1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Domperidone Instant Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet bevat 10 mg domperidon.
Hulpstof met bekend effect:
Elke orodispergeerbare tablet bevat minder dan 0,013 microgram zwaveldioxide (E220).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tabletten
De orodispergeerbare tabletten zijn rond en wit met een citroensmaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Domperidone Instant Teva is geïndiceerd voor het verlichten van de symptomen van misselijkheid en braken bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar en met een lichaamsgewicht van 35 kg of meer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De laagste werkzame dosis van Domperidone Instant Teva dient te worden gebruikt gedurende de kortste tijdperiode die nodig is om misselijkheid en braken onder controle te krijgen.

Patiënten dienen elke dosis zoveel mogelijk op het geplande tijdstip in te nemen. Als een geplande dosis wordt gemist, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en het normale doseringsschema worden hervat. Er dient geen dubbele dosis ingenomen te worden om een vergeten dosis in te halen.

Doorgaans dient de maximale behandelingsduur niet meer dan één week te bedragen.

Volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar en met een gewicht van 35 kg of meer)
Eén tablet van 10 mg, maximaal 3 maal per dag, met een maximale dosis van 30 mg per dag.

Leverinsufficiëntie
Domperidone Instant Teva is gecontra-indiceerd bij matig of ernstig leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). De dosis hoeft echter niet te worden aangepast bij lichte leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie:

Aangezien de eliminatiehalfwaardetijd van Domperidone Instant Teva verlengd is bij ernstig nierinsufficiëntie, moet de toedieningsfrequentie van domperidon bij herhaalde toediening verlaagd worden tot 1 of 2 maal daags, afhankelijk van de ernst van de stoornis, en het kan nodig zijn om de dosis te verlagen.

Pediatrische patiënten
De werkzaamheid van domperidon bij kinderen jonger dan 12 jaar werd niet bewezen (zie rubriek 5.1).

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

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen om de orale vorm van Domperidone Instant Teva voor de maaltijden in te nemen. Bij inname na de maaltijden wordt de absorptie van het geneesmiddel iets vertraagd.

De orodispergeerbare tablet lost snel op in de mond met behulp van speeksel en kan met of zonder water worden ingenomen. Wanneer het tablet zonder water wordt ingenomen, moet het op de tong worden geplaatst en in de mond oplossen alvorens het wordt doorgeslikt. Indien gewenst kan naderhand een glas water worden gedronken.

4.3 Contra-indicaties

Domperidone Instant Teva is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- prolactinesecreterende hypofysetumor (prolactinoom).
- bevestigd of vermoedelijk feochromocytoom vanwege het risico op episodes van ernstige hypertensie.
- wanneer stimulatie van de maagmotiliteit schadelijk zou kunnen zijn, bv. bij patiënten met maagdarmbloedingen, mechanische obstructie of perforatie.
- bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)
- bij patiënten met een gekende, bestaande verlenging van het hartgeleidingsinterval, vooral QTc, en bij patiënten met significante elektrolytenstoornissen of onderliggende hartziekten, zoals congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)
- bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen met uitzondering van apomorfine (zie rubriek 4.4 en 4.5)
- bij gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers (ongeacht hun QT-verlengende effecten) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierinsufficiëntie
Aangezien de eliminatiehalfwaardetijd van domperidon verlengd is bij ernstige nierinsufficiëntie, moet de toedieningsfrequentie van domperidon bij herhaalde toediening worden verlaagd tot 1 of 2 maal per dag, afhankelijk van de ernst van de stoornis, en het kan nodig zijn om de dosis te verlagen.

Cardiovasculaire effecten
Domperidon is in verband gebracht met verlenging van het QT-interval op het elektrocardiogram. Tijdens postmarketingsurveillance zijn er zeer zeldzame gevallen geweest van QT-verlenging en torsade de pointes bij patiënten die domperidon gebruikten. Bij deze meldingen waren ook patiënten opgenomen bij

wie sprake was van verstorende risicofactoren, elektrolytenafwijkingen en gelijktijdige behandeling, wat mogelijk een rol heeft gespeeld (zie rubriek 4.8).

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat domperidon in verband is gebracht met een hoger risico op ernstige ventrikelaritmie of plotse hartdood (zie rubriek 4.8). Een hoger risico werd waargenomen bij patiënten ouder dan 60 jaar, patiënten die een dagelijkse dosis van meer dan 30 mg innamen, en patiënten die gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen of CYP3A4-remmers namen.

De laagste werkzame dosis domperidon dient gebruikt te worden.

Domperidon is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gekende, bestaande verlenging van het hartgeleidingsinterval, vooral QTc, en bij patiënten met significante elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) of bradycardie of bij patiënten met onderliggende hartaandoeningen zoals congestief hartfalen vanwege een verhoogd risico op ventrikelaritmie (zie rubriek 4.3). Het is bekend dat elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) of bradycardie het risico op proaritmie verhogen.

De behandeling met domperidon moet worden gestopt als er klachten of symptomen optreden die in verband kunnen worden gebracht met hartaritmie. Patiënten dienen in dat geval hun arts te raadplegen.

De patiënt moet worden aangeraden om eventuele hartklachten onmiddellijk 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 samenvatting van de productkenmerken van apomorfine genoemde aanbevolen voorzorgsmaatregelen voor gelijktijdige toediening strikt in acht zijn genomen. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van apomorfine.

Gelijktijdige toediening van levodopa
Hoewel dosisaanpassing van levodopa niet noodzakelijk wordt geacht, is een toename van plasma-levodopaconcentratie (max 30-40%) waargenomen, wanneer domperidon gelijktijdig werd ingenomen met levodopa (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Zwaveldioxide (E220)
Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen veroorzaken.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer antacida of antisecretoire geneesmiddelen tegelijkertijd worden gebruikt, mogen ze niet gelijktijdig worden ingenomen met orale domperidon en moeten ze dus na de maaltijd en niet voor de maaltijd ingenomen worden.

Levodopa: toename van plasma-levodopaconcentratie (max 30-40%) (zie rubriek 4.4).

Domperidon wordt voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd. In vitro-gegevens wijzen erop dat het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dit enzym sterk remmen, de plasmaconcentratie van domperidon kan doen stijgen.

Verhoogd risico op QT-intervalverlenging door farmacodynamische en/of farmacokinetische interacties.

Gelijktijdig gebruik van de volgende middelen is gecontra-indiceerd
Geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (risico op torsades de pointes):
- antiaritmica van klasse IA (bijv. disopyramide, hydrokinidine, kinidine)
- antiaritmica van 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 antischimmelmiddelen (bijv. fluconazole, pentamidine)
- bepaalde antimalariamiddelen (met name halofantrine, lumefantrine)
- bepaalde gastro-intestinale geneesmiddelen (bijv. cisapride, dolasetron, prucalopride)
- bepaalde antihistaminica (bijv. mequitazine, mizolastine)
- bepaalde bij kanker gebruikte geneesmiddelen (bijv. toremifene, vandetanib, vincamine)
- bepaalde andere geneesmiddelen (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 samenvatting van de productkenmerken van apomorfine.

(zie rubriek 4.3).

Krachtige CYP3A4-remmers (ongeacht hun QT-verlengend effect), zoals
- proteaseremmers (bijv. ritonavir, saquinavir, telaprevir)
- systemische azool-antischimmelmiddelen (bijv. itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole)
- sommige macrolide antibiotica (bijv. claritromycine, telitromycine)

(zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van de volgende middelen wordt niet aanbevolen
Matige CYP3A4-remmers zoals diltiazem, verapamil en sommige macroliden.

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

De bovenstaande lijst van middelen is representatief, maar niet beperkend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn beperkte postmarketing gegevens beschikbaar over het gebruik van domperidon bij zwangere vrouwen. Een onderzoek bij ratten heeft reproductietoxiciteit aangetoond bij een hoge, maternaal toxische dosis. Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend. Daarom mag dit geneesmiddel alleen gebruikt

worden tijdens de zwangerschap als dit gerechtvaardigd wordt door het verwachte therapeutische voordeel.

Borstvoeding
Domperidon wordt uitgescheiden in de moedermelk en zuigelingen die borstvoeding krijgen, ontvangen minder dan 0,1% van de maternale dosis, aangepast volgens gewicht. Het optreden van nadelige effecten na blootstelling via de moedermelk, met name effecten op het hart, 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 in geval van risicofactoren voor QTc-verlenging bij zuigelingen die borstvoeding krijgen.

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

Duizeligheid en slaperigheid zijn waargenomen na het gebruik van domperidon (zie rubriek 4.8). Daarom moeten patiënten worden geadviseerd om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen of andere activiteiten uit te voeren die mentale alertheid en coördinatie vereisen tot zij hebben vastgesteld welk effect domperidon op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Tabel met bijwerkingen
De veiligheid van domperidon werd geëvalueerd in klinische studies en bij post-marketing ervaring. De klinische studies omvatten 1275 patiënten met dyspepsie, gastro-oesofageale refluxstoornis (GERD), spastisch colon (IBS), misselijkheid en braken of andere verwante toestanden in 31 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Alle patiënten waren ten minste 15 jaar oud en kregen ten minste een dosis domperidon. De mediane totale dagelijkse dosis was 30 mg (spreiding 10 tot 80 mg), en de mediane duur van de blootstelling was 28 dagen (spreiding 1 tot 28 dagen).

Onderzoeken bij diabetische gastroparese of symptomen als gevolg van chemotherapie of parkinsonisme werden uitgesloten.

De volgende termen en frequenties worden gebruikt:
zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	**Frequentie van de bijwerkingen van het geneesmiddel**		
	Vaak	**Soms**	**Niet bekend**
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie, inclusief anafylactische shock
Psychische stoornissen		Verlies van libido, angst, agitatie, nervositeit	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, extrapiramidale	Convulsies, Rustelozebenen-syndroom*

		stoornis	
Oogaandoeningen			oculogyrische crisis
Hartaandoeningen			ventriculaire aritmieën, QTc verlenging, torsade de pointes, plotse cardiale dood (zie rubriek 4.4).
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, pruritus, urticaria	Angioedeem
Nier- en urinewegaandoeningen			Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		galactorrhoea, pijnlijke borsten, gevoelige borsten	Gynaecomastie, amenorrhoea.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	
Onderzoeken			Abnormale leverfunctietest, bloedprolactine verhoogd

* Verergering van rusteloze-benen-syndroom bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

In 45 klinische onderzoeken waarbij domperidon in hogere doseringen gedurende een langere periode en voor andere indicaties, waaronder diabetische gastroparese, werd gebruikt, was de frequentie van bijwerkingen (behalve droge mond) aanzienlijk hoger.
Dit was vooral duidelijk voor farmacologisch voorspelbare voorvallen als gevolg van een verhoogde prolactinespiegel. Naast de hierboven genoemde reacties werden ook acathisie, borstsecretie, borstvergroting, borstzwelling, depressie, overgevoeligheid, borstvoedingsstoornis en onregelmatige menstruatie opgemerkt.

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 het 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 werd voornamelijk bij zuigelingen en kinderen gemeld. De symptomen van overdosering kunnen zijn: rusteloosheid, veranderd bewustzijn, convulsie, desoriëntatie, slaperigheid en extrapiramidale reacties.

Behandeling
Er is geen specifiek antidotum tegen domperidon. In geval van overdosering moet onmiddellijk een standaard symptomatische behandeling worden ingesteld. Ecg-bewaking moet worden uitgevoerd, vanwege de mogelijkheid van verlenging van het QTc-interval. Strikt medisch toezicht en ondersteunende behandeling worden aanbevolen.
Anticholinergische, antiparkinsongeneesmiddelen kunnen nut hebben voor het behandelen van extrapiramidale stoornissen.

Het is raadzaam om contact op te nemen met een antigifcentrum voor de laatste aanbevelingen voor de behandeling van een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Propulsiva, ATC-code: A03F A 03

Werkingsmechanisme
Domperidon is een dopamine-antagonist met anti-emetische eigenschappen.

Domperidon dringt niet makkelijk door de bloed-hersenbarrière. Domperidongebruikers, vooral volwassenen, krijgen zeer zelden extrapiramidale stoornissen, maar domperidon bevordert de afgifte van prolactine uit de hypofyse. Het anti-emetische effect is waarschijnlijk toe te schrijven aan een combinatie van perifere (gastrokinetische) effecten en een antagonisme van dopaminereceptoren in de triggerzone van de chemoreceptor, die buiten de bloed-hersenbarrière in de area postrema ligt. Experimenteel onderzoek bij dieren, samen met de lage concentraties aangetroffen in de hersenen, wijzen op een overwegend perifeer effect van domperidon op de dopaminereceptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Onderzoek bij de mens heeft aangetoond dat oraal domperidon de lagere oesofageale druk verhoogt, de antroduodenale motiliteit verbetert en de maaglediging versnelt. Er is geen effect op de uitscheiding van maagsappen.

In overeenstemming met de ICH-E14-richtlijnen werd een grondige QT-studie uitgevoerd. Deze studie, waarbij gebruik werd gemaakt van een placebo, een actieve comparator en een positieve controle, werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die maximaal 80 mg domperidon per dag (10 of 20 mg domperidon vier maal per dag) kregen. In deze studie werd op dag 4 een maximaal QTc-verschil van 3,4 msec gevonden tussen domperidon en placebo in LS-gemiddelde verandering ten opzichte van baseline bij een dosering van 20 mg domperidon vier maal per dag. Het tweezijdige 90% BI (1,0 tot 5,9 msec) overtrof 10 msec niet. Bij toediening van domperidon in een dosering van maximaal 80 mg/dag (d.i. meer dan twee maal de maximaal aanbevolen dosering) werden in deze studie geen klinisch relevante QTc-effecten waargenomen.
Echter, twee eerdere geneesmiddelinteractiestudies gaven enige aanwijzing voor QTc-verlenging bij gebruik van domperidon als monotherapie (10 mg vier maal daags). Het grootste tijd-gematchte gemiddelde verschil in QTcF tussen domperidon en placebo bedroeg 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 ORB 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 snel geabsorbeerd na orale toediening, met piekplasmaconcentraties ongeveer 1 uur na toediening. Binnen het dosisbereik van 10 mg tot 20 mg namen de C_{max}- en AUC-waarden van domperidon evenredig met de dosis toe. Een twee- tot drievoudige accumulatie in de AUC van domperidon werd waargenomen bij herhaalde doseringen domperidon van vier maal per dag (om de 5 uur) gedurende 4 dagen.

Hoewel de biobeschikbaarheid van domperidon verhoogd is bij normale patiënten bij inname na een maaltijd, moeten patiënten met maagdarmklachten domperidon 15 tot 30 minuten vóór een maaltijd innemen. De absorptie van domperidon wordt verminderd door een verminderde zuurtegraad in de maag. De orale biobeschikbaarheid is verminderd door voorafgaande gelijktijdige toediening van cimetidine en natriumbicarbonaat.

Distributie
Domperidon bindt voor 91-93% aan plasmaproteïnen. Onderzoek naar de distributie met radioactief gemerkt geneesmiddel bij dieren heeft een brede weefseldistributie aangetoond, maar een lage concentratie in de hersenen. Kleine hoeveelheden van het geneesmiddel dringen door de placenta bij ratten.

Biotransformatie
Domperidon ondergaat een snel en uitgebreid levermetabolisme door hydroxylering en N-dealkylering. In-vitro experimenten naar het metabolisme met diagnostische remmers hebben aangetoond dat CYP3A4 een van de belangrijkste isozymen is van het cytochroom P-450 dat betrokken is bij de N-dealkylering van domperidon, terwijl CYP3A4, CYP1A2 en CYP2E1 betrokken zijn bij de aromatische hydroxylering van domperidon.

Eliminatie
De urinair en fecaal uitgescheiden hoeveelheid bedraagt respectievelijk 31 en 66% van de orale dosis. De proportie van het in onveranderde vorm uitgescheiden geneesmiddel is klein (10% van de fecale uitscheiding en ongeveer 1% van urine-uitscheiding). De plasmahalfwaardetijd na een éénmalige orale dosis is 7-9 uur bij gezonde proefpersonen, maar is langer bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie
Bij proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Pugh Score 7 tot 9, Child-Pugh score B) zijn de AUC en C_{max} van domperidon respectievelijk 2,9- en 1,5 maal groter dan bij gezonde proefpersonen.

De vrije fractie neemt met 25% toe, en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is verlengd van 15 tot 23 uur. Patiënten met lichte leverinsufficiëntie vertonen een iets lagere systemische blootstelling dan gezonde proefpersonen op basis van de C_{max} en de AUC, zonder verandering in eiwitbinding of terminale halfwaardetijd. Proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie werden niet bestudeerd. Domperidon is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Nieraandoeningen

Bij proefpersonen met ernstig nierfalen (creatinineklaring <30 ml/min/1,73m^2) nam de eliminatiehalfwaardetijd van domperidon toe van 7,4 tot 20,8 uur, maar was de geneesmiddelconcentratie in plasma lager dan bij gezonde vrijwilligers.
Aangezien zeer weinig geneesmiddel (ongeveer 1%) in onveranderde vorm wordt uitgescheiden via de nieren, is het onwaarschijnlijk dat de dosis van één toediening moet worden aangepast bij patiënten met nierfalen.
Bij herhaalde toediening moet de toedieningsfrequentie echter verlaagd worden tot 1 of 2 maal daags, afhankelijk van de ernst van de stoornis, en kan het nodig zijn om de dosis te verlagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Elektrofysiologische *in vitro* en *in vivo* onderzoeken wijzen op een algemeen matig risico van QT-verlenging door domperidon bij mensen. In *in vitro* experimenten op geïsoleerde cellen die werden getransfecteerd met hERG en op geïsoleerde caviamyocyten, was de blootstelling ongeveer 26 tot 47 keer hoger, op basis van de IC_{50}-waarden, waarbij elektrische stromen door IKr ionkanalen werden geïnhibeerd, in vergelijking met de vrije plasmaconcentratie bij mensen na toediening van de maximale dagelijkse dosis van 10 mg drie maal per dag. De veiligheidsmarges voor verlenging van de duur van de actiepotentiaal in *in-vitro*-experimenten op geïsoleerd hartweefsel overtroffen de vrije plasmaconcentratie bij mensen bij de maximale dagelijkse dosis (10 mg 3 maal daags) met een factor 45. De veiligheidsmarges in *in-vitro*-pro-aritmische modellen (geïsoleerd geperfuseerd hart volgens Langendorff) overtroffen de vrije plasmaconcentratie bij de mens bij de maximale dagelijkse dosis (10 mg drie maal per dag) met een factor 9 tot 45. In *in-vivo*-modellen waren de niveaus die geen effect hadden op QTc-verlenging bij honden en de inductie van aritmie in een konijnmodel gesensibiliseerd voor *torsade de pointes*, respectievelijk 22 en 435 keer groter dan de vrije plasmaconcentratie bij de mens bij de maximale dagdosis (10 mg drie maal per dag). Bij het model met verdoofde cavia's werden na trage intraveneuze infusies geen effecten op QTc waargenomen bij een totale plasmaconcentratie van 45,4 ng/ml, welke 3 maal hoger is dan het totale plasmaniveau bij de mens bij een maximale dagdosis (10 mg drie maal per dag). De relevantie van het laatste onderzoek voor de mens na blootstelling aan oraal toegediend domperidon is niet duidelijk.

Als het metabolisme via CYP3A4 wordt geïnhibeerd, kan de vrije plasmaconcentratie van domperidon tot 3 keer stijgen.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Crospovidone
Citroensmaak*
Magnesiumstearaat
Natriumsaccharine
Natriumlaurylsulfaat
Watervrij, hydrofoob colloïdaal silicium

* De citroensmaak is samengesteld uit: maltodextrine (bron van glucose), acaciagom, gebutyleerd hydroxy-anisole, zwaveldioxide (E220), alpha-pinene, bèta-pinene, myrcene, limonene, gamma-terpinene, neral en geranial.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen van 10, 20, 30, 40, 60 en 100 tabletten.

Blisterverpakkingen uit PVC-PVDC/Aluminium.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd .

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

BE445225

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22.11.2013
Datum van laatste verlenging: 11.04.2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2026.
Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026.