allen tijde eerst aandacht te worden besteed aan de frequentie van het aanleggen en een adequate drinktechniek. Bij onvoldoende verbetering kan domperidon ook bij hen de melkproductie zodanig verbeteren dat de bijvoeding geheel of gedeeltelijk gestaakt kan worden. Mits dezelfde risicofactoren uitgesloten zijn, is er geen bezwaar tegen het voorschrijven van domperidon aan moeders van gezonde zuigelingen. Dit kan ook van toepassing zijn bij zogenaemde geïnduceerde lactatie, waarbij borstvoeding gegeven wordt door een vrouw die de baby niet zelf heeft gedragen, zoals na adoptie.

#### CONCLUSIE

Wij adviseren huisartsen domperidon voor te schrijven aan moeders die ondanks adequate lactatiekundige begeleiding onvoldoende melkproductie hebben voor hun kind. Daarbij dienen factoren die risico geven op verlenging van het QT-interval uitgesloten te worden.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 15 september 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D305

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/D305](http://WWW.NTVG.NL/D305)**

## LITERATUUR

- 1 Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387:475-90.
- 2 Peeters D. L.C., van Wouwe JB, Peiling Melkvoeding van Zuigelingen 2015. TNO/CH 2015 R10385. Leiden: TNO; 2015.
- 3 Callen J, Pinelli J, Atkinson S, Saigal S. Qualitative analysis of barriers to breastfeeding in very-low-birthweight infants in the hospital and postdischarge. *Adv Neonatal Care*. 2005;5:93-103.
- 4 Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998;102:e38.
- 5 Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990;336:1519-23.
- 6 Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet*. 1992;339:261-4.
- 7 Academy Of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM Clinical Protocol #9: Use of galactogogues in initiating or augmenting the rate of maternal milk secretion (First Revision January 2011). *Breastfeed Med*. 2011;6:41-9.
- 8 Da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, Forret PA. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ*. 2001;164:17-21.
- 9 Petraglia F, De Leo V, Sardelli S, Pieroni ML, D'Antona N, Genazzani AR. Domperidone in defective and insufficient lactation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1985;19:281-7.
- 10 Wan EW, Davey K, Page-Sharp M, Hartmann PE, Simmer K, Ilett KE. Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:283-9.
- 11 Da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, Forret PA. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ*. 2001;164:17-21.
- 12 Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph KS, et al. Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk. *Pediatrics*. 2010;125:e107-14.
- 13 Osadchy A, Moretti ME, Koren G. Effect of domperidone on insufficient lactation in puerperal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:642893.
- 14 Maingay-de Groof F, Corpeleijn W, van Goudoever J. Domperidon: veilig als borstvoedingskuur. *Praktische Pediatrie*. 2010;3:192-193.
- 15 Passier J. Domperidon lijkt effectief ter stimulatie van borstvoeding. *Pharm Weekbl*. 2014;23:149-22.
- 16 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;33:1003-14.
- 17 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. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:881-8.
- 18 Claassen S, Zünkler BJ. Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on HERG channels. *Pharmacology*. 2005;74:31-6.
- 19 Biewenga J, Keung C, Solanki B, et al. 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;4:41-8.
- 20 Li G, Cheng G, Wu J, Zhou X, Liu P, Sun C. Drug-induced long QT syndrome in women. *Adv Ther*. 2013;30:793-802.
- 21 Trinkley KE, Page RL II, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:1719-26.
- 22 Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:48-57.