

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Domperidone Instant EG 10 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een orodispergeerbare tablet bevat 10 mg domperidon.

Hulpstoffen met bekend effect: glucose, zwaveldioxide (E220)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Domperidone Instant EG 10 mg orodispergeerbare tabletten is geïndiceerd voor het verlichten van de symptomen van misselijkheid en braken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Posologie

De laagste werkzame dosis van Domperidone Instant EG 10 mg orodispergeerbare tabletten 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 EG is gecontra-indiceerd bij matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). De dosis hoeft echter niet te worden gewijzigd bij lichte leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Aangezien de eliminatiehalfwaardetijd van domperidon verlengd is bij ernstige nierinsufficiëntie, moet de toedieningsfrequentie van Domperidone Instant EG 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.

Wijze van toediening:

Het wordt aanbevolen de orale vorm van Domperidone Instant EG vóór de maaltijd in te nemen. Bij inname na de maaltijd wordt de absorptie van het geneesmiddel iets vertraagd.

Het 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

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- Bekende overgevoeligheid voor domperidon of voor één van de hulpstoffen,
- Prolactinesecreterende hypofysetumor (prolactinoom).
- wanneer een stimulatie van de maagmotiliteit schadelijk is, bijv. bij patiënten met gastrointestinale 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 met QT-verlengende geneesmiddelen, met uitzondering van apomorfine (zie rubrieken 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

De eliminatiehalfwaardetijd van domperidon is verlengd bij ernstige nierinsufficiëntie. Bij herhaalde toediening dient de toedieningsfrequentie van domperidon te worden verlaagd tot 1 of 2 maal per dag, afhankelijk van de ernst van de stoornis. Het kan ook nodig zijn om de dosis te verlagen.

Cardiovasculaire effecten

Domperidon is in verband gebracht met verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram. 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 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 bij volwassenen en kinderen.

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.

Voorzorgen

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

Domperidone Instant EG bevat sulfieten en kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

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 toedieningsvormen van Domperidone Instant EG 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 CYP3A4 remmen, kan resulteren in 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. erytromycine, levofloxacin, moxifloxacin, 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 (claritromycine en telitromycine) (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van de volgende middelen wordt niet aanbevolen

Matige CYP3A4-remmers zoals diltiazem, verapamil en sommige macroliden (zie rubriek 4.3).

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 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte postmarketing gegevens beschikbaar over het gebruik van domperidone 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 Domperidone Instant EG 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 danwel 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 domperidone (zie rubriek 4.8). Patienten 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 Domperidone Instant EG op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van domperidone werd geëvalueerd aan de hand van klinische studies en tijdens postmarketing ervaring. Bij de klinische studies (31 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken) waren 1275 patiënten betrokken met dyspepsie, gastrooesofageale refluxstoornis (GERD), spastisch colon (IBS), misselijkheid en braken of andere verwante toestanden.

Alle patienten waren ten minste 15 jaar oud en kregen ten minste een dosis Domperidone Instant EG. 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 bijwerkingen staan hieronder gerangschikt per frequentie, op basis van de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klassen (MedDRA- classificatie)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>		Asthenie	
<u>Immuunsysteem-aandoeningen</u>			Allergische reacties inclusief anafylactische shock, anafylactische reactie
<u>Zenuwstelsel-aandoeningen</u>		Duizeligheid, Slaperigheid, Hoofdpijn, Extrapiramidale Stoornissen	Convulsies, Restless legs-syndroom*
<u>Oogaandoeningen</u>			Rollende ogen
<u>Maagdarmstelsel-aandoeningen</u>	Droge mond	Diarree	
<u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u>		Pruritus Huiduitslag Urticaria	Angio-oedeem
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>			Urineretentie
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>		Galactorroe Pijn in de borst Gevoeligheid in de borsten	Gynaecomastie Amenorroe
<u>Hartaandoeningen</u>			Ventrikularitmie, verlenging van het QTc-interval, Torsade de pointes, plotse hartdood (zie rubriek 4.4)
<u>Psychische stoornissen</u>		Verlies van libido Angst, agitatie, zenuwachtigheid	
<u>Onderzoeken</u>			Abnormale leverfunctietest, verhoogde prolactinespiegel in bloed

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

In 45 klinische onderzoeken waarbij domperidone 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, borstzwellings, depressie, overgevoeligheid, borstvoedingsstoornis en onregelmatige menstruatie opgemerkt.

Extrapiramidale stoornissen komen voornamelijk voor bij pasgeborenen en zuigelingen.

Andere effecten die verband houden met het centrale zenuwstelsel als convulsies en rusteloosheid worden ook voornamelijk gemeld bij zuigelingen en kinderen.

Door de aanwezigheid van zwaveldioxide (E220) bestaat er in zeldzame gevallen gevaar voor ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen.

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 FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering werd voornamelijk bij zuigelingen en kinderen gemeld. De symptomen van overdosering kunnen zijn: rusteloosheid, veranderd bewustzijn, convulsies, desorientatie, 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 QT-interval.

Maagspoeling en de toediening van geactiveerde kool kunnen nuttig zijn. Nauwlettend medisch toezicht en ondersteunende maatregelen zijn aanbevolen. Anticholinergica kunnen nuttig zijn om extrapiramidale reacties onder controle te houden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propulsiva, ATC-code: A03FA03.

Domperidon is een dopamineantagonist met anti-emetische eigenschappen.

Domperidone dringt niet makkelijk door de bloed-hersenbarrière. Bij patiënten die domperidon gebruiken (vooral bij volwassenen) treden extrapiramidale stoornissen zeer zelden op, maar domperidon stimuleert wel de afgifte van prolactine uit de hypofyse. De anti-emetische werking van domperidon is mogelijk te wijten aan een combinatie van perifere effecten (maagmotiliteit) en antagonisme van de dopaminereceptoren in de chemoreceptor-triggerzone die buiten de bloed-hersenbarrière in de area postrema is gelegen. Dierstudies en ook de lage concentraties domperidon die in de hersenen worden gevonden, wijzen erop dat domperidon hoofdzakelijk een perifeer effect heeft op de dopaminereceptoren.

Studies bij mensen hebben aangetoond dat oraal domperidon de lagere oesofagale druk verhoogt, de antroduodenale motiliteit verbetert en 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 4 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 4 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 4 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).

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 voor één maaltijd innemen. De absorptie van domperidon wordt verminderd door een laag zuurgehalte in de maag. De orale biologische beschikbaarheid is verminderd door voorafgaande gelijktijdige toediening van cimetidine en natriumbicarbonaat.

Gebaseerd op de C_{max} na herhaalde toediening van 60 mg zetabletten tweemaal per dag, wordt verwacht dat toediening van tweemaal per dag van een 30 mg zetpil dezelfde piekplasmaconcentraties geeft als deze van een 10 mg orale dosis viermaal per dag toegediend.

Distributie

Domperidone 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 uitvoerig levermetabolisme door hydroxylering en N-dealkylering. *In vitro* metabolisme-experimenten met diagnostische remmers toonden aan dat CYP3A4 een belangrijke vorm van cytochroom P-450 is en 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 orale dosis. Het gedeelte van het geneesmiddel dat ongewijzigd wordt uitgescheiden, is klein (10% van de fecale excretie en ongeveer 1% van de urinaire excretie). De plasmahalfwaardetijd na een eenmalige dosis bedraagt 7 tot 9 uur bij gezonde vrijwilligers, maar is langer bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3)

Bij proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Pugh Score 7 tot 9, Child-Pugh score B) zijn de AUC en C_{max} van domperidone 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.

Domperidone 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 domperidone 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 (zie rubriek 4.4), is het onwaarschijnlijk dat de dosis van één 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.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor de pediatrische populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Elektrofysiologische in-vitro- en in-vivo-onderzoeken wijzen op een algemeen matig risico van QTc-verlenging door domperidone 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 IKr ionkanalen werden geïnhibeerd in vergelijking met de vrije plasmaconcentratie bij mensen na toediening van de maximale dagelijkse dosis van 10 mg 3 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 3 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 3 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 3 maal per dag). De relevantie van het laatste onderzoek voor de mens na blootstelling aan oraal toegediend domperidone is niet duidelijk.

Als het metabolisme via CYP3A4 wordt geïnhibeerd, kan de vrije plasmaconcentratie van domperidone 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, crospovidon, citroensmaakstof*, magnesiumstearaat, natriumsaccharine, natriumlaurilsulfaat, colloïdaal hydrofoob watervrij siliciumdioxide.

*Citraensmaakstof: maltodextrine (bron van glucose), Arabische gom, gebutyleerd hydroxyanisol, zwaveldioxide (E220), alfapineen, bètapineen, myrceen, limoneen, gammaterpineen, 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.

De blisterverpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 20, 30, 40, 60 en 100 tabletten in een blisterverpakking (PVC /PVDC/Aluminium).
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE342946

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/10/2009.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2019.

Datum van herziening van de tekst: 07/2019.