

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Domperidon HTP 10 mg , tabletten	RVG 24277	
12,7 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Domperidon HTP 10 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 12,7 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon.

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 54,20 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, ronde, dubbelbolle tablet met aan één zijde de opdruk 'Dm10'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Domperidon HTP 10 mg is geïndiceerd voor het verlichten van de symptomen van misselijkheid en braken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De laagst werkzame dosis van Domperidon HTP 10 mg dient te worden gebruikt gedurende de kortste tijdperiode die nodig is om misselijkheid en braken onder controle te krijgen.

Het wordt aanbevolen de orale vormen van domperidon vóór de maaltijd in te nemen. 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 behandelingduur niet meer dan één week te bedragen.

Volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar en met een gewicht van 35 kg of meer)
Eén tablet van 10 mg, maximaal 3 per dag met een maximale dosis van 30 mg per dag.

Pasgeborenen, zuigelingen, kinderen (jonger dan 12 jaar) en adolescenten die minder wegen dan 35 kg
Vanwege de noodzaak van een nauwkeurige dosering zijn tabletten, bruisgranulaat en zetpillen ongeschikt voor gebruik bij kinderen en adolescenten die minder wegen dan 35 kg.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW014166	Rev. 18.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Domperidon HTP 10 mg , tabletten	RVG 24277	
12,7 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Leverinsufficiëntie

Domperidon HTP 10 mg 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 HTP 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.

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).
- Domperidon HTP 10 mg mag niet worden gebruikt wanneer stimulatie van de maagmotiliteit schadelijk zou kunnen zijn, zoals bij een gastro-intestinale 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 rubrieken 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

Gebruik gedurende de borstvoedingperiode

De totale hoeveelheid domperidon die wordt uitgescheiden in de melk van vrouwen die borstvoeding geven, is naar verwachting niet meer dan 7µg per dag bij het hoogste, aanbevolen doseringsregime. Het is niet bekend of dit schadelijk is voor de baby. Daarom wordt het gebruik van domperidon niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven.

Pediatrische patiënten

Gebruik bij zuigelingen

De tabletten zijn ongeschikt voor kinderen die minder wegen dan 35 kg.

Neurologische bijwerkingen zijn zeldzaam (zie rubriek "Bijwerkingen"). Omdat de metabole functies en bloed-hersenbarrière tijdens de eerste levensmaanden nog niet volledig zijn ontwikkeld, is het risico op 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.

Nierinsufficiëntie

De eliminatiehalfwaardetijd van domperidon is verlengd bij ernstige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 6 mg/100 ml, d.w.z.> 0,6 mmol/l) was de eliminatiehalfwaardetijd van domperidon verhoogd van 7,4 uur tot 20,8 uur, maar de plasmaspiegels van het geneesmiddel waren lager dan bij gezonde vrijwilligers. Omdat zeer weinig onveranderd geneesmiddel via de nieren wordt uitgescheiden, is het onwaarschijnlijk dat de dosis bij éénmalige toediening aan patiënten met nierinsufficiëntie dient te worden aangepast. Bij herhaalde toediening dient

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW014166	Rev. 18.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Domperidon HTP 10 mg , tabletten	RVG 24277	
12,7 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

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.
Dergelijke patiënten die langdurig domperidon krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd.

Gebruik samen met krachtige CYP3A4-remmers:

De gelijktijdige toediening met oraal ketoconazole, erythromycine of andere krachtige CYP3A4-remmers die het QTc-interval verlengen, moet worden vermeden (zie rubriek 4.5: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

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 effecten

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW014166	Rev. 18.2	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Domperidon HTP 10 mg , tabletten	RVG 24277	
12,7 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Dit geneesmiddel 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

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 ketoconazole of oraal toegediend erythromycine 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 ketoconazole, 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 erythromycine, 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 C_{max} 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 (ketoconazolestudie) en 2,5 msec (erythromycinestudie), terwijl ketoconazole als monotherapie (200 mg tweemaal daags) en erythromycine 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)
- apomorfine, tenzij het voordeel van gelijktijdige toediening groter is dan de risico's, en alleen als de aanbevolen voorzorgsmaatregelen voor gelijktijdige toediening strikt in acht zijn genomen. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van apomorfine.

(zie rubriek 4.3).

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

- proteaseremmers
- systemische azool-antischimmelmiddelen
- sommige macroliden (erytromycine, claritromycine en telitromycine)

(zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van de volgende middelen wordt niet aanbevolen

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW014166	Rev. 18.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Domperidon HTP 10 mg , tabletten	RVG 24277	
12,7 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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 dosissen. Het potentiële risico bij mensen is niet bekend. Domperidon HTP 10 mg 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: piekconcentratie 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 danwel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Voorzichtigheid is geboden in geval van risicofactoren voor QTc-verlenging bij zuigelingen die borstvoeding krijgen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie en als volgt uitgedrukt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$), inclusief geïsoleerde meldingen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: allergische reacties inclusief anafylaxie, anafylactische shock, anafylactische reactie, urticaria en angio-oedeem.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW014166	Rev. 18.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Domperidon HTP 10 mg , tabletten	RVG 24277	
12,7 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Endocriene aandoeningen:

Zelden: verhoogde prolactine-spiegels

Psychische stoornissen:

Zeer zelden: opwinding, nervositeit

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer zelden: extrapiramidale bijwerkingen, convulsies, 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)

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zelden: gastro-intestinale stoornissen, zeer zelden voorkomende voorbijgaande darmkrampen inbegrepen

Zeer zelden: diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden: urticaria, pruritus, huiduitslag

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zelden: galactorroe, gynaecomastie, amenorroe.

Onderzoeken:

Zeer zelden: abnormale leverfunctietesten

Omdat de hypofyse buiten de bloed-hersenbarrière ligt, kan domperidon aanleiding geven tot verhoogde plasma prolactine-spiegels. In zeldzame gevallen kan deze hyperprolactinaemie 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 aan het centrale zenuwstelsel gerelateerde effecten als convulsies, opwinding en slaperigheid zijn ook zeer zeldzaam en 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. De symptomen van overdosering kunnen bestaan uit: opwinding, veranderingen in het bewustzijn, convulsies, desoriëntatie, slaperigheid en extrapiramidale reacties.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW014166	Rev. 18.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Domperidon HTP 10 mg , tabletten	RVG 24277	
12,7 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Behandeling

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.

Er is geen specifiek antidotum voor domperidon, maar in geval van overdosering kunnen 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: A03F A03.

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 perifere 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW014166	Rev. 18.2	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Domperidon HTP 10 mg , tabletten	RVG 24277	
12,7 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

Bij nuchtere proefpersonen wordt domperidon na orale toediening snel geabsorbeerd, met piekplasmaconcentraties na 30 tot 60 minuten. De lage absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediende domperidon (ongeveer 15%) wordt veroorzaakt door een uitgebreid first-pass metabolisme in de darmwand en de lever.

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

De piekabsorptietijd is iets vertraagd en de AUC iets verhoogd wanneer het orale geneesmiddel na een maaltijd wordt ingenomen.

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 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/1,73m²) 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.

Distributie

Oraal domperidon lijkt niet te accumuleren, noch zijn eigen metabolisme te induceren; een piekplasmaconcentratie 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 plasmaeiwitten. 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.

Biotransformatie

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.

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 éénmalige orale dosis bij gezonde proefpersonen bedraagt 7-9 uur, maar is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie langer.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW014166	Rev. 18.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Domperidon HTP 10 mg , tabletten	RVG 24277	
12,7 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

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

Colloïdaal watervrij silica (E551), lactose, magnesiumstearaat (E470b), maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E460), natriumlaurylsulfaat, povidon.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

- PVC/Al-stripverpakking: 3 jaar
- PP tablettenflacon met PE deksel: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C, in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- PVC/Al-stripverpakking: 30 of 50 tabletten verpakt in een kartonnen overdoos.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW014166	Rev. 18.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Domperidon HTP 10 mg , tabletten	RVG 24277	
12,7 mg domperidonmaleaat overeenkomend met 10 mg domperidon		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

- PP tablettenflacon met PE deksel: 250 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Healthypharm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 24277

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 april 1999
Datum verlenging van de vergunning: 27 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 12 juli 2021.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW014166	Rev. 18.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------