

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen

1 Naam van het geneesmiddel

Domperidon Mylan 10 mg, tabletten

2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke filmomhulde tablet bevat domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet Domperidon Mylan bevat 47,3 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 Farmaceutische vorm

Filmomhulde tabletten.

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten, met de inscriptie 'DM10' op de ene zijde en 'G' op de andere zijde.

4 Klinische gegevens

4.1 *Therapeutische indicaties*

Volwassenen

- Domperidon Mylan is geïndiceerd voor het verlichten van de symptomen van misselijkheid en braken.

Kinderen ouder dan 12 jaar en met een lichaamsgewicht van 35 kg of meer

- Domperidon Mylan is geïndiceerd voor het verlichten van de symptomen van misselijkheid en braken.

4.2 *Dosering en wijze van toediening*

Dosering

De laagste werkzame dosis van Domperidon Mylan dient te worden gebruikt gedurende de kortste tijdsperiode 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 lichaamsgewicht van 35 kg of meer)

Gebruik: 1 tablet van 10 mg, maximaal 3 maal per dag, met een maximale dosis van 30 mg per dag (zie rubriek 4.4 onder "cardiovasculaire effecten").

Pasgeborenen, zuigelingen, kinderen (jonger dan 12 jaar) en adolescenten die meer wegen dan 35 kg

Vanwege de noodzaak van een nauwkeurige dosering zijn tabletten ongeschikt voor kinderen die minder wegen dan 35 kg.

Leverinsufficiëntie

Domperidon Mylan 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 Domperidon Mylan 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.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen de orale vormen van Domperidon Mylan vóór de maaltijd in te nemen. Bij inname na de maaltijd wordt de absorptie van het geneesmiddel iets vertraagd.

4.3 Contra-indicaties

Domperidon Mylan is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- prolactine-secreterende hypofysetumor (prolactinoma);
- 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 rubriek 4.4 en 4.5)
- bij gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers (ongeacht hun QT-verlengende effecten) (zie rubriek 4.5).

Wanneer stimulatie van de maagmotiliteit schadelijk zou kunnen zijn, zoals bij een gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of perforatie.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzorgen bij gebruik

Domperidon Mylan 10 mg tabletten bevatten lactose en kunnen ongeschikt zijn voor patiënten met lactose-intolerantie, galactosemie of glucose/galactose malabsorptie.

Gebruik gedurende de borstvoedingperiode

De totale hoeveelheid domperidon die wordt uitgescheiden in humane moedermelk, is naar verwachting niet meer dan 7 µg per dag bij het hoogste, aanbevolen doseringsregime. Het is niet bekend of dit schadelijk is voor de baby. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen voor moeders die Domperidon Mylan 10 mg, tabletten gebruiken.

Gebruik bij zuigelingen

Neurologische bijwerkingen zijn zeldzaam (zie rubriek 4.8). Omdat de metabole functies en bloed-hersenbarrière tijdens de eerste levensmaanden nog niet volledig zijn ontwikkeld, is het risico van neurologische bijwerkingen groter bij jonge kinderen. Daarom wordt het aanbevolen de dosis nauwkeurig te bepalen en strikt te volgen bij baby's, zuigelingen, peuters en kleine kinderen.

Overdosering kan extrapiramidale verschijnselen veroorzaken bij kinderen, maar andere oorzaken dienen eveneens in overweging genomen te worden.

Gebruik bij leverstoornissen

Omdat domperidon in sterke mate in de lever wordt gemetaboliseerd, dient Domperidon Mylan niet te worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

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.

Gebruik samen met krachtige CYP3A4 remmers

De gelijktijdige toediening met oraal ketoconazol, erytromycine of andere krachtige CYP3A4-remmers die het QT_c-interval verlengen, moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van levodopa

Hoewel er geen aanpassing van de dosering van levodopa noodzakelijk wordt geacht, is een toename van de levodopa plasmaconcentratie (max. 30-40%) waargenomen wanneer domperidon gelijktijdig met levodopa werd ingenomen (zie rubriek 4.5).

Cardiovasculaire gevolgen

Domperidon is in verband gebracht met verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram. Tijdens postmarketings surveillance 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).

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.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat domperidon in verband is gebracht met een hoger risico op ernstige ventrikularitmie of plotse hartdood (zie rubriek 4.8). Een hoger risico werd waargenomen bij patiënten ouder dan 60 jaar, patiënten die een dagelijkse dosis van meer dan 30 mg innamen, en patiënten die gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen of CYP3A4-remmers namen.

De laagste werkzame dosis domperidon dient gebruikt te worden bij volwassenen en kinderen.

Domperidon is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bestaande verlenging van het hartgeleidingsinterval, vooral QTc, en bij patiënten met significante elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) of bradycardie of bij patiënten met onderliggende hartaandoeningen zoals congestief hartfalen vanwege een verhoogd risico op ventrikularitmie (zie rubriek 4.3). Het is bekend dat elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) of bradycardie het risico op proaritmie verhogen.

De behandeling met domperidon moet worden gestopt als er klachten of symptomen optreden die in verband kunnen worden gebracht met hartaritmie. Patiënten dienen in dat geval hun arts te raadplegen.

De patiënt moet worden aangeraden om eventuele hartklachten onmiddellijk te melden.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Afzonderlijk in vivo farmacokinetisch-farmacodynamisch interactieonderzoek met oraal toegediend ketoconazol of oraal toegediend erytromycine bij gezonde proefpersonen bevestigt een duidelijke inhibitie door deze geneesmiddelen van het door CYP3 A4 gemedieerde "first pass"-metabolisme van domperidon.

Bij combinatie met oraal toegediend domperidon, 10 mg viermaal daags en ketoconazol 200 mg tweemaal daags, werd een gemiddelde verlenging van het QTc-interval waargenomen van 9,8 msec tijdens de observatieperiode, met veranderingen op sommige tijdstippen van 1,2 tot 17,5 msec. Bij combinatie met domperidon, 10 mg viermaal daags en oraal toegediend erytromycine, 500 mg driemaal daags, werd de gemiddelde QTc tijdens de observatieperiode verlengd met 9,9 msec, met veranderingen op sommige tijdstippen van 1,6 tot 14,3 msec. Zowel de Cmax als de AUC van domperidon bij steady state waren ongeveer verdrievoudigd in elk van deze interactieonderzoeken. In deze onderzoeken leidde domperidon als orale monotherapie bij een toediening van 10 mg viermaal daags tot een verlenging van het gemiddelde QTc interval met 1,6 msec (ketoconazol studie) en 2,5 msec (erytromycine studie), terwijl ketoconazol als monotherapie (200 mg tweemaal daags) en erytromycine als monotherapie (500 mg driemaal daags) leidden tot stijgingen van het QTc van respectievelijk 3,8 en 4,9 msec tijdens de observatieperiode

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:

- antiaritmica van klasse IA (bijv. disopyramide, hydrokinidine, kinidine)
- antiaritmica van klasse III (bijv. amiodaron, dofetilide, dronedaron, ibutilide, sotalol)
- bepaalde antipsychotica (bijv. haloperidol, pimozide, sertindol)
- bepaalde antidepressiva (bijv. citalopram, escitalopram)
- bepaalde antibiotica (bijv. erytromycine, levofloxacin, moxifloxacin, spiramycine)
- bepaalde antischimmelmiddelen (bijv. 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) (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-verlengend effect), zoals:

- proteaseremmers
- systemische azool-antischimmelmiddelen
- sommige macroliden (eritromycine, claritromycine en telitromycine) (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van de volgende middelen wordt niet aanbevolen

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

Bij gelijktijdig gebruik van de volgende middelen moet voorzichtigheid worden betracht

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

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

Levodopa:

Toename van de plasmaspiegels van levodopa (max. 30-40%) (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn maar beperkte postmarketing gegevens beschikbaar over het gebruik van domperidon bij zwangere vrouwen. Een studie in ratten heeft reproductietoxiciteit aangetoond bij hoge, maternaal toxische doses. Het potentiële risico bij mensen is niet bekend.

Domperidon Mylan dient daarom alleen tijdens de zwangerschap gebruikt te worden wanneer dit op grond van het verwachte therapeutische voordeel gerechtvaardigd is.

Borstvoeding

Het geneesmiddel wordt in de melk van zogende ratten uitgescheiden (hoofdzakelijk als metabolieten: piekconcentraties van 40 en 800 ng/ml na resp. orale en intraveneuze toediening van 2,5 mg/kg).

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

Domperidon Mylan heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar frequentie, gebruikmakend van de volgende conventie: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1,000, <1/100), zelden (>1/10,000, <1/1,000), zeer zelden (<1/10,000); aparte rapporten zijn hierin meegenomen.

Stoornissen van het immuunsysteem:

zeer zelden: allergische reacties waaronder anafylaxie, anafylactische shock, anafylactische reactie en angio-oedeem.

Endocriene stoornissen:

zelden: verhoogde prolactinespiegels.

Psychische stoornissen:

zeer zelden: agitatie, nervositeit.

Stoornissen van het zenuwstelsel:

zeer zelden: extrapiramidale bijwerkingen, convulsie, slaperigheid, hoofdpijn.
niet bekend: restless legs syndroom*.

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

Hartaandoeningen:

niet bekend: ventrikularitmie, verlenging van het QTc-interval, torsade de pointes, plotselinge hartdood (zie rubriek 4.4).

Gastro-intestinale stoornissen:

zelden: gastro-intestinale stoornissen, zeer zelden voorbijgaande darmkrampen inbegrepen.
zeer zelden: diarree.

Stoornissen van de huid en de subcutane weefsels:
zeer zelden: urticaria, pruritus, uitslag.

Stoornissen van het voortplantingsstelsel en de borsten:
zelden: galactorroe, gynaecomastie, amenorroe.

Onderzoeken:
zeer zelden: abnormale uitslagen van leverfunctietesten.

Omdat de hypofyse buiten de bloedhersenbarrière ligt, kan domperidon aanleiding geven tot verhoogde plasma prolactinespiegels. In zeldzame gevallen kan deze hyperprolactinemie leiden tot neuro-endocrinologische bijwerkingen zoals galactorroe, gynaecomastie en amenorroe.

Extrapiramidale bijwerkingen zijn zeer zeldzaam bij baby's en jonge kinderen en uitzonderlijk bij volwassenen. Deze bijwerkingen verdwijnen spontaan en volledig zodra de therapie wordt gestaakt.

Andere centrale zenuwstelselgerelateerde effecten zoals convulsie, agitatie en slaperigheid zijn ook zeer zeldzaam en zijn 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 is voornamelijk gerapporteerd bij zuigelingen en kinderen. Symptomen van overdosering kunnen zijn: agitatie, veranderd bewustzijn, convulsie, desoriëntatie, slaperigheid en extrapiramidale reacties.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor 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. Maagspoeling en toediening van geactiveerde kool nuttig zijn. Strikt medisch toezicht en ondersteunende behandeling worden aanbevolen. Anticholinerge anti-parkinsonmiddelen kunnen nuttig zijn voor het behandelen van extrapiramidale reacties.

5 Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Propulsiva, ATC-code: A03FA03.

Domperidon is een dopamine-antagonist met anti-emetische eigenschappen. Domperidon passeert niet gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Bij mensen die

domperidon gebruiken zijn extrapiramidale effecten, met name bij volwassenen, heel zeldzaam, maar domperidon 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 chemoreceptor-triggerzone, die buiten de bloed-hersenbarrière in de area postrema is gelegen. Dierstudies, en ook de lage concentraties die in de hersenen worden gevonden, wijzen erop dat domperidon hoofdzakelijk een perifeer effect heeft op de dopaminereceptoren.

Studies bij mensen hebben aangetoond dat oraal domperidon de lagere oesophageale druk verhoogt, de antroduodenale motiliteit verbetert, alsook de maaglediging versnelt. Domperidon heeft geen effect op de maagsecretie.

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

5.2 **Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie

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

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

Distributie

Oraal domperidon 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. Domperidon is voor 91-93 % gebonden aan plasma-eiwitten. 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.

Metabolisme

Domperidon 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 domperidon, terwijl CYP3A4, CYP1A2 en CYP2E1 een rol spelen bij de aromatische hydroxylering van domperidon.

Excretie

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 ernstige nierinsufficiëntie langer.

Leverinsufficiëntie

Bij proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Pugh Score 7 tot 9, Child-Pugh score B) zijn de AUC en C_{max} van domperidone respectievelijk 2,9- en 1,5 maal groter dan bij gezonde proefpersonen.

De vrije fractie neemt met 25% toe, en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is verlengd van 15 tot 23 uur. Patiënten met lichte leverinsufficiëntie vertonen een iets lagere systemische blootstelling dan gezonde proefpersonen op basis van de C_{max} en de AUC, zonder verandering in eiwitbinding of terminale halfwaardetijd.

Proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie werden niet bestudeerd. Domperidone is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Bij proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min/1,73m²) nam de eliminatiehalfwaardetijd van domperidone toe van 7,4 tot 20,8 uur, maar was de geneesmiddelconcentratie in plasma lager dan bij gezonde vrijwilligers.

Aangezien zeer weinig geneesmiddel (ongeveer 1%) in onveranderde vorm wordt uitgescheiden via de nieren, 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*

Naast domperidonmaleaat bevatten de tabletten: cellulose, hypromellose, lactose, macrogol 400, magnesiumstearaat, maïszetmeel, voorverstijfseld maïszetmeel, natriumlaurylsulfaat, povidon K30 en titaandioxide (E 171).

6.2 *Gevallen van onverenigbaarheid*

Niet van toepassing.

6.3 *Houdbaarheid*

3 jaar

6.4 *Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren*

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
Bewaren beneden 25°C.
Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

6.5 *Aard en inhoud van de verpakking*

Dozen met 10, 15, 30 of 40 tabletten in doordrukstrips (PVC blisters geseald met Alu-folie), alsmede een bijsluiter voor de patiënt.

6.6 *Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen*

Niet van toepassing.

7 Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

8 Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Domperidon Mylan 10 mg, tabletten: RVG 22830.

9 Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juni 1999.
Datum van laatste verlenging: 14 juni 2014

10 Datum van herziening van de samenvatting

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.3, 4.4 en 4.5: 26 oktober 2017