SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Domperidon AB 10 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet bevat 10 mg domperidon.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke tablet bevat 7,5 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tabletten.

De orodispergeerbare tabletten zijn rond en wit en hebben een pepermuntsmaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Domperidon AB is geïndiceerd voor het verlichten van symptomen van misselijkheid en braken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dit geneesmiddel dient in de laagste nog doeltreffende dosering te worden gebruikt, en zo kort als noodzakelijk is voor het onder controle krijgen van misselijkheid en braken.

Aanbevolen wordt om Domperidon AB oraal in te nemen voorafgaand aan een maaltijd. Inname na een maaltijd stelt de absorptie van het geneesmiddel enigszins uit.

Patiënten dienen te proberen om elke dosis op het geplande tijdstip in te nemen. Als een geplande dosis wordt overgeslagen, dient de overgeslagen dosis niet alsnog te worden ingenomen. Patiënten dienen dan gewoon door te gaan met het gebruikelijke toedieningsschema. Ze dienen geen dubbele dosis in te nemen om de overgeslagen dosis in te halen.

Normaal gesproken hoort de maximale behandelduur niet langer te zijn dan één week.

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder en met een lichaamsgewicht van 35 kg of meer)
Eén tablet van 10 mg maximaal driemaal daags, met een maximumdosering van 30 mg per dag.

Leverinsufficiëntie
Domperidon is gecontra-indiceerd voor gebruik bij matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Bij lichte leverinsufficiëntie is dosisaanpassing echter niet nodig (zie rubriek

5.2).

Nierinsufficiëntie
Ernstige nierinsufficiëntie verlengt de eliminatiehalfwaardetijd van domperidon. Bij herhaalde toediening dient daarom, afhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie, de toedieningsfrequentie van Domperidon AB te worden verlaagd tot een- of tweemaal daags, en kan het nodig zijn om de dosis te verlagen.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van domperidon bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet vastgesteld (zie sectie 5.1).

De werkzaamheid van domperidon bij adolescenten van 12 jaar of ouder en met een lichaamsgewicht onder 35 kg is niet vastgesteld.

Wijze van toediening
De orodispergeerbare tablet lost in de mond snel op in het speeksel, en kan met of zonder water worden ingenomen. Bij inname zonder water dient de tablet op de tong te worden gelegd, en in de mond op te lossen alvorens te worden doorgeslikt. Indien gewenst kan daarna een glas water worden gedronken.

4.3 Contra-indicaties

Domperidon is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- prolactine-secreterende tumor van de hypofyse (prolactinoom)
- als stimulatie van de maagmotiliteit schadelijk kan zijn, bv. patiënten met gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of perforatie
- bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2);
- bij patiënten met een bekende verlenging van de geleidingsintervallen in het hart, vooral van het QTc, patiënten met significante elektrolytenstoornissen of onderliggende hartziekten zoals congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)
- gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, met uitzondering van apomorfine (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
- gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers (ongeacht hun effect op het QT-interval) (zie rubriek 4.5)
- bevestigd of vermoedelijk feochromocytoom vanwege het risico op episodes van ernstige hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierinsufficiëntie
Aangezien ernstige nierinsufficiëntie de eliminatiehalfwaardetijd van domperidon verlengt, dient voor herhaalde toediening, afhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie, de toedieningsfrequentie van domperidon te worden verlaagd tot een- of tweemaal daags. Het kan ook nodig zijn de dosis te verlagen.

Cardiovasculaire effecten
Domperidon is in verband gebracht met een verlengd QT-interval op ecg's. Tijdens geneesmiddelenbewaking zijn zeer zelden gevallen van QT-intervalverlenging en *torsade de pointes* gemeld bij patiënten die domperidon gebruikten. Tot de betreffende patiënten

behoorden patiënten bij wie sprake was van vertekenende risicofactoren, stoornissen in de elektrolytenhuishouding en gelijktijdige andere behandelingen die mogelijk tot de meldingen hadden bijgedragen (zie rubriek 4.8).

Uit epidemiologisch onderzoek bleek dat domperidon gepaard ging met een vergrote kans op ernstige ventrikelaritmieën of plotse hartdood (zie rubriek 4.8). De kans hierop bleek extra groot te zijn onder patiënten ouder dan 60 jaar, patiënten die een dagdosering van meer dan 30 mg gebruikten, en patiënten die gelijktijdig behandeling ondergingen met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen of CYP3A4-remmers.

Van domperidon dient de laagste nog doeltreffende dosis te worden gebruikt.

Vanwege een verhoogd risico op ventrikelaritmieën is domperidon gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten van wie bekend is dat hun geleidingstijden, en dan in het bijzonder het QTc-interval, verlengd zijn, bij patiënten met een aanzienlijke stoornis van de elektrolytenhuishouding (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) of bij patiënten met bradycardie, of bij patiënten met een onderliggende hartaandoening als congestief hartfalen (zie rubriek 4.3). Van stoornissen in de elektrolytenhuishouding (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) en bradycardie is bovendien bekend dat ze de kans op proaritmie vergroten.

Als zich tekenen of symptomen voordoen die het gevolg kunnen zijn van aritmieën, dient de behandeling met domperidon te worden gestaakt en dient de patiënt zijn of haar arts te raadplegen.

Patiënten dient te worden verteld dat zij eventuele symptomen met betrekking tot het hart onmiddellijk dienen te melden.

Gebruik met apomorfine
Domperidon is gecontra-indiceerd met QT-verlengende geneesmiddelen met inbegrip van apomorfine, tenzij het voordeel van gelijktijdige toediening met apomorfine groter is dan de risico's, en alleen als de in de SKP van apomorfine genoemde aanbevolen voorzorgsmaatregelen voor gelijktijdige toediening strikt in acht zijn genomen. Raadpleeg de SKP van apomorfine.

Gebruik bij patiënten met een verhoogd risico op hyperfenylalaninemie
De orodispergeerbare tabletten bevatten aspartaam. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn bij pattiënten met fenylketonurie (PKU). Gebruik deze niet bij patiënten met een risico op hyperfenylalaninemie..

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van antacida of secretieremmers dienen deze niet tegelijk met een orale domperidonformulering te worden ingenomen. Daarom dienen deze middelen niet vóór, maar na de maaltijd te worden ingenomen.

Gelijktijdige toediening van levodopa
Hoewel aanpassing van de levodopadosis niet noodzakelijk wordt geacht, is stijging van de plasmaconcentratie (van maximaal 30% - 40%) gemeld wanneer domperidon tegelijk met levodopa werd ingenomen.

Domperidon wordt hoofdzakelijk met behulp van CYP3A4 gemetaboliseerd. Gegevens uit *in-vitro*- onderzoek doen vermoeden dat gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een aanzienlijk remmend effect op dit enzym, de domperidonconcentratie in het plasma kan verhogen.

Gelijktijdig gebruik vergroot de kans op verlenging van het QT-interval, vanwege

farmacodynamische en/of farmacokinetische interacties.

Gelijktijdig gebruik van de volgende stoffen is gecontra-indiceerd
Geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (risico van torsades de pointes):

- anti-aritmica uit klasse IA (bijv. disopyramide, hydrokinidine, kinidine)
- anti-aritmica uit klasse III (bijv. amiodaron, dofetilide, dronedaron, ibutilide, sotalol)
- bepaalde antipsychotica (bijv. haloperidol, pimozide, sertindol)
- bepaalde antidepressiva (bijv. citalopram, escitalopram)
- bepaalde antibiotica (bijv. erytromycine, levofloxacine, moxifloxacine, spiramycine)
- bepaalde antimycotica (bijv. fluconazol, pentamidine)
- bepaalde malariamiddelen (met name halofantrine, lumefantrine)
- bepaalde middelen tegen maagdarmstelselaandoeningen (bijv. cisapride, dolasetron, prucalopride)
- bepaalde antihistaminica (bijv. mequitazine, mizolastine)
- bepaalde middelen tegen kanker (bijv. toremifene, vandetanib, vincamine)
- bepaalde andere middelen (bijv. bepridil, difemanil, methadon)
- apomorfine, tenzij het voordeel van gelijktijdige toediening groter is dan de risico's, en alleen als de aanbevolen voorzorgsmaatregelen voor gelijktijdige toediening strikt in acht zijn genomen. Raadpleeg de SKP van apomorfine. (zie rubriek 4.3).

Krachtige CYP3A4-remmers (ongeacht hun QT-intervalverlengende effect), d.w.z.:

- proteaseremmers (bijv. ritonavir, saquinavir, telaprevir)
- systemische antimycotica op basis van azolen (bijv. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol)
- bepaalde macrolideantibiotica (bv. claritromycine en telitromycine); (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van de volgende stoffen wordt niet aanbevolen
Matige CYP3A4-remmers, d.w.z. diltiazem, verapamil en bepaalde macroliden (zie rubriek 4.3).

Bij gelijktijdig gebruik van de volgende stoffen is voorzichtigheid geboden
Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van bradycardie- en hypokaliëmie-inducerende geneesmiddelen en bij gelijktijdig gebruik van de volgende macroliden die betrokken kunnen zijn bij verlenging van het QT-interval: azitromycine en roxitromycine (gelijktijdig gebruik van claritromycine is gecontra-indiceerd, aangezien dat een krachtige CYP3A4-remmer is).

De bovenstaande lijst met stoffen dient als voorbeeld en is niet volledig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Geneesmiddelenbewaking heeft een beperkte hoeveelheid gegevens opgeleverd over het gebruik van domperidon bij zwangere vrouwen. Uit een onderzoek met ratten is reproductietoxiciteit gebleken bij gebruik van een hoge, maternaal toxische dosis. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Daarom dient dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als het verwachte therapeutische voordeel dergelijk gebruik verantwoordt.

Borstvoeding
Domperidon wordt uitgescheiden in de moedermelk. De hoeveelheid die met moedermelk gevoede zuigelingen binnenkrijgen, bedraagt minder dan 0,1% van de voor lichaamsgewicht gecorrigeerde dosis van de moeder. Het optreden van bijwerkingen, met name effecten op het

hart, na blootstelling via de moedermelk kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met domperidon moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Voorzichtigheid is geboden als er bij met moedermelk gevoede zuigelingen sprake is van risicofactoren voor QTc-intervalverlenging.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Na gebruik van domperidon zijn duizeligheid en slaperigheid waargenomen (zie rubriek 4.8). Patiënten dient daarom te worden aangeraden geen voertuig te besturen, geen machines te bedienen en geen andere activiteiten te verrichten die alertheid en coördinatie vereisen totdat bekend is welk effect Domperidon AB op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van domperidon is beoordeeld bij klinische onderzoeken en in het kader van geneesmiddelenbewaking. De klinische onderzoeken bestonden uit 31 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waaraan werd deelgenomen door in totaal 1275 patiënten met dyspepsie, gastro-oesofageale refluxziekte, prikkelbaredarmsyndroom (PDS), misselijkheid en braken, en aanverwante aandoeningen. Alle patiënten waren minimaal 15 jaar oud en kregen ten minste 1 dosis domperidon. De mediane totale dagdosering bedroeg 30 mg (uiteenlopend van 10 tot 80 mg) en de mediane blootstellingsduur bedroeg 28 dagen (uiteenlopend van 1 tot 28 dagen). Onderzoeken die betrekking hadden op diabetische gastroparese of symptomen secundair aan chemotherapie of parkinsonisme werden niet meegenomen.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt aangeduid: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000). Indien de frequentie met de beschikbare gegevens niet kan worden bepaald, wordt deze aangeduid als 'niet bekend'.

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie van bijwerking**		
	Vaak	**Soms**	**Frequentie onbekend**
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie (met inbegrip van anafylactische shock)
Psychische stoornissen		Libidoverlies Angst Agitatie Nervositeit	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Slaperigheid Hoofdpijn Extrapiramidale stoornis	Convulsie Restless legs-syndroom*
Oogaandoeningen			Oculogyrische crisis
Hartaandoeningen			Ventrikelaritmieën, QTc-intervalverlenging, torsade de pointes, plotse hartdood (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash	Angio-oedeem

		Pruritus Urticaria	
Nier- en urinewegaandoeningen			Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Galactorroe Pijnlijke borsten Gevoelige borsten	Gynaecomastie Amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	
Onderzoeken			Afwijkende leverfunctiewaarden Verhoogd prolactinegehalte in het bloed

*exacerbatie van restless legs-syndroom bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Bij 45 klinische onderzoeken waarbij domperidon gebruikt werd in een hogere dosering, gedurende een langere periode en voor extra indicaties, waaronder diabetische gastroparese, bleek de frequentie van bijwerkingen (met uitzondering van droge mond) aanzienlijk hoger te zijn. Dit verschil was vooral duidelijk bij farmacologisch gezien voorspelbare bijwerkingen die verband hielden met een verhoogd prolactinegehalte. Naast de bovengenoemde bijwerkingen werden ook de volgende bijwerkingen geregistreerd: acathisie, afscheiding uit de borsten, vergroting van de borsten, zwelling van de borsten, depressie, overgevoeligheid, lactatiestoornis en onregelmatige menstruatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Overdosering is hoofdzakelijk gemeld bij zuigelingen en kinderen. Symptomen van overdosering kunnen onder meer bestaan uit agitatie, veranderingen in het bewustzijn, convulsies, desoriëntatie, slaperigheid en extrapiramidale reacties.

Behandeling
Er is geen specifiek antidotum voor domperidon. In geval van overdosering dient onmiddellijk gangbare symptomatische behandeling te worden ingesteld. Er dient ecg-bewaking plaats te vinden in verband met de kans op verlenging van het QT-interval. Nauwgezet medisch toezicht en ondersteunende behandeling worden aanbevolen. Anticholinergische, antiparkinsonmiddelen kunnen helpen bij het onder controle krijgen van extrapiramidale stoornissen.

We adviseren om het antigifcentrum te contacteren om de meest recente informatie te ontvangen voor de behandeling van een overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propulsiva, ATC-code: A03F A03

Werkingsmechanisme

Domperidon is een dopamineantagonist met anti-emetische eigenschappen. Domperidon kan de bloed-hersenbarrière niet gemakkelijk passeren. Bij domperidongebruikers, en volwassen domperidongebruikers in het bijzonder, komen extrapiramidale stoornissen zeer zelden voor, maar domperidon bevordert wel de afgifte van prolactine door de hypofyse. Het anti-emetische effect berust mogelijk op een combinatie van perifere (gastrokinetische) effecten en antagonisme van dopaminereceptoren in de chemoreceptortriggerzone. Deze zone bevindt zich buiten de bloed- hersenbarrière, in de area postrema. Dieronderzoek, in combinatie met de lage concentraties die in de hersenen zijn aangetroffen, duidt op een hoofdzakelijk perifeer effect van domperidon op dopaminereceptoren. Bij onderzoek met mensen bleek oraal gebruik van domperidon de druk ter hoogte van de onderste slokdarmsfincter te verhogen, de motiliteit van het antrum en duodenum te verbeteren en de maaglediging te versnellen. Er wordt geen effect uitgeoefend op de maagsapsecretie.

Farmacodynamische effecten

Overeenkomstig ICH-richtlijn E14 vond een uitgebreid QT-onderzoek plaats. Dit onderzoek werd verricht met een placebo, het werkzame te testen middel en een werkzaam controlemiddel. Bij dit onderzoek werden gezonde proefpersonen behandeld met tot 80 mg domperidon per dag (viermaal daagse toediening van 10 of 20 mg). Op basis van de kleinstekwadratenmethode werden de gemiddelde QTc-veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie berekend. Het grootste verschil tussen domperidon en placebo dat hierbij werd gezien, bedroeg 3,4 msec. Dit verschil deed zich voor op dag 4 en had betrekking op viermaal daags gebruik van 20 mg domperidon. De bovengrens van het tweezijdige 90%-BI (1,0 tot 5,9 msec) was lager dan 10 msec. Bij gebruik van domperidon in een dosering tot 80 mg/dag (meer dan tweemaal de maximale aanbevolen dosering) werden bij dit onderzoek geen klinisch relevante effecten op het QTc-interval waargenomen.
Bij twee eerder verrichte interactieonderzoeken zijn er echter wel enkele tekenen van QTc-intervalverlenging gezien toen domperidon gebruikt werd als monotherapie (10 mg viermaal daags). Het grootste gemiddelde QTcF-intervalverschil tussen domperidon en placebo, met matching op basis van tijd, bedroeg daarbij respectievelijk 5,4 msec (95%-BI: -1,7 tot 12,4) en 7,5 msec (95%-BI: 0,6 tot 14,4).

Klinische studie bij zuigelingen en kinderen van 12 jaar en jonger

Een multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, prospectieve studie met parallelle groepen werd uitgevoerd om de veiligheid en doeltreffendheid van domperidon te evalueren bij 292 kinderen met acute gastro-enteritis tussen de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar (mediane leeftijd 7 jaar). Naast orale rehydratatiebehandeling (ORB) kregen de gerandomiseerde proefpersonen domperidon orale suspensie in een dosis van 0,25 mg/kg (tot maximaal 30 mg domperidon/dag) of de placebo, 3 maal per dag, gedurende maximaal 7 dagen. Deze studie bereikte de primaire doelstelling niet, namelijk aantonen dat domperidon suspensie plus ORB doeltreffender is dan de placebo plus ORT bij het inkorten van episodes van braken tijdens de eerste 48 uur na de eerste toediening van de behandeling (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Domperidon wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, met een piekplasmaconcentratie die circa 1 uur na toediening wordt bereikt. Binnen een doseringsbereik van 10 tot 20 mg bleken de C_{max} en AUC van domperidon evenredig te stijgen met de dosering. Na herhaalde viermaal daagse toediening van domperidon (elke 5 uur) gedurende 4 dagen was de AUC als gevolg van accumulatie twee- tot driemaal hoger.

Hoewel de biologische beschikbaarheid van domperidon bij normale proefpersonen hoger is

als het middel na een maaltijd wordt ingenomen, dienen patiënten met maagdarmklachten domperidon 15 - 30 minuten voorafgaand aan een maaltijd in te nemen. Bij deze patiënten belemmert de lagere zuurtegraad in de maag namelijk de absorptie van domperidon. Eerdere gelijktijdige toediening van cimetidine en natriumbicarbonaat verlaagt de biologische beschikbaarheid van oraal ingenomen domperidon.

Distributie
Domperidon bindt zich voor 91-93% aan plasma-eiwitten. Bij dieronderzoeken naar de distributie van radioactief gelabeld geneesmiddel werd brede weefseldistributie, maar een lage concentratie in de hersenen waargenomen. Bij ratten passeren kleine hoeveelheden van het geneesmiddel de placenta.

Biotransformatie
Domperidon wordt snel en uitgebreid in de lever gemetaboliseerd, via hydroxylering en N-dealkylering. Bij *in vitro* verrichte metaboliseringsexperimenten met diagnostische remmers werd ontdekt dat CYP3A4 een vorm van cytochroom P-450 is die een grote rol speelt bij de N-dealkylering van domperidon. Bij de aromatische hydroxylering van domperidon zijn CYP3A4, CYP1A2 en CYP2E1 betrokken.

Eliminatie
Via de urine en feces wordt respectievelijk 31 en 66% van de oraal toegediende dosis uitgescheiden. Het geneesmiddelaandeel dat onveranderd wordt uitgescheiden is laag (10% van de via de feces uitgescheiden hoeveelheid geneesmiddel, en circa 1% van de via de urine uitgescheiden hoeveelheid geneesmiddel). Na een enkele oraal toegediende dosis is de plasmahalfwaardetijd bij gezonde proefpersonen 7-9 uur, maar langer bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie
Bij proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (pughscore van 7 tot 9, child-pughklasse B) zijn de AUC en de C_{max} van domperidon respectievelijk 2,9 en 1,5 keer zo hoog als bij gezonde proefpersonen. Bij dergelijke proefpersonen is bovendien de ongebonden fractie 25% hoger, en de terminale halfwaardetijd verlengd van 15 tot 23 uur. Bij proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie blijkt de systemische blootstelling op basis van de C_{max} en AUC enigszins lager te zijn dan bij gezonde proefpersonen, zonder verandering ten aanzien van de eiwitbinding en terminale halfwaardetijd. Proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie werden niet bestudeerd. Domperidon is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie
Bij proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min/1,73 m^2) was de eliminatiehalfwaardetijd van domperidon verlengd van 7,4 tot 20,8 uur, terwijl de concentratie van werkzame stoffen in het plasma juist lager was dan bij gezonde vrijwilligers. Gezien het zeer kleine aandeel van werkzame stoffen dat onveranderd via de nieren wordt uitgescheiden (circa 1%) is het onwaarschijnlijk dat voor patiënten met nierinsufficiëntie bij eenmalige toediening de dosering moet worden aangepast. Bij herhaalde toediening dient de doseringsfrequentie echter, afhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie, te worden verlaagd tot een- of tweemaal daags, en kan het nodig zijn om de dosis te verlagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Elektrofysiologisch *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoek wijst erop dat domperidongebruik bij mensen over het geheel genomen een matig risico op verlenging van het QTc-interval met zich meebrengt. Bij *in- vitro*-experimenten verricht op met hERG getransfecteerde geïsoleerde cellen en op geïsoleerde caviamonocyten werd bekeken bij welk blootstellingsniveau de remmende concentratie IC_{50} werd bereikt voor remming van de elektrische stroom door IK_R-ionkanalen. Dit niveau bleek 26 tot 47 keer zo hoog te zijn als de ongebonden fractie in het plasma bij mensen na toediening van de maximale dagdosering, bestaande uit 10 mg driemaal

daags. De bij *in-vitro*-experimenten op geïsoleerd hartweefsel gevonden veiligheidsmarges voor verlenging van de duur van de actiepotentiaal bleken 45 keer zo hoog te zijn als de ongebonden fractie in het plasma bij mensen na toediening van de maximale dagdosering (10 mg driemaal daags). De veiligheidsmarges die gevonden werden bij *in- vitro*-modellen voor proaritmie (langendorffhart), waren 9 tot 45 keer hoger dan de ongebonden fractie in het plasma bij mensen na toediening van de maximale dagdosering (10 mg driemaal daags). Bij *in-vivo*-modellen werd voor QTc-verlenging bij honden en voor inductie van aritmieën bij een voor *torsade de pointes* gesensibiliseerd konijnmodel bekeken wat het hoogste blootstellingsniveau was waarbij nog geen effect werd waargenomen. Deze niveaus bleken respectievelijk ruim 22 en 435 keer hoger te zijn dan de ongebonden fractie in het plasma bij mensen na toediening van de maximale dagdosering (10 mg driemaal daags). Bij een geanestheseerd caviamodel werden na langzame intraveneuze infusies nog geen effecten op het QTc-interval gezien bij een totale plasmaconcentratie van 45,4 ng/ml. Deze plasmaconcentratie is 3 maal zo hoog als de totale plasmaconcentratie bij mensen bij toediening van de maximale dagdosering (10 mg driemaal daags). Het is niet duidelijk in hoeverre dit laatste onderzoek relevant is voor mensen die worden blootgesteld aan oraal toegediende domperidon.

In geval van geremde metabolisering via CYP3A4, kan de ongebonden domperidonfractie in het plasma tot 3 maal zo hoog worden.

Bij een hoge, maternaal toxische dosis (meer dan 40 keer de aanbevolen dosering voor mensen) werden bij ratten teratogene effecten gezien. Bij muizen en konijnen werd geen teratogeniteit waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Microkrstallijne cellulose
- Crospovidon
- Magnesiumstearaat
- Pepermuntsmaak
- Mannitol
- Colloïdaal siliciumdioxide
- Aspartaam

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (Alu/Alu) 20, 30 en 60 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8 – 1090 Brussel.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE502071

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning : 10/2016

Datum verlenging van de vergunning: 11/2023

10. DATUM VAN HERZIENING /GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 10/2025

Datum van goedkeuring: 11/2025