

Gerenvoieerde versie

DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG
orodispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 november 2021

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Domperidon Smeltablet Teva 10 mg, orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Domperidon Smeltablet Teva bevat 10 mg domperidon per orodispergeerbare tablet.

Hulpstof met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet bevat minder dan 0,013 microgram zwaveldioxide (E220).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tabletten.

De orodispergeerbare tabletten zijn rond en wit met een citroensmaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Domperidon Smeltablet Teva is geïndiceerd voor het verlichten van de symptomen van misselijkheid en braken bij volwassenen en kinderen ouder dan 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 Smeltablet 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)

Met opmerkingen [LLD1]: Section is in compliance with Teva NL layout

Gerenvoieerde versie

DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG orodispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 november 2021

Bladzijde : 2

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

Leverinsufficiëntie

Domperidon Smelttablet Teva is gecontra-indiceerd bij matig 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 ernstig nierfalen, moet de toedieningsfrequentie van Domperidon Smelttablet 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 populatie

De werkzaamheid van domperidon bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

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

Wijze van toediening

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

Domperidon is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- prolactine-secreterende hypofysetumor (prolactinoom)
- wanneer stimulatie van de maagmotiliteit schadelijk zou kunnen zijn, bijv. bij patiënten met maagdarmbloedingen, 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 rubrieken 4.4 en 4.5)
- bij gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers (ongeacht hun QT-verlengende effecten) (zie rubriek 4.5).

Gerenvoieerde versie

DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG
orodispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 november 2021

Bladzijde : 3

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierinsufficiëntie

Aangezien de eliminatiehalfwaardetijd van domperidon verlengd is bij ernstige nierinsufficiëntie, moet de toedieningsfrequentie van domperidon bij herhaalde toediening worden verlaagd tot 1 of 2 maal daags, 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 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.

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.

Gelijktijdige toediening van levodopa

Hoewel er geen aanpassing in de dosering van levodopa noodzakelijk wordt geacht, is een toename van levodopa plasmaconcentratie (max 30-40%) waargenomen wanneer domperidon gelijktijdig met

Gerenvoieerde versie

DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG orodispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 november 2021

Bladzijde : 4

levodopa werd gebruikt (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Zwaveldioxide (E220)

Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Levodopa: verhoogde levodopa plasmaconcentraties (max 30-40%) (zie rubriek 4.4).

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 torsade de pointes):

- antiaritmica van klasse IA (bijv. disopyramide, hydrokinidine, kinidine)
- antiaritmica van klasse III (bijv. amiodaron, dofetilide, dronedaron, ibutilide, sotalol)
- bepaalde antipsychotica (bijv. haloperidol, pimozone, sertindol)
- bepaalde antidepressiva (bijv. citalopram, escitalopram)
- bepaalde antibiotica (bijv. erytromycine, 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)
- 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).

Gerenvoieerde versie

DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG orodispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 november 2021

Bladzijde : 5

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

- proteaseremmers (bijv. ritonavir, saquinavir, telaprevir)
- systemische azool-antischimmelmiddelen (bijv. intraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol)
- bepaalde macrolide antibiotica (bijv. claritromycine, telitromycine) (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van de volgende middelen wordt niet aanbevolen

Matige CYP3A4-remmers zoals diltiazem, verapamil en sommige macroliden.

Bij gelijktijdig gebruik van de volgende middelen moet voorzichtigheid worden betracht

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte postmarketinggegevens beschikbaar over het gebruik van domperidon bij zwangere vrouwen. Een onderzoek bij ratten heeft reproductietoxiciteit aangetoond bij een hoge, maternale toxische dosis. Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend. Daarom mag dit middel alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als dit gerechtvaardigd wordt door het verwachte therapeutische voordeel.

Borstvoeding

Domperidon wordt uitgescheiden in de moedermelk en zuigelingen die borstvoeding krijgen, ontvangen minder dan 0,1% van de maternale dosis, aangepast volgens gewicht. Het optreden van nadelige effecten na blootstelling via de moedermelk, met name effecten op het hart, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met domperidon moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Voorzichtigheid is geboden in geval van risicofactoren voor QTc-verlenging bij zuigelingen die borstvoeding krijgen.

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

Duizeligheid en slaperigheid werden waargenomen na het gebruik van domperidon (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten dus geadviseerd worden 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.

Gerenvoieerde versie

DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG
orodispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 november 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

4.8 Bijwerkingen

De lijst met bijwerkingen is gerangschikt in een tabel

De veiligheid van domperidon werd geëvalueerd aan de hand van klinische studies en tijdens post-marketingervaring. Bij de klinische studies waren 1275 patiënten betrokken met dyspepsie, gastro-oesofageale refluxstoornis (GERD), spastisch colon (IBS), misselijkheid en braken of andere verwante toestanden en werden in 31 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd. Alle patiënten waren ten minste 15 jaar oud en kregen ten minste één 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* ($\geq 1/10$), *vaak* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *soms* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *zelden* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *zeer zelden* ($< 1/10.000$), *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking frequentie		
	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie (inclusief anafylactische shock)
Psychische stoornissen		Minder libido, angst, agitatie, nervositeit	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, extrapiramidale stoornissen	Convulsies, restless legs syndroom*
Oogaandoeningen			Rollende ogen
Hartaandoeningen			Ventrikularitmieën, verlenging van het QTc-interval, torsade de pointes, plotselinge hartdood (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria, pruritus, huiduitslag	Angio-oedeem
Nier- en urinewegaandoeningen			Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Galactorroe, pijnlijke borsten, gevoelige borsten	Gynaecomastie, amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	

Gerenvoieerde versie

DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG
orodispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 november 2021

Bladzijde : 7

Onderzoeken			Abnormale leverfunctiewaarden, Verhoogde prolactinewaarden in het bloed
-------------	--	--	---

* verergering van restless legs 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, borstzwellings, 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen domperidon. In geval van overdosering moet onmiddellijk een standaard symptomatische behandeling worden ingesteld. ECG-bewaking moet worden uitgevoerd, vanwege de mogelijkheid van verlenging van het QTc-interval. Strikt medisch toezicht en ondersteunende behandeling worden aanbevolen.

Anticholinerge, anti-parkinson geneesmiddelen kunnen nut hebben voor het behandelen van extrapiramidale stoornissen. Het wordt aangeraden om contact op te nemen met een EHBO/spoedeisende hulpafdeling voor de laatste aanbevelingen voor de behandeling van een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propulsiva, ATC-code: A03F A 03.

Gerenvoieerde versie

DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG orodispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 november 2021

Bladzijde : 8

Werkingsmechanisme

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

In overeenstemming met de ICH-E14-richtlijnen werd een grondige QT-studie uitgevoerd. Deze studie, waarbij gebruik werd gemaakt van een placebo, een actieve comparator en een positieve controle, werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die maximaal 80 mg domperidon per dag (10 of 20 mg domperidon vier maal per dag) kregen. In deze studie werd op dag 4 een maximaal QTc-verschil van 3,4 msec gevonden tussen domperidon en placebo in LS-gemiddelde verandering ten opzichte van baseline bij een dosering van 20 mg domperidon vier maal per dag. Het tweezijdige 90% BI (1,0 tot 5,9 msec) overtrof 10 msec niet. Bij toediening van domperidon in een dosering van maximaal 80 mg/dag (d.i. meer dan tweemaal 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 bij gebruik vier maal daags). Het grootste tijd-gematchte gemiddelde verschil in QTcF tussen domperidon en placebo bedroeg respectievelijk 5,4 msec (95% BI: -1,7 tot 12,4) en 7,5 msec (95% BI: 0,6 tot 14,4).

Klinische studie bij zuigelingen en kinderen van 12 jaar en jonger

Een multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, prospectieve studie met parallele groepen werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid 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

Gerenvoieerde versie

DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG orodispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 november 2021

Bladzijde : 9

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 normale patiënten 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 biologische beschikbaarheid 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 urine-uitscheiding). De plasmahalfwaardetijd na een éénmalige orale dosis is 7-9 uur bij gezonde proefpersonen, maar is langer bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie.

Speciale patiëntengroepen

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

Gerenvoieerde versie

DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG orodispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 november 2021

Bladzijde : 10

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/1,73 m²) 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 getransfekteerd 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 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 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.

Gerenvoieerde versie

DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG
orodispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 november 2021

Bladzijde : 11

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Citroensmaakstof*
Magnesiumstearaat
Natriumsaccharine
Natriumlaurylsulfaat
Hydrofobe, colloïdale silica, anhydraat

* citroensmaakstof bestaat uit: maltodextrine (bron van glucose), Arabische gom, gebutyleerd hydroxyanisol, zwaveldioxide (E220), alfa-pineen, beta-pineen, myrceen, limoneen, gamma-terpineen, neral en geranial.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Domperidon Smelttablet Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 10, 20, 30, 40, 60 en 100 orodispergeerbare tabletten.

PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakking.

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.

Met opmerkingen [LLD2]: Section is in compliance with Teva NL layout

Gerenvoieerde versie

**DOMPERIDON SMELTTABLET TEVA 10 MG
orodispergeerbare tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 november 2021

Bladzijde : 12

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

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 112357

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 januari 2014
Datum van laatste verlenging: 28 oktober 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 4.2 t/m 4.6, 4.8, 4.9, 5.1 en 5.3: 13 april 2022

1121.14v.LD