

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Informatie verspreid onder het gezag van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Postdatum
Ref: DHPC/Augustus 2014/domperidone/all MAH/BE.

**Rechtstreekse communicatie aan gezondheidszorgbeoefenaars
Geneesmiddelen die domperidon bevatten
Nieuwe aanbevelingen om cardiale risico's te minimaliseren.**

Geachte Dokter,
Geachte Apotheker
Geachte mevrouw, mijnheer,

Na recente aanbevelingen van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) ten gevolge van een herziening van de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die domperidon bevatten, willen wij u in samenwerking met het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg) berichten over de nieuwe aanbevelingen inzake het minimaliseren van cardiale risico's van deze producten.

Samenvatting:

- **De baten-risicoverhouding van domperidon blijft positief voor het verlichten van symptomen van misselijkheid en braken bij volwassenen, adolescenten en kinderen.**
- **Deze herziening bevestigt een klein verhoogd risico op ernstige cardiale bijwerkingen die verband houden met het gebruik van domperidon. Een hoger risico werd waargenomen bij patiënten ouder dan 60 jaar, bij patiënten die een dagelijkse dosis van meer dan 30 mg innemen, en bij patiënten die gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen of CYP3A4-remmers innemen.**
- **Domperidon moet worden gebruikt in de laagste dosis die doeltreffend is, gedurende een zo kort mogelijke periode. De maximale behandelingsduur dient in het algemeen niet meer dan één week te bedragen.**
- **De nieuwe aanbevolen doseringen zijn:**
 - **Voor volwassenen en adolescenten \geq 35 kg:**
10 mg maximaal 3 maal per dag met een maximale dosis van 30 mg per dag.
 - **Voor kinderen en adolescenten $<$ 35 kg:**
0.25 mg/kg lichaamsgewicht per inname, maximaal 3 maal per dag met een maximale dosis van 0.75 mg/kg lichaamsgewicht per dag.
- **Geneesmiddelen die domperidon bevatten zijn nu gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, bij aandoeningen waarbij het hartgeleidingsinterval verlengd is of kan aangetast zijn en bij onderliggende hartaandoeningen zoals congestief hartfalen, bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen of krachtige CYP3A4-remmers.**
- **Stop commercialisatie en terugroeping van Motilium 60 mg zepillen 'volwassenen' (BE110031) en Touristil 20 mg/15 mg tabletten (BE129333) op 1 september 2014.**

Aanvullende informatie:

Domperidon bevattende geneesmiddelen zijn nationaal vergund in de verschillende lidstaten van de Europese Unie (EU) sinds de jaren 1970 en zijn onder verschillende handelsnamen beschikbaar in België (zie bijlage 1). De indicaties verschillen licht tussen de verschillende EU lidstaten.

De cardiale risico's van geneesmiddelen die domperidon bevatten worden al verschillende jaren opgevolgd, zowel op nationaal als op EU-niveau. De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiters van domperidon bevattende producten werden de laatste jaren aangepast met aanvullende informatie over het risico op verlenging van het QTc-interval en ernstige ventriculaire aritmie. Sindsdien werden er nog steeds nieuwe gevallen van ernstige cardiale bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van domperidon gerapporteerd, waarop het Belgisch geneesmiddelenagentschap verzocht om een Europese herziening van de cardiale risico's t.o.v. de voordelen op te starten ten einde te kunnen bepalen of de vergunningen voor het in de handel brengen van domperidon bevattende geneesmiddelen moesten behouden, gewijzigd, geschorst of ingetrokken worden in de EU.

Deze herziening bevestigde het risico op ernstige cardiale bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van domperidon waaronder QTc-verlenging, torsade de pointes, ernstige ventriculaire aritmie en plotse hartdood. Epidemiologische onderzoeken toonden een verband tussen domperidon en een verhoogd risico op ernstige ventriculaire aritmie of plotse

hartdood. Een hoger risico werd waargenomen bij patiënten ouder dan 60 jaar, bij patiënten die een dagelijkse dosis van meer dan 30 mg innemen, en bij patiënten die gelijktijdig andere QT-verlengende geneesmiddelen of CYP3A4-remmers innemen.

Op basis van de beschikbare gegevens wordt de werkzaamheid van domperidon voor het verlichten van symptomen van misselijkheid en braken bevestigd, maar niet voor andere indicaties.

De baten-risico verhouding van domperidon blijft alleen positief voor orale vormen (orale vaste formuleringen van 10 of 5 mg en orale oplossing) en voor zetpillen voor volwassenen (30 mg).

Tenslotte werd besloten dat risicobeperkende maatregelen nodig zijn om de baten-risico verhouding te verbeteren, inclusief beperkte indicaties, gebruik van lagere doseringen, kortere behandelingsduur, toevoeging van contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.

Bovendien moeten de orale oplossingen, voor een accurate dosering en toediening bij pediatrische patiënten, toegediend worden met een aangepaste doseerspuit.

De SKP en de bijsluiters van alle producten die domperidon bevatten zullen worden aangepast om deze gegevens weer te geven. De volledige teksten van de momenteel goedgekeurde SKP en bijsluiters zijn beschikbaar op de website van het fagg: www.fagg.be rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel". Deze teksten kunnen ook verkregen worden op eenvoudig verzoek bij de desbetreffende vergunninghouder (zie bijlage 1).

Bijlage 2 geeft de aangepaste secties van de SKP.

Melden van bijwerkingen

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht vermoede bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van domperidon te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik (BCGH) van het fagg. Het melden kan online gebeuren via <https://www.geleficke-fichejaune.be/> of via de "papierene gele ficke" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele ficke kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres fagg- BCGH – Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per email naar adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Bijwerkingen kunnen eveneens worden gemeld aan de dienst Geneesmiddelenbewaking van de desbetreffende vergunninghouder. (zie bijlage 1)

Vraag voor bijkomende informatie:

Als u aanvullende informatie nodig hebt, neem dan contact op met de dienst Medische informatie van de vermelde verantwoordelijke farmaceutische firma's (zie bijlage 1)

Informatie verspreid onder het gezag van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Hoogachtend,

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen:


Apotex NV

Dimitry Christiaens
Regulatory Affairs Manager



Eurogenerics N.V.

Kristl Vandenbussche
Pharmaceutical Affairs Director



Johnson & Johnson

Consumer N.V.
Elise Vanderhoeven
Head of Regulatory Affairs
Benelux



Teva Pharma Belgium N.V.

Dr. Annemie Mertens
Medical Director



Kela Pharma

Hanne Geudens
Director Scientific Affairs



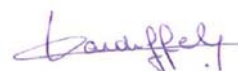
Mylan bvba

Kristina De Turck
Pharmaceutical Affairs



Pierre Fabre Santé Benelux

Caroline Vanduffel
Responsable
Q.R.V./PFSB/PFB



Bijlage 1 : lijst van betrokken vergunninghouders, hun specialiteiten en contactgegevens

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam van het geneesmiddel	Sterkte	Farmaceutische vorm	Wijze van toediening
Teva Pharma Belgium N.V. Laarstraat 16 2610 Wilrijk	Domperidon Teva	10 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Eurogenerics N.V. Heizel Esplanade b22 1020 Brussels	Domperidone EG	10 mg	tabletten	oraal gebruik
Eurogenerics N.V. Heizel Esplanade b22 1020 Brussels	Domperidone instant EG	10 mg	orodispergeerbare tabletten	oraal gebruik
Mylan bvba Terhulpesteenweg 6A 1560 Hoeilaart	Domperidon Mylan	10 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Apotex NV Av Etienne Demunter 5/8 1090 Brussels	Domperitop	10 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Johnson & Johnson Consumer N.V. Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse	Motilium	1 mg/ml	orale suspensie	oraal gebruik
Johnson & Johnson Consumer N.V. Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse	Motilium	10 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Johnson & Johnson Consumer N.V. Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse	Motilium	10 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Johnson & Johnson Consumer N.V. Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse	Motilium	1 mg/ml	orale suspensie	oraal gebruik
Johnson & Johnson Consumer N.V. Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse	Motilium	30 mg	suppos	Rectaal gebruik
Johnson & Johnson Consumer N.V. Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse	Motilium	60 mg	suppos	rectaal gebruik zal van de markt worden teruggetrokken
Johnson & Johnson Consumer N.V. Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse	Motilium instant	10 mg	orodispergeerbare tabletten	oraal gebruik
Pierre Fabre Santé Benelux Rue Henri -Joseph Genesse 1 1070 Bruxelles	Oroperidys	10 mg	orodispergeerbare tabletten	oraal gebruik
Johnson & Johnson Consumer N.V. Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse	Touristil	20 mg/ 15 mg	tabletten	oraal gebruik zal van de markt worden teruggetrokken
Kela Pharma Industriepark West 68 9100 Sint-Niklaas	Zilium	10mg	tabletten	oraal gebruik

Bijlage 2 : Aangepaste secties van de SKP

De volledige teksten van de momenteel goedgekeurde SKP en bijsluiter zijn beschikbaar op de website van het fagg : www.fagg.be, rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel". Deze teksten kunnen ook verkregen worden op eenvoudig verzoek bij de desbetreffende vergunninghouder.

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT (SKP)

▼ 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.

4.1 Therapeutische indicaties

<X> is geïndiceerd voor het verlichten van de symptomen van misselijkheid en braken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De laagste werkzame dosis van <X> dient te worden gebruikt gedurende de kortste tijdperiode die nodig is om misselijkheid en braken onder controle te krijgen. [Bij orale toedieningsvormen]: Het wordt aanbevolen de orale vormen van <X> 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 behandelingsduur niet meer dan één week te bedragen.

Volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar en met een gewicht van 35 kg of meer)

[Tabletten (filmomhulde tabletten, omhulde tabletten, omhulde tabletten met breuklijn, bruistabletten, kauwtabletten),

orodispergeerbare tabletten, capsules]: Eén tablet van 10 mg, maximaal 3 maal per dag, met een maximale dosis van 30 mg per dag.

[Orodispergeerbare tabletten]: Het orodispergeerbare tablet lost snel op in de mond met behulp van speeksel en kan met of zonder water worden ingenomen. Wanneer het tablet zonder water wordt ingenomen, moet het op de tong worden geplaatst en in de mond oplossen alvorens het wordt doorgeslikt. Indien gewenst kan naderhand een glas water worden gedronken. *[Orale suspensie/siroop]:* 10 ml (van de suspensie voor oraal gebruik à 1 mg domperidone per ml), maximaal 3 maal per dag, met een maximale dosis van 30 ml per dag. *[Bruisgranulaat 5 mg]:* Eén of twee zakje(s) (van 5 mg domperidone per zakje), maximaal 3 maal per dag, met een maximale dosis van 6 zakjes per dag. *[Bruisgranulaat 10 mg]:* Eén zakje (van 10 mg domperidone per zakje), maximaal 3 maal per dag, met een maximale dosis van 3 zakjes per dag. *[Zetpillen]:* Eén zetpil van 30 mg, ingebracht in het rectum, 2 maal per dag.

[Onderstaande paragraaf dient te worden ingevoegd op de plaats waar in de handelsvergunning melding wordt gemaakt van het verlichten van symptomen van misselijkheid en braken bij kinderen onder de 12 jaar en adolescenten die minder dan 35 kg wegen:]

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

[Orale suspensie/siroop]: De dosering is 0,25 mg/kg. Deze mag maximaal 3 maal per dag worden gegeven, met een maximale dosis van 0,75 mg/kg per dag. Voor een kind dat 10 kg weegt, bedraagt de dosis bijvoorbeeld 2,5 mg en deze dosis mag 3 maal per dag worden gegeven tot een maximale dosis van 7,5 mg per dag. Oraal domperidone dient vóór de maaltijd/voeding te worden ingenomen. Bij inname na de maaltijd wordt de absorptie van het geneesmiddel iets vertraagd. *[Tabletten, bruisgranulaat, zetpillen]:* : 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.

Leverinsufficiëntie: <X> 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 <X> 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

[Deze rubriek moet aangepast worden door de volgende contra-indicaties op te nemen]

Domperidone is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- ...
- 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 (zie rubriek 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

[Deze rubriek moet aangepast worden door de volgende tekst op te nemen]

Nierinsufficiëntie: De eliminatiehalfwaardetijd van domperidone is verlengd bij ernstige nierinsufficiëntie. Bij herhaalde toediening dient de toedieningsfrequentie van domperidone 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. **Cardiovasculaire effecten:** Domperidone 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 domperidone gebruikten. Bij deze meldingen waren ook patiënten opgenomen bij wie sprake was van versturende risicofactoren, elektrolytenafwijkingen en gelijktijdige behandeling, wat mogelijk een rol heeft gespeeld (zie rubriek 4.8). Epidemiologische studies hebben aangetoond dat domperidone 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 domperidone dient gebruikt te worden bij volwassenen en kinderen. Domperidone 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 domperidone 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 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[Deze rubriek moet aangepast worden door de volgende tekst op te nemen]

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).

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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

[Deze rubriek moet aangepast worden door de volgende tekst op te nemen]

Borstvoeding: Domperidone 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 domperidone 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.

4.8 Bijwerkingen

[Deze rubriek moet de volgende tekst weergeven]

Hartaandoeningen: Niet bekend: ventrikularitmie, verlenging van het QTc-interval, torsade de pointes, plotse hartdood (zie rubriek 4.4)

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

[Deze rubriek moet de volgende tekst weergeven]

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.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[Deze rubriek moet de volgende tekst weergeven]

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 4 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 4 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 4 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

[Deze rubriek moet aangepast worden door de volgende tekst op te nemen]

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_{max} - 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 domperidone 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.

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

[Deze rubriek moet aangepast worden door de volgende tekst op te nemen]

Elektrofysiologische *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken wijzen op een algemeen matig risico van QTc-verlenging door domperidone bij mensen. In *in-vitro*-experimenten op geïsoleerde cellen die werden getransfekteerd met hERG en op geïsoleerde myocyten van de cavia, waren de blootstellingsratio's ongeveer 26 tot 47 keer hoger, op basis van de IC50-waarden, waarbij elektrische stromen door IK_r 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 domperidone is niet duidelijk. Als het metabolisme via CYP3A4 wordt geïnhibeerd, kan de vrije plasmaconcentratie van domperidone 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.