

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Domperidon Medipha Sante 10 mg, orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet bevat 10 mg domperidon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 7,5 mg aspartaam (E951).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Witte, ronde orodispergeerbare tablet met een diameter van ongeveer 9,0 mm $\pm$ 0,3 mm en een dikte van 3,4 mm $\pm$ 0,3 mm, met een pepermuntsmaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Domperidon Medipha Sante 10 mg is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van 35 kg of meer voor de verlichting van de symptomen van misselijkheid en braken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dit geneesmiddel dient te worden gebruikt in de laagste werkzame dosis gedurende de kortst noodzakelijke duur om misselijkheid en braken onder controle te krijgen.

Het wordt aanbevolen om oraal Domperidon Medipha Sante 10 mg vóór de maaltijden in te nemen. Bij inname na de maaltijden wordt de absorptie van het geneesmiddel enigszins vertraagd.

Patiënten dienen te proberen elke dosis op het geplande tijdstip in te nemen. Als een geplande dosis wordt gemist, dient de gemiste dosis te worden overgeslagen en het gebruikelijke doseringsschema te worden hervat. De dosis mag niet worden verdubbeld om een gemiste dosis in te halen.

Gewoonlijk mag de maximale behandelingsduur niet langer zijn dan één week (zie rubriek 4.4).

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder en met een lichaamsgewicht van 35 kg of meer)

Eén tablet van 10 mg tot driemaal per dag, met een maximale dosis van 30 mg per dag.

Leverinsufficiëntie

Domperidon is gecontra-indiceerd bij matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Aanpassing van de dosis bij lichte leverfunctiestoornis is echter niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Aangezien de eliminatiehalfwaardetijd van domperidon verlengd is bij ernstige nierfunctiestoornis, dient bij herhaalde toediening de doseringsfrequentie van Domperidon Medipha Sante 10 mg te worden verlaagd tot eenmaal of tweemaal daags, afhankelijk van de ernst van de stoornis, en kan het nodig zijn de dosis te verlagen. Dergelijke patiënten die langdurig worden behandeld, dienen regelmatig te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

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

De werkzaamheid van Domperidon Medipha Sante 10 mg bij adolescenten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

De orodispergeerbare tablet lost snel op in de mond met behulp van het speeksel en kan met of zonder water worden ingenomen. Bij inname zonder water dient de tablet op de tong te worden geplaatst en in de mond op te lossen voordat deze wordt doorgeslikt. Indien gewenst kan daarna een glas water worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor domperidon of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Domperidon is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- prolactine-afscheidende tumor van de hypofyse (prolactinoom)
- wanneer stimulatie van de maagmotiliteit schadelijk zou kunnen zijn: gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of perforatie
- bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2)
- bij patiënten met een bekende bestaande verlenging van de cardiale geleidingsintervallen, met name QTc, patiënten met significante elektrolytstoornissen of onderliggende hartaandoeningen zoals congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)
- gelijktijdige toediening met QT-verlengende geneesmiddelen, met uitzondering van apomorfine (zie rubrieken 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 nierfunctiestoornis. Bij herhaalde toediening dient de doseringsfrequentie van domperidon te worden verlaagd tot eenmaal of tweemaal daags, afhankelijk van de ernst van de stoornis. Mogelijk moet de dosis ook worden verlaagd.

Cardiovasculaire effecten

Domperidon is in verband gebracht met verlenging van het QT-interval op het elektrocardiogram. Tijdens post-marketingbewaking zijn er zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging en torsade de pointes gemeld bij patiënten die domperidon gebruikten. Deze meldingen betroffen patiënten met versturende risicofactoren, elektrolytafwijkingen en gelijktijdige behandeling die mogelijk bijdragende factoren waren (zie rubriek 4.8).

Epidemiologische studies toonden aan dat domperidon in verband werd gebracht met een verhoogd risico op ernstige ventriculaire aritmieën of plotselinge hartdood (zie rubriek 4.8). Een hoger risico werd waargenomen bij patiënten ouder dan 60 jaar, patiënten die dagelijkse doses hoger dan 30 mg innamen, en patiënten die gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen of CYP3A4-remmers innamen.

Domperidon dient te worden gebruikt in de laagste werkzame dosis.

Domperidon is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende bestaande verlenging van de cardiale geleidingsintervallen, met name QTc, bij patiënten met significante elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie), bradycardie, of bij patiënten met onderliggende hartaandoeningen zoals congestief hartfalen vanwege een verhoogd risico op ventriculaire aritmie (zie rubriek 4.3).

Elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) of bradycardie zijn bekende aandoeningen die het proaritmische risico verhogen.

De behandeling met domperidon dient te worden gestaakt als er tekenen of symptomen optreden die kunnen samenhangen met een hartritmestoonis, en de patiënten dienen hun arts te raadplegen.

Patiënten dienen te worden geadviseerd om eventuele cardiale symptomen onmiddellijk te melden.

Gebruik met apomorfine

Domperidon is gecontra-indiceerd met QT-verlengende geneesmiddelen, waaronder apomorfine, tenzij het voordeel van gelijktijdige toediening met apomorfine opweegt tegen de risico's, en alleen als de aanbevolen voorzorgsmaatregelen voor gelijktijdige toediening die in de SmPC van apomorfine worden vermeld strikt worden nageleefd. Raadpleeg de SmPC van apomorfine.

Gebruik bij patiënten met risico op hyperfenylalaninemie

Dit product bevat aspartaam, een bron van fenylalanine. Aspartaam kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer antacida of antisecretoire geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt, mogen deze niet gelijktijdig met orale formuleringen van domperidon worden ingenomen, d.w.z. ze dienen na de maaltijden en niet vóór de maaltijden te worden ingenomen.

Gelijktijdige toediening met levodopa

Hoewel geen dosisaanpassing van levodopa noodzakelijk wordt geacht, is een stijging (maximaal 30%-40%) van de plasmaconcentratie waargenomen wanneer domperidon gelijktijdig met levodopa werd ingenomen.

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 stoffen is gecontra-indiceerd

QTc-verlengende geneesmiddelen:

- antiaritmica klasse IA (bijv. disopyramide, hydrokinidine, kinidine)
- antiaritmica 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. fluconazol, pentamidine)
- bepaalde antimalariamiddelen (met name halofantrine, lumefantrine)
- bepaalde gastro-intestinale geneesmiddelen (bijv. cisapride, dolasetron, prucalopride)
- bepaalde antihistaminica (bijv. mequitazine, mizolastine)
- bepaalde geneesmiddelen gebruikt bij kanker (bijv. toremifen, vandetanib, vincamine)
- bepaalde andere geneesmiddelen (bijv. bepridil, difemanil, methadon) (zie rubriek 4.3).
- 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.

Krachtige CYP3A4-remmers (ongeacht hun QT-verlengende effecten), zoals:

- proteaseremmers (bijv. ritonavir, saquinavir, telaprevir)
- systemische azool-antischimmelmiddelen (bijv. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol)
- sommige macrolide antibiotica (erytromycine, 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 met geneesmiddelen die bradycardie en hypokaliëmie induceren, alsook met de volgende macroliden die betrokken zijn bij QT-intervalverlenging: azitromycine en roxitromycine (claritromycine is gecontra-indiceerd omdat het 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 een hoge, maternaal toxische dosis. Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend. Daarom mag dit geneesmiddel 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 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 Medipha Sante 10 mg op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van domperidon werd geëvalueerd in klinische onderzoeken en in post-marketingervaring. De klinische onderzoeken omvatten 1275 patiënten met dyspepsie, gastro-oesofageale refluxstoomis (GERD), spastisch colon (IBS), misselijkheid en braken of andere gerelateerde aandoeningen in 31 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Alle patiënten waren ten minste 15 jaar oud en kregen ten minste één dosis domperidonbase. De mediane totale dagelijkse dosis was 30 mg (spreiding 10 tot 80 mg), en de mediane duur van 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 toegepast: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Wanneer de frequentie niet kan worden geschat op basis van gegevens uit klinische onderzoeken, wordt deze geregistreerd als "Niet bekend".

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking Frequentie		
	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reacties (inclusief anafylactische shock)
Psychische stoornissen		Verlies van libido Angst Agitatie Nervositeit	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn,	Convulsie "Restless leg" syndroom*

		extrapiramidale aandoening	
Oogaandoeningen			Oculogyrische crisis
Hartaandoeningen			Ventriculaire aritmieën QTc-verlenging Torsade de pointes Plotse hartdood (zie rubriek 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Pruritus Urticaria	Angio-oedeem
Nier- en urine­wegaandoeningen			Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Galactorroe Pijn in de borsten Gevoelige borsten	Gynaecomastie Amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	
Onderzoeken			Afwijkende leverfunctietests Verhoogd bloedprolactine

* Verergering van het "Restless leg" syndroom bij patiënten met de ziekte van Parkinson

In 45 studies 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 vermelde reacties werden ook akathisie, borstafscheiding, borstvergroting, borstzwellen, depressie, overgevoeligheid, lactatiestoornis en onregelmatige menstruatie waargenomen.

Extrapiramidale aandoeningen komen voornamelijk voor bij pasgeborenen en zuigelingen. Andere aan het centrale zenuwstelsel gerelateerde effecten, zoals convulsie en agitatie, worden eveneens voornamelijk gemeld bij zuigelingen 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 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, convulsies, desoriëntatie, slaperigheid en extrapiramidale reacties.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor domperidon. In geval van overdosering dient onmiddellijk standaard symptomatische behandeling te worden gegeven. ECG-bewaking dient te worden uitgevoerd vanwege de mogelijkheid van verlenging van het QT-interval. Nauwlettend medisch toezicht en ondersteunende therapie worden aanbevolen. Anticholinergica en antiparkinsongeneesmiddelen kunnen nuttig zijn bij het onder controle houden van de extrapiramidale aandoeningen.

Het is raadzaam contact op te nemen met een antigifcentrum om de meest recente aanbevelingen voor de behandeling van een overdosering te verkrijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor functionele gastro-intestinale aandoeningen, propulsiva, ATC-code: A03FA03.

Werkingsmechanisme

Domperidon is een dopamine-antagonist met anti-emetische eigenschappen. Domperidon passeert niet gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Bij gebruikers van domperidon, vooral bij volwassenen, zijn extrapiramidale aandoeningen zeer zeldzaam, maar domperidon bevordert de afgifte van prolactine uit de hypofyse. Het anti-emetische effect kan te wijten zijn aan een combinatie van perifere (gastrokinetische) effecten en antagonisme van dopaminereceptoren in de chemoreceptor-triggerzone, die zich buiten de bloed-hersenbarrière in de area postrema bevindt. Dierstudies wijzen, samen met de lage concentraties die in de hersenen worden aangetroffen, op een overwegend perifeer effect van domperidon op dopaminereceptoren. Studies bij de mens hebben aangetoond dat oraal domperidon de druk in de onderste slokdarm verhoogt, de antrodoedenale motiliteit verbetert en de maaglediging versnelt. Er is geen effect op de maagsecretie.

Farmacodynamische effecten

In overeenstemming met de ICH-E14-richtlijnen werd een grondig QT-onderzoek uitgevoerd. Dit onderzoek omvatte een placebo, een actieve vergelijker en een positieve controle en werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen met maximaal 80 mg per dag (10 of 20 mg viermaal daags toegediend) domperidon. In dit onderzoek werd een maximaal verschil in QTc tussen domperidon en placebo in LS-gemiddelden gevonden in de verandering ten opzichte van baseline van 3,4 msec voor 20 mg domperidon viermaal daags toegediend op dag 4. De tweezijdige 90%-BI (1,0 tot 5,9 msec) overschreed niet de 10 msec. Er werden in dit onderzoek geen klinisch relevante QTc-effecten waargenomen wanneer domperidon werd toegediend in doses tot 80 mg/dag (d.w.z. meer dan tweemaal de maximaal aanbevolen dosering).

Twee eerdere geneesmiddelinteractieonderzoeken toonden echter enig bewijs van QTc-verlenging wanneer domperidon als monotherapie werd toegediend (10 mg viermaal daags). Het grootste in de tijd overeenkomende gemiddelde verschil in QTcF tussen domperidon en placebo was 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 die ongeveer 1 uur na toediening optreden. De C_{max} - en AUC-waarden van domperidon namen proportioneel toe met de dosis in het dosisbereik van 10 mg tot 20 mg. Een 2- tot 3-voudige accumulatie van de AUC van domperidon werd waargenomen bij herhaalde viermaal daagse (elke 5 uur) toediening van domperidon gedurende 4 dagen.

Hoewel de biologische beschikbaarheid van domperidon bij normale proefpersonen wordt versterkt wanneer het na een maaltijd wordt ingenomen, dienen patiënten met gastro-intestinale klachten domperidon 15-30 minuten vóór een maaltijd in te nemen. Verminderde maagzuurgraad belemmert de absorptie van domperidon. De orale biologische beschikbaarheid wordt verminderd door voorafgaande gelijktijdige toediening van cimetidine en natriumbicarbonaat.

Distributie

Domperidon is voor 91-93% gebonden aan plasma-eiwitten. Distributiestudies met radioactief gemerkt geneesmiddel bij dieren hebben een brede weefseldistributie aangetoond, maar een lage hersenconcentratie. Kleine hoeveelheden van het geneesmiddel passeren de placenta bij ratten.

Biotransformatie

Domperidon ondergaat snel en uitgebreid hepatisch metabolisme via hydroxylering en N-dealkylering. In-vitrometabolisme-experimenten met diagnostische remmers toonden aan dat CYP3A4 een belangrijke vorm van cytochroom P-450 is die betrokken is bij de N-dealkylering van domperidon,

terwijl CYP3A4, CYP1A2 en CYP2E1 betrokken zijn bij de aromatische hydroxylering van domperidon.

Eliminatie

De uitscheiding via urine en feces bedraagt respectievelijk 31 en 66% van de orale dosis. Het aandeel van het geneesmiddel dat onveranderd wordt uitgescheiden is klein (10% van de fecale uitscheiding en ongeveer 1% van de urine-uitscheiding). De plasmahalfwaardetijd na een enkele orale dosis is 7-9 uur bij gezonde proefpersonen, maar is verlengd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Bij proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Pugh-score 7 tot 9, Child-Pugh-classificatie B) zijn de AUC en $C_{\max}$ van domperidon respectievelijk 2,9- en 1,5-voudig hoger dan bij gezonde proefpersonen. De ongebonden fractie is met 25% verhoogd en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is verlengd van 15 tot 23 uur. Proefpersonen met lichte leverfunctiestoornis hebben een enigszins lagere systemische blootstelling dan gezonde proefpersonen op basis van $C_{\max}$ en AUC, zonder verandering in eiwitbinding of terminale halfwaardetijd. Proefpersonen met ernstige leverfunctiestoornis werden niet onderzocht. Domperidon is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis (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 de plasmaspiegels van het geneesmiddel waren lager dan bij gezonde vrijwilligers. Aangezien zeer weinig onveranderd geneesmiddel (ongeveer 1%) via de nieren wordt uitgescheiden, is het onwaarschijnlijk dat de dosis van een enkele toediening moet worden aangepast bij patiënten met nierfunctiestoornis. Bij herhaalde toediening dient de doseringsfrequentie echter te worden verlaagd tot eenmaal of tweemaal 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 over het algemeen matig risico van domperidon om het QTc-interval bij de mens te verlengen. In *in-vitro*-experimenten op geïsoleerde cellen getransfecteerd met hERG en op geïsoleerde cavia-myocyten varieerden de blootstellingsratio's tussen 26 en 47-voudig, op basis van IC₅₀-waarden die de stromen door IKr-ionkanalen remmen in vergelijking met de vrije plasmaconcentratie bij de mens na toediening van de maximale dagelijkse dosis van 10 mg driemaal daags toegediend.

De veiligheidsmarges voor verlenging van de actiepotentiaalduur in *in-vitro*-experimenten op geïsoleerde hartweefsels overschreden de vrije plasmaconcentraties bij de mens bij de maximale dagelijkse dosis (10 mg driemaal daags toegediend) met 45-voudig. Veiligheidsmarges in *in-vitro*-proaritmische modellen (geïsoleerd Langendorff-geperfundeerd hart) overschreden de vrije plasmaconcentraties bij de mens bij de maximale dagelijkse dosis (10 mg driemaal daags toegediend) met 9- tot 45-voudig. In *in-vivo*-modellen overschreden de “no effect”-niveaus voor QTc-verlenging bij honden en inductie van aritmieën in een voor torsade de pointes gesensibiliseerd konijnenmodel de vrije plasmaconcentraties bij de mens bij de maximale dagelijkse dosis (10 mg driemaal daags toegediend) met respectievelijk meer dan 22-voudig en 435-voudig. In het verdoofde caviamodel na langzame intraveneuze infusies waren er geen effecten op QTc bij totale plasmaconcentraties van 45,4 ng/ml, die 3-voudig hoger zijn dan de totale plasmaspiegels bij de mens bij de maximale dagelijkse dosis (10 mg driemaal daags toegediend). De relevantie van dit laatste onderzoek voor de mens na blootstelling aan oraal toegediend domperidon is onzeker.

Bij aanwezigheid van remming van het metabolisme via CYP3A4 kunnen de vrije plasmaconcentraties van domperidon tot 3-voudig stijgen.

Bij een hoge maternaal toxische dosis (meer dan 40 maal de aanbevolen dosis voor de mens) werden teratogene effecten waargenomen bij de rat. Er werd geen teratogeniciteit waargenomen bij muizen en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E 460), crospovidon (E 1202), magnesiumstearaat (E 470b), Pepermuntsmaakstof*, mannitol (E 421), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E 551), aspartaam (E 951)

* Pepermuntsmaakstof is samengesteld uit: maltodextrine (bron van glucose), natuurlijke aromacomplexen en gemodificeerd zetmeel.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Domperidon Medipha Sante 10 mg is verpakt in blisterverpakkingen van 20, 30 en 60 orodispergeerbare tabletten.

Alu/Alu-blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Medipha Sante

Les Fjords - Immeuble Oslo
19 avenue de Norvège
91140 Villebon-sur-Yvette
Frankrijk

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

RVG 135237

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).