

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Domperidon Teva 10 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 12,73 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot licht-crèmekleurige, ronde, biconvexe tabletten, met de opdruk "Do 10".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Domperidon 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 Domperidon 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

Domperidon Teva is gecontra-indiceerd bij matige of ernstige 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 domperidon verlengd is bij ernstige nierinsufficiëntie, moet de toedieningsfrequentie van Domperidon Teva 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

Aanbevolen wordt om de orale vorm van Domperidon Teva vóór de maaltijden in te nemen. Bij inname na de maaltijden is de absorptie van het geneesmiddel iets vertraagd.

4.3 Contra-indicaties

Domperidon Teva is gecontra-indiceerd in de volgende omstandigheden:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- prolactine-secreterende hypofysetumor (prolactinoma)
- wanneer stimulatie van de maagmotiliteit schadelijk zou kunnen zijn, zoals bij patiënten met een gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of perforatie.
- bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)
- bij patiënten met een 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 te 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 electrocardiogram. Tijdens postmarketings surveillance 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 versturende 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 ventrikularitmie 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 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 ventrikularitmie (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.

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde 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 Domperidon Teva (domperidon base) en moeten ze dus na de maaltijd en niet voor de maaltijd ingenomen worden.

Gelijktijdige toediening met levodopa

Hoewel een dosisaanpassing van levodopa niet noodzakelijk wordt geacht, werd een toename (maximaal 30-40%) van de plasmaconcentratie waargenomen wanneer domperidon gelijktijdig met levodopa werd genomen.

De belangrijkste metabole route van domperidon is via CYP3A4. *In vitro* gegevens suggereren dat gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dit enzym significant remmen, kan leiden tot een verhoogde plasmaspiegel van domperidon.

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 points*):

- 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. erythromycine, levofloxacin, moxifloxacin, spiramycine)
- bepaalde antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, 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)
- apomorphine, 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 apomorphine.

Krachtige CYP3A4-remmers (ongeacht hun QT-verlengend effect), zoals:

- proteaseremmers (bijv. ritonavir, saquinavir, telaprevir)
- systemische azool-antischimmelmiddelen (bijv. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol)
- bepaalde macrolide antibiotica (clarithromycine, telithromycine)
(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: azithromycine en roxithromycine (clarithromycine is gecontra-indiceerd, aangezien dit middel een krachtige CYP3A4-remmer is).

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn maar beperkte postmarketing gegevens beschikbaar over het gebruik van domperidon bij zwangere vrouwen. Een studie in ratten heeft reproductietoxiciteit aangetoond bij hoge, maternaal toxische dosissen. Het potentiële risico bij mensen is niet bekend. Dit geneesmiddel dient daarom alleen tijdens de zwangerschap gebruikt te worden wanneer dit op grond van het verwachte therapeutische voordeel gerechtvaardigd is.

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 werden waargenomen na het gebruik van domperidon (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten dus de raad krijgen geen voertuigen te besturen of machines te gebruiken of andere activiteiten uit te oefenen waarvoor mentale alertheid en coördinatie nodig zijn totdat ze hebben vastgesteld welke invloed domperidon op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van domperidon werd geëvalueerd aan de hand van klinische studies en tijdens postmarketing ervaring. Bij de klinische studies waren 1.275 patiënten betrokken met dyspepsie, gastro-oesofageale refluxstoornis (GERD), spastisch colon (IBS), misselijkheid en braken of andere verwante toestanden en werden 31 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd. Alle patiënten waren ten minste 15 jaar oud en kregen ten minste een dosis domperidon (domperidon base). 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). Onderzoek bij diabetische gastroparese of symptomen als gevolg van chemotherapie of parkinsonisme werden uitgesloten.

De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie van de bijwerkingen van het geneesmiddel		
	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reacties (inclusief anafylactische shock)
Psychische stoornissen		Verlies van libido, angst, rusteloosheid, zenuwachtigheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, extrapiramidale stoornissen	Convulsies, rusteloze-benensyndroom*
Oogaandoeningen			Rollende ogen
Hartaandoeningen			Ventrikularitmie, verlenging van het QTc-interval,

			torsade de pointes, plotse hartdood (zie rubriek 4.4)
Maagdarmseleraan-doeningen	Droge mond	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, jeuk, netelroos	Angio-oedeem
Nier- en Urinewegaandoeningen			Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Galactorroe, pijn in de borst, gevoeligheid in de borsten	Gynaecomastie, amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	
Onderzoeken			Afwijkende leverfunctietests, verhoogde prolactine-spiegels.

* verergering van rusteloze-benensyndroom 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, borstswelling, 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 - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosis werd voornamelijk gerapporteerd bij zuigelingen en kinderen. De symptomen van overdosering kunnen bestaan uit: agitatie, verandert bewustzijn, convulsies, desoriëntatie, slaperigheid en extrapiramidale reacties.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor 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. Anticholinerge anti-parkinsonmiddelen kunnen nuttig zijn 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 A03.

Werkingsmechanisme

Domperidon is een dopamine-antagonist met anti-emetische eigenschappen. Domperidon passeert niet gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Bij mensen die domperidon gebruiken zijn extrapiramidale stoornissen, met name bij volwassenen, heel zeldzaam, maar domperidon stimuleert wel de afgifte van prolactine uit de hypofyse. De anti-emetische werking is waarschijnlijk te danken aan een combinatie van perifere (gastrokinetische) effecten en antagonisme van dopaminereceptoren in de chemoreceptor-triggerzone, die buiten de bloed-hersenbarrière in de area postrema is gelegen. Dierstudies, en ook de lage concentraties die in de hersenen worden gevonden, wijzen erop dat domperidon hoofdzakelijk een perifeer effect heeft op de dopaminereceptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Studies bij mensen hebben aangetoond dat oraal domperidon de lagere oesofagiale druk verhoogt, de antroduodenale motiliteit verbetert, alsook de maaglediging versnelt. Domperidon heeft geen effect op de maagsecretie.

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 toegediend). 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 4 maal per dag (om de 5 uur) gedurende 4 dagen.

Hoewel de biologische beschikbaarheid van domperidon versterkt is bij gewone proefpersonen bij inname na een maaltijd, moeten patiënten met maagdarmklachten domperidon 15-30 minuten vóór een maaltijd innemen. De absorptie van domperidon wordt verminderd door een laag zuurgehalte in de maag. De orale biobeschikbaarheid is verminderd door voorafgaande gelijktijdige toediening van cimetidine en natriumbicarbonaat.

Distributie

Domperidon is voor 91-93% gebonden aan plasma eiwitten. Distributiestudies met radioactief gelabeld geneesmiddel bij dieren toonden een weefselverdeling aan, maar een lage hersenconcentratie. Bij ratten passeren geringe hoeveelheden van het geneesmiddel de placenta.

Biotransformatie

Domperidon ondergaat een snel en uitgebreid levermetabolisme door hydroxylering en N-dealkylering. *In vitro* metabolisme-experimenten met diagnostische remmers toonden aan dat CYP3A4, een belangrijke vorm van cytochroom P-450, een rol speelt bij de N-dealkylering van domperidon, terwijl CYP3A4, CYP1A2 en CYP2E1 een rol spelen bij de aromatische hydroxylering van domperidon.

Eliminatie

De urinaire en fecale excretie bedragen respectievelijk 31 en 66% van de oraal toegediende dosis. Het gedeelte van het geneesmiddel dat onveranderd wordt uitgescheiden, is klein (10% van de fecale excretie en ongeveer 1 % van de urinaire excretie). De plasmahalfwaardetijd na een éénmalige orale dosis bij gezonde proefpersonen bedraagt 7-9 uur, maar is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie langer.

Bijzondere 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).

Nierinsufficiëntie

Bij proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min/1,73m²) 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 een toediening moet worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie.

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* studies tonen voor domperidon globaal een matig risico op het verlengen van het QT-interval aan bij de mens. Elektrofysiologische *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken wijzen op een algemeen matig risico van QTc-verlenging door domperidon bij mensen. In *in vitro*-experimenten op geïsoleerde cellen die werden getransfecteerd met hERG en op geïsoleerde myocyten van de cavia, waren de blootstellingsratio's ongeveer 26 tot 47 keer hoger, op basis van de IC50-waarden, waarbij elektrische stromen door IK_r 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 drie 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 hoge, maternaal toxische doses (meer dan 40 maal de aanbevolen dosis bij mensen), werden teratogene effecten bij de rat waargenomen. Er werden geen teratogene effecten waargenomen bij muizen en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet: lactosemonohydraat, maïszetmeel, natriumlaurylsulfaat, povidon K30, microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumanhydraat, magnesiumstearaat.

Materiaal van de filmcoating: hypromellose (5mPa.s), propyleenglycol, talk, titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Filmomhulde tabletten in polyethyleen tablettencontainer met polyethyleen of polypropyleen drukdop of schroefdop met 100 filmomhulde tabletten.

Kartonnen doosjes met 1, 2, 3, 4, 5 of 10 (PVC/Al) blisterverpakkingen met elk 10 filmomhulde tabletten.

Kartonnen doosjes met 20 (PVC/Al) blisterverpakkingen met elk 20 filmomhulde tabletten.

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.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN_

Blisterverpakking: BE220981
Tablettencontainer: BE372066

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 2001
- B. Datum van laatste verlenging: 1 april 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
domperidonteva-SKPN-afsl-implV37-aug23.docx

- A. Datum van de laatste herziening van de SKP: 08/2023.
- B. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 08/2023.