

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Domperidon Sandoz 10 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon.

Hulpstof(fen) met een bekend effect

Elke tablet bevat 51,76 mg lactose (als lactose monohydraat)

Elke tablet bevat 0,012 mg natrium (0,00052 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, biconvexe tablet voorzien van inscriptie "Dm10" op één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Domperidon Sandoz 10 mg 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 dient te worden gebruikt gedurende de kortste tijdperiode die nodig is om misselijkheid en braken onder controle te krijgen.

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

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

Oraal domperidon dient vóór de maaltijd/voeding te worden ingenomen. Bij inname na de maaltijd wordt de absorptie van het geneesmiddel iets vertraagd.

Patiënten dienen elke dosis zoveel mogelijk op het geplande tijdstip in te nemen. Als een geplande dosis wordt gemist, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en het normale doseringsschema worden hervat. Er dient geen dubbele dosis ingenomen te worden om een vergeten dosis in te halen.

Doorgaans dient de maximale behandelingsduur niet meer dan één week te bedragen.

### Speciale populaties

#### *Leverinsufficiëntie*

Domperidon 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 domperidon verlengd is bij ernstige nierinsufficiëntie, moet de toedieningsfrequentie van Domperidon Sandoz 10 mg 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

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

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

## **4.3 Contra-indicaties**

Domperidon 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 (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 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).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Nierinsufficiëntie

Aangezien 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 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 verstoringe

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.

**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.

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.

#### Pediatrische patiënten

Hoewel neurologische bijwerkingen zelden voorkomen (zie rubriek 4.8), is het risico op neurologische bijwerkingen hoger bij jonge kinderen, aangezien de metabole functies en de bloedhersenbarrière nog niet volledig ontwikkeld zijn in de eerste levensmaanden. Het is daarom aanbevolen om de dosis nauwkeurig te bepalen en strikt te volgen in pasgeborenen, zuigelingen en kinderen (zie rubriek 4.2).

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

#### Hulpstoffen

Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interactie 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.

Gelijktijdige 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.

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.

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. erytromycine, levofloxacin, moxifloxacin, spiramycine)
- bepaalde antischimmelmiddelen (bijv. fluconazole, pentamidine)
- bepaalde antimalariamiddelen (met name halofantrine, lumefantrine)
- bepaalde gastro-intestinale geneesmiddelen (bijv. cisapride, dolasetron, prucalopride)
- bepaalde antihistaminica (bijv. mequitazine, mizolastine)
- bepaalde bij kanker gebruikte geneesmiddelen (bijv. toremifene, vandetanib, incamincin)
- 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 (bijv. ritonavir, saquinavir, telaprevir)
- systemische azool-antischimmelmiddelen (bijv. itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole)
- bepaalde macroliden antibiotica (bijv. claritromycine en telitromycine).

**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 studie in ratten heeft reproductietoxiciteit aangetoond bij hoge, maternaal toxische doses.

Het potentiële risico bij mensen is niet bekend. Domperidon dient daarom alleen tijdens de zwangerschap gebruikt te worden wanneer dit op grond van het verwachte therapeutische voordeel gerechtvaardigd is.

##### **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 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 postmarketing ervaring. Bij de klinische studies waren 1275 patiënten betrokken met dyspepsie, gastrooesofageale refluxstoornis (GERD), spastisch colon (IBS), misselijkheid en braken of andere verwante toestanden en werden 31 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd. Alle patiënten waren ten minste 15 jaar oud en kregen ten minste een dosis 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 ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Waar de frequentie niet geschat kan worden uit klinische onderzoeksgegevens, wordt deze opgetekend als "Niet bekend".

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerking Frequentie		
	Vaak	Soms	Niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Anafylactische reacties (inclusief anafylactische shock)
<b>Psychische stoornissen</b>		Verlies van libido Angst Rusteloosheid, Zenuwachtigheid	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Duizeligheid Slaperigheid Hoofdpijn Extrapiramidale stoornissen	Convulsies "Restless leg" syndroom*
<b>Oogaandoeningen</b>			Rollende ogen
<b>Hartaandoeningen</b>			Ventrikularitmie Verlenging van het QTc-interval Torsade de pointes Plotse hartdood (zie rubriek 4.4)
<b>Maagdarmstelselaandoening</b>	Droge mond	Diarree	

<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Uitslag Jeuk Netelroos	Angio-oedeem
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Urineretentie
<b>Voortplantingsstelselen borstaandoeningen</b>		Galactorroe Pijn in de borst Gevoeligheid in de borsten	Gynaecomastie, Amenorroe
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Asthenie	
<b>Onderzoeken</b>			Afwijkende leverfunctietests, Verhoogde prolactinespiegel in bloed

\*verergering 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.

Extrapiramidale stoornissen komen voornamelijk voor bij pasgeborenen en zuigelingen. Andere effecten die verband houden met het centrale zenuwstelsel als convulsies en rusteloosheid worden ook 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen**

Overdosering is voornamelijk gerapporteerd bij kleuters en kinderen. De symptomen van overdosering kunnen zijn: agitatie, veranderd bewustzijn, convulsies, desoriëntatie, somnolentie 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 ook toediening van geactiveerde kool nuttig zijn. Strikt medisch toezicht en ondersteunende behandeling worden aanbevolen.

Anticholinergica, antiparkinsonmiddelen kunnen nuttig zijn voor het behandelen van extrapiramidale reacties.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddelen voor functionele gastro-intestinale stoornissen, propulsiva  
ATC code: A03 FA03

#### Werkingsmechanisme

Domperidon is een dopamine-antagonist met anti-emetische eigenschappen. Domperidon passeert niet gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Bij patiënten die domperidon gebruiken zijn extrapiramidale effecten, met name bij volwassenen, zeer 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 de dopaminereceptoren in de chemoreceptor-triggerzone, die buiten de bloed-hersenbarrière in de area postrema is gelegen. Dierstudies en de lage concentraties domperidon 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 oesofageale druk verhoogt, de antroduodenale motiliteit verbetert, alsook de maaglediging versnelt.

Domperidon heeft geen effect op de maagsecretie.

#### Farmacodynamische effecten

In overeenstemming met de ICH-E14-richtlijnen werd een grondige QT-studie uitgevoerd. Deze studie, waarbij gebruik werd gemaakt van een placebo, een actieve comparator en een positieve controle, werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die maximaal 80 mg domperidone per dag (10 of 20 mg domperidone vier maal per dag) kregen. In deze studie werd op dag 4 een maximaal QTc-verschil van 3,4 msec gevonden tussen domperidone en placebo in LS-gemiddelde verandering ten opzichte van baseline bij een dosering van 20 mg domperidone vier maal per dag. Het tweezijdige 90% BI (1,0 tot 5,9 msec) overtrof 10 msec niet. Bij toediening van domperidone in een dosering van maximaal 80 mg/dag (d.i. meer dan twee maal de maximaal aanbevolen dosering) werden in deze studie geen klinisch relevante QTc-effecten waargenomen.

Echter, twee eerdere geneesmiddelinteractiestudies gaven enige aanwijzing voor QTc-verlenging bij gebruik van domperidone als monotherapie (10 mg bij gebruik vier maal daags). Het grootste tijd-gematchte gemiddelde verschil in QTcF tussen domperidone en placebo bedroeg respectievelijk 5,4 msec (95% BI: -1,7 tot 12,4) en 7,5 msec (95% BI: 0,6 tot 14,4).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### **Absorptie**

Domperidone wordt snel geabsorbeerd na orale toediening, met piekplasmaconcentraties ongeveer 1 uur na toediening. Binnen het dosisbereik van 10 mg tot 20 mg namen de C<sub>max</sub>- en AUC-waarden van



domperidone evenredig met de dosis toe. Een twee- tot drievoudige accumulatie in de AUC van domperidone werd waargenomen bij herhaalde doseringen domperidone van 4 maal per dag (om de 5 uur) gedurende 4 dagen.

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

Gebaseerd op de C<sub>max</sub> na herhaalde toediening van 60 mg zetabletten tweemaal per dag, wordt verwacht dat toediening van tweemaal per dag van een 30 mg zetablet dezelfde piekplasmaconcentraties geeft als deze van een 10 mg orale dosis viermaal per dag toegediend.

### **Distributie**

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

Distributiestudies met radioactief-gelabeld domperidon bij dieren toonden een uitgebreide weefselverdeling aan, maar een lage hersenconcentratie. Bij ratten passeren geringe hoeveelheden van het geneesmiddel de placenta.

### **Biotransformatie**

Domperidon ondergaat een snel en uitvoerig levermetabolisme door hydroxylering en N-dealkylering. *In-vitro* metabolisme-experimenten met diagnostische remmers toonden aan dat CYP3A4 een belangrijke vorm van cytochroom P-450 is die een rol speelt bij de N-dealkylering van domperidon, terwijl CYP3A4, CYP1A2 en CYP2E1 een rol spelen bij de aromatische hydroxylering van domperidon.

### **Eliminatie**

De urinaire en fecale excretie bedragen respectievelijk 31% en 66% van de oraal toegediende dosis. Het gedeelte van het geneesmiddel dat onveranderd wordt uitgescheiden, is klein (10% van de fecale excretie en ongeveer 1% van de urinaire excretie).

De plasmahalfwaardetijd na een eenmalige orale dosis bij gezonde vrijwilligers 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sup>2</sup>) 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.

#### **Pediatrie populatie**

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor de pediatrie populatie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinische 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 geïnhibeed 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 drie 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 geïnhibeed, 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**

Microkristallijne cellulose (E460)  
Lactosemonohydraat  
Maiszetmeel  
Magnesiumstearaat (E470)  
Povidon K 30 (E1201)  
Natriumlaurylsulfaat  
Silicium, colloïdaal watervrij (E551)

### **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**

Blisterverpakkingen gemaakt van PVC en aluminium folie.

10, 20, 30, 50 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

Domperidon Sandoz 10 mg, tabletten: RVG 30008

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 december 2003

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 23 augustus 2009

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de vermelding betreffende de aanvullende monitoring:

22 januari 2020