SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Domperidone EG 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 12,72 mg domperidone maleaat overeenkomend met 10 mg domperidone.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Domperidone EG tabletten bevat 54,48 mg lactose per dosis.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, ronde, biconvexe tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Therapeutische indicaties

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

3.2 Dosering en wijze van toediening

De laagste werkzame dosis van Domperidone EG 10 mg tabletten dient te worden gebruikt gedurende de kortste tijdperiode die nodig is om misselijkheid en braken onder controle te krijgen.

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

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.

Dosering
Doorgaans dient de maximale behandelingduur 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.

Pediatrische patiënten
De werkzaamheid van Domperidone EG bij kinderen jonger dan 12 jaar werd niet bewezen (zie sectie 5.1).
De werkzaamheid van Domperidone EG bij adolescenten van 12 jaar of ouder en met een lichaamsgewicht onder 35kg werd niet bewezen.

Leverinsufficiëntie:

Domperidone EG 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 domperidone verlengd is bij ernstige nierinsufficiëntie, moet de toedieningsfrequentie van Domperidone EG 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.

3.3 Contra-indicaties

Domperidone EG 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 (prolactinoma).
- Bevestigd of vermoedelijk feochromocytoom vanwege het risico op episodes van ernstige hypertensie.
- 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 rubriek 4.4 en 4.5).
- Bij gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers (ongeacht hun QT-verlengende effecten) (zie rubriek 4.5).

Domperidone EG mag niet worden gebruikt wanneer stimulatie van de maagmotiliteit schadelijk zou kunnen zijn, zoals bij een gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of perforatie.

3.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierinsufficiëntie
De eliminatiehalfwaardetijd van domperidone is verlengd bij ernstige nierinsufficiëntie. Bij herhaalde toediening dient de toedieningsfrequentie van domperidone 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.
Dergelijke patiënten die langdurig Domperidone EG krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd.

Cardiovasculaire gevolgen
Domperidone 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 domperidone 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 domperidone 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 domperidone dient gebruikt te worden bij volwassenen en kinderen.

Domperidone 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 domperidone 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
Domperidone EG bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactosedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3.5 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 EG (domperidone base) en moeten ze dus na de maaltijd en niet vóór de maaltijd ingenomen worden.

Gelijktijdige toediening van levodopa
Hoewel een dosisaanpassing van levodopa niet noodzakelijk geacht wordt, werd een toename van de levodopaconcentratie in het plasma (max 30-40%) waargenomen wanneer domperidone samen met levodopa werd ingenomen. Zie rubriek 4.5.

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

Verhoogd risico op verlenging van het QT-interval vanwege farmacodynamische en/of farmacokinetische interacties.

Gelijktijdig gebruik van de volgende stoffen is gecontra-indiceerd
QTc- verlengende geneesmiddelen:
- 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, 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 macroliden (erythromycine, clarithromycine en telithromycine) (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: azithromycine en roxithromycine (clarithromycine is gecontra-indiceerd, aangezien dit middel een krachtige CYP3A4-remmer is).

Levodopa: Toename van de plasmaspiegels van levodopa (max 30-40%). Zie rubriek 4.4.

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

3.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Borstvoeding
Domperidone 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 domperidone 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.

3.7 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). 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 Domperidone EG op hen heeft.

3.8 Bijwerkingen

De veiligheid van domperidone werd geëvalueerd aan de hand van klinische studies en tijdens postmarketing ervaring. Bij de klinische studies waren 1275 patiënten betrokken met dyspepsie, gastrooesofageale 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 domperidone 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 (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1000, <1/100), zelden (≥1/10000, <1/1000), zeer zelden (<1/10000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

- *Immuunsysteemaandoeningen:*
  - Niet bekend: anafylactische reactie (inclusief anafylactische shock
- *Psychische stoornissen:*
  - Soms: verlies van libido, angst, rusteloosheid, zenuwachtigheid
- *Zenuwstelselaandoeningen:*
  - Soms: duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, extrapiramidale stoornissen
  - Niet bekend: convulsies, restless legs-syndroom (verergering van het restless legs-syndroom bij patiënten met de ziekte van Parkinson)
- *Oogaandoeningen*
  - Niet bekend: rollende ogen
- *Hartaandoeningen:*
  - Niet bekend: Ventrikelaritmie, verlenging van het QTc-interval, torsade de pointes, plotse hartdood (zie rubriek 4.4)
- *Maagdarmstelselaandoeningen:*
  - Vaak: droge mond
  - Soms: diarree
- *Huid- en onderhuidaandoeningen:*
  - Soms: uitslag, jeuk, netelroos
  - Niet bekend: angio-oedeem
- *Nier- en urinewegaandoeningen*
  - Niet bekend: urineretentie
- *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:*
  - Soms: galactorroe, pijn in de borst, gevoeligheid in de borsten
  - Niet bekend: gynaecomastie, amenorroe
- *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsen*
  - Vaak: asthenie
- *Onderzoeken:*
  - Niet bekend: afwijkende leverfunctietests, verhoogde prolactinespiegel in bloed

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, borstzwelling, depressie, overgevoeligheid, borstvoedingsstoornis en onregelmatige menstruatie opgemerkt.

Pediatrische patiënten
Andere bijwerkingen die verband houden met het centraal zenuwstelsel zoals convulsies, opwinding en slaperigheid zijn eveneens zeer zeldzaam en worden voornamelijk gerapporteerd bij baby's en kinderen.

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:
België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxemburg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

3.9 Overdosering

Symptomen:
Overdosering werd voornamelijk gerapporteerd bij baby's en kinderen. Symptomen van overdosering kunnen bestaan uit: opwinding, convulsies, verstoord bewustzijn, sufheid, desoriëntatie en extrapiramidale reacties, vooral bij kinderen.

Behandeling:
Er is geen specifiek antidotum tegen domperidone. 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. Nauwlettend medisch toezicht en ondersteunende maatregelen zijn aanbevolen. Anticholinergische, anti-parkinsongeneesmiddelen kunnen nut hebben voor het behandelen van extrapiramidale stoornissen.

Het is aangeraden om het antigifcentrum te contacteren om de meest recente infomatie te ontvangen voor de behandeling van een overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

4.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Domperidone is een dopamine-antagonist met anti-emetische eigenschappen. Domperidone passeert niet gemakkelijk de bloedhersenbarrière. Bij mensen die domperidone gebruiken zijn extrapiramidale effecten, met name bij volwassenen, heel zeldzaam, maar domperidone 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 chemoreceptortriggerzone, die buiten de bloedhersenbarrière in de area postrema is gelegen. Dierstudies, en ook de lage concentraties die in de hersenen worden gevonden, wijzen erop dat domperidone hoofdzakelijk een perifeer effect heeft op de dopaminereceptoren.

Studies bij mensen hebben aangetoond dat oraal domperidone de lagere oesofagale druk verhoogt, de antroduodenale motiliteit verbetert, alsook de maaglediging versnelt. Domperidone 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 domperidone per dag (10 of 20 mg domperidone 4 maal per dag) kregen. In deze studie werd op dag 4 een maximaal QTc-verschil van 3,4 msec gevonden tussen domperidone en placebo in LS-gemiddelde verandering ten opzichte van baseline bij een dosering van 20 mg domperidone 4 maal per dag. Het tweezijdige 90% BI (1,0 tot 5,9 msec) overtrof 10 msec niet. Bij toediening van domperidone 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 domperidone als monotherapie (10 mg 4 maal daags). Het grootste tijd-gematchte

gemiddelde verschil in QTcF tussen domperidone 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 domperidone 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 domperidone 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).

4.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Domperidone wordt snel geabsorbeerd na orale toediening, met piekplasmaconcentraties ongeveer 1 uur na toediening. Binnen het dosisbereik van 10 mg tot 20 mg namen de Cmax- en AUC-waarden van domperidone evenredig met de dosis toe. Een twee- tot drievoudige accumulatie in de AUC van domperidone werd waargenomen bij herhaalde doseringen domperidone van 4 maal per dag (om de 5 uur) gedurende 4 dagen.

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

Distributie
Oraal domperidone lijkt niet te accumuleren, noch zijn eigen metabolisme te induceren; een piek plasmaspiegel na 90 minuten van 21 ng/ml na twee weken orale toediening van 30 mg per dag was bijna gelijk aan die van 18 ng/ml na de eerste dosis. Domperidone is voor 91-93% gebonden aan plasmaeiwitten. 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
Domperidone 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 domperidone, terwijl CYP3A4, CYP1A2 en CYP2E1 een rol spelen bij de aromatische hydroxylering van domperidone.

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 een ernstige nierinsufficiëntie langer.

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3)
Bij proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Pugh Score 7 tot 9, Child-Pugh score B) zijn de AUC en Cmax 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 Cmax 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/1,73m^2) 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, 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.

4.3 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

5.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Povidon

Magnesiumstearaat
Siliciumdioxide
Natriumlaurylsulfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaring

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-Alu blisterverpakkingen met 30 tabletten.

5.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

BE249496

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/03/2003
Datum van laatste verlenging: 14/11/2014

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2025
Datum van herziening van de tekst: 10/2025