SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zilium 10 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 12,72 mg domperidonmaleaat, overeenkomend met 10 mg domperidon.

Hulpstoffen met bekend effect:
bevat lactosemonohydraat (54,48 mg/tablet) en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, ronde, biconvexe tablet voorzien van inscriptie "DM10" op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zilium is geïndiceerd voor het verlichten van de symptomen van misselijkheid en braken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Het wordt aanbevolen de orale vormen van Zilium vóór de maaltijden in te nemen. Bij inname na de maaltijden 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.

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):
Één tablet van 10 mg, maximaal 3 maal per dag, met een maximale dosis van 30 mg per dag.

Leverinsufficiëntie

Zilium 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 Zilium 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 van jonger dan 12 jaar werd niet bewezen (zie sectie 5.1).
De werzaamheid van domperidon bij adolescenten van 12 jaar of ouder en met een lichaamsgewicht onder 35 kg werd niet bewezen.

4.3 Contra-indicaties

Zilium tabletten zijn gecontra-ïndiceerd in de volgende situaties:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Prolactine-secreterende 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 gekende, bestaande verlenging van het hartgeleidingsinterval, vooral QTc, en patiënten met significante elektrolytenstoornissen of onderliggende hartziekten, zoals congestief hartfalen (zie rubriek 4.4);
- Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, met uitzondering van apomorfine (zie rubriek 4.4 en 4.5);
- Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers (ongeacht hun QT-verlengende effecten) (zie rubriek 4.5).
- Bevestigd of vermoedelijk feochromocytoom vanwege het risico op episodes van ernstige hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierinsufficiëntie

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 elektrocardiogram. Tijdens postmarketingsurveillance zijn er zeer zeldzame gevallen geweest van QT-verlenging en *torsades 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.

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 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 bij gebruik

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algemene lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

De tabletten bevatten 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 toedingingsvormen van domperidon en moeten ze dus na de maaltijd en niet vóór de maaltijd genomen worden.

Gelijktijdig 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.

Domperidon wordt voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd. *In vitro*-gegevens wijzen erop dat gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dit enzym sterk remmen, de plasmaconcentratie van domperidon kunnen 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 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, levofloxacine, moxifloxacine, spiramycine)
- bepaalde antischimmelmiddelen (bijv. flucanozole, 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)
- sommige 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. 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 marcoliden 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 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 hoge, maternaal toxische dosis. Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend. Daarom mag Zilium 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 de 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 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

De veiligheid van domperidon werd geëvalueerd aan de hand van klinische studies en tijdens post-marketing ervaring. Bij de klinische studies waren 1275 patiënten betrokken met dyspepsie, gastro-oesofageale refluxstoornis (GERD), spastische colon (IBS), misselijkheid en braken of andere verwante toestanden en werden 31 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd. Alle patiënten waren tenminste 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). 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 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerking frequentie**		
	Vaak	**Soms**	**Niet bekend**
Immuunsysteemaan-doeningen			Anafylactische reacties (inclusief anafylactische shock)
Psychische stoornissen		Verlies van libido Angst Rusteloosheid Zenuwachtigheid	
Zenuwstelselaandoe-ningen		Duizeligheid Slaperigheid Hoofdpijn Extrapiramidale stoornissen	Convulsies “Restless leg” syndroom*
Oogaandoeningen			Rollende ogen
Hartaandoeningen			Ventrikelaritmie Verlenging van het QTc-interval, Torsade de pointes Plotse hartdood

			(zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaan-doeningen	Droge mond	Diarree	
Huid- en Onderhuidaandoe-ningen		Uitslag Jeuk Netelroos	Angio-oedeem
Nier- en urinewegaandoe-ningen			Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Galactorroe Pijn in de borst Gevoeligheid in de borsten	Gynaecomastie Amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Asthenie	
Onderzoeken			Afwijkende leverfunctietests, Verhoogde prolactinespiegel in bloed

*verrergering van “restless leg” 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: 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, convulsies, desoriëntatie, slaperigheid en extrapiramidale reacties.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen domperidon, maar 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.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie*:* Propulsiva; ATC-code: A03FA03

Domperidon is een dopamine-antagonist met anti-emetische eigenschappen. Domperidon dringt niet gemakkelijk 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 antagonisme van de 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. Onderzoek bij de mens heeft aangetoond dat oraal domperidon de lagere oesofaegeale 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 gemaakt werd 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 de 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 de 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 ORT bij het inkorten van episodes van braken tijdens de eerste 48 uur na de eerste toediening van de behandeling (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Domperidon wordt 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 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 voornaamste isozymen is van 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 de 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.

Leverinsufficiëntie

De AUC en C_{max} van domperidon zijn 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/1,73m^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 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*-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 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 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

Lactosemonohydraat – maïszetmeel - povidone K 30 (E1201) - natriumlaurylsulfaat, microkristallijne cellulose (E460) – anhydrisch colloïdaal siliciumdioxide (E551) - magnesiumstearaat (E470B).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 tabletten per doorzichtige PVC/Al blisterverpakking.
Verpakkingen van 10, 20 30, 50 of 100 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.

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

Ceres Pharmaceuticals NV
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

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

BE221392

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/03/2001.

Datum van laatste verlenging: 28/07/2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2026