

10 april 2019

Ref: DHPC/april 2019/domperidon/alle MAHs/BE.

Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

DOMPERIDON-BEVATTENDE GENEESMIDDELEN: VERWIJDERING VAN DE PEDIATRISCHE INDICATIE EN EEN HERINNERING AAN DE INDICATIES EN CONTRAINDICATIES, GEZIEN DE ERNSTIGE CARDIALE BIJWERKINGEN

Geachte Dokter,
Geachte Apotheker,

Met dit schrijven willen wij u informeren over de recente wijzigingen in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van de geneesmiddelen die domperidon bevatten in de Europese Unie (EU), met name de wijziging van de indicatie. Domperidon is nu enkel is geïndiceerd voor het gebruik bij volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar en met een lichaamsgewicht van 35 kg of meer).

We herinneren u aan de goedgekeurde indicaties en contra-indicaties voor domperidon-bevattende geneesmiddelen om zo het risico op ernstige cardiale bijwerkingen te minimaliseren. Deze brief wordt verzonden met de goedkeuring van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA – European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

Samenvatting

- De enige geregistreerde indicatie voor domperidon is de verlichting van de symptomen van misselijkheid en braken bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder en met een lichaamsgewicht van 35 kg of meer.
 - De indicatie voor pasgeborenen, zuigelingen, kinderen (jonger dan 12 jaar) en adolescenten met een gewicht van minder dan 35 kg werd verwijderd.
 - De levering van de pediatrische orale suspensie aan apotheken is stopgezet. Een terugtrekking van de in de apotheek beschikbare loten wordt uiterlijk op 15 september 2019 via APB georganiseerd.
- Domperidon-bevattende geneesmiddelen zijn gecontraïndiceerd:
 - bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie;
 - bij patiënten met een gekende, bestaande verlenging van het hartgeleidingsinterval, vooral QTc, en patiënten met significante elektrolytenstoornissen of onderliggende hartziekten, zoals congestief hartfalen;
 - bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen;
 - bij gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers (ongeacht hun QT-verlengende effecten).
- Informatie over bijwerkingen specifiek voor zeer jonge kinderen (neurologische bijwerkingen) werd verwijderd omdat deze informatie niet langer relevant is in de goedgekeurde indicatie.
- De baten blijven opwegen tegen de risico's wanneer de indicatie, de dosering, de contra-indicaties en de speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zoals beschreven in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) worden gerespecteerd.

Aanvullende informatie

De veiligheid van domperidon-bevattende geneesmiddelen werd herzien in 2014 door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), van de EMA. Deze herziening bevestigde het risico op ernstige cardiale bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van domperidon, inclusief verlenging van het QTc interval, torsade de pointes, ernstige ventriculaire aritmie en plotse hartdood. Er werd geconcludeerd dat risicobeperkende maatregelen nodig zijn om de risico-batenverhouding te verbeteren, waaronder:

- het beperken van de geregistreerde indicaties tot enkel de verlichting van de symptomen van misselijkheid en braken;
- het gebruik van een lagere dosering: 10 mg, maximaal 3 maal per dag, met een maximale dosis van 30 mg per dag voor volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met een gewicht van 35 kg of meer;
- een kortere behandelingsduur: gebruik gedurende de kortste tijdsperiode die nodig is om misselijkheid en braken onder controle te krijgen. Doorgaans dient de maximale behandelingsduur niet meer dan één week te bedragen;
- de toevoeging van volgende contraïndicaties: bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis; bij patiënten met een gekende, bestaande verlenging van het hartgeleidingsinterval, vooral QTc, en patiënten met significante elektrolytenstoornissen of onderliggende hartziekten, zoals congestief hartfalen; en/of bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen of bij gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers.
 - Opmerking: domperidon is gecontraïndiceerd bij geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, inclusief apomorfine, tenzij de baten van de gelijktijdige toediening met apomorfine opwegen tegen de risico's, en alleen als de aanbevolen voorzorgsmaatregelen voor de gelijktijdige toediening zoals vermeld in de SKP van apomorfine strikt worden nageleefd.
- de toevoeging van waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen met betrekking tot cardiovasculaire effecten van domperidon

Het PRAC verzocht eveneens om 2 opvolgstudies: een effectiviteitsstudie voor de nieuwe verlaagde dosering bij pediatrische patiënten en een studie over de kennis van de risicobeperkende maatregelen waartoe in 2014 werd besloten en die vervolgens in een DHPC werden gepubliceerd.

Een placebocontroleerde studie bij kinderen jonger dan 12 jaar met acute misselijkheid en braken met de nieuwe lagere dosering als aanvulling op orale rehydratie toonde geen verschil aan in werkzaamheid en veiligheid in vergelijking met placebo. Op basis van deze onderzoeksresultaten wordt het gebruik van domperidon-bevattende geneesmiddelen beperkt tot volwassenen en adolescenten boven de leeftijd van 12 jaar en met een gewicht van 35 kg of meer.

Recente studies uitgevoerd in verschillende Europese landen toonden aan dat een deel van de artsen niet geïnformeerd is over de beperking van de indicaties en contraïndicaties van domperidon. Met dit schrijven worden alle gezondheidszorgbeoefenaars eraan herinnerd dat de veiligheid van patiënten aan wie een geneesmiddel met domperidon wordt voorgeschreven, moet worden gewaarborgd door de voorschrijf- en gebruiksinformatie te respecteren, zoals vermeld in de huidige SKP en de bijsluiter.

Melding van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van geneesmiddelen die domperidon bevatten te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.geleefiche.be of via de "papierene gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of

Bijlage 1: Betrokken VHB-houders, contactgegevens en namen van de geneesmiddelen

Bijlage 2: Uittreksels van de relevante rubrieken van de SKP, met de vermelding van de aangebrachte updates

die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie-Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per e-mail naar adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van geneesmiddelen die domperidon bevatten kunnen eveneens worden gemeld aan de dienst Geneesmiddelenbewaking van de desbetreffende farmaceutische firma (zie bijlage 1 voor contactgegevens).

▼ Deze geneesmiddelen zijn onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Gezondheidsbeoefenaars worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) voor het rapporteren van bijwerkingen.

Vraag voor bijkomende informatie:

Indien u vragen heeft of indien u aanvullende informatie wenst te ontvangen, gelieve contact op te nemen met de dienst Medische informatie van de desbetreffende farmaceutische firma (zie bijlage 1 voor contactgegevens).

Informatie verstrekt onder het gezag van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Hoogachtend,

De vergunninghouders

Johnson & Johnson Consumer NV
Katrijn Coen
Associate Manager Medical Affairs



Mylan bvba/sprl
Dr Olivier Vandeputte
Regulatory Affairs Risk Manager



Teva Pharma Belgium N.V.
Ines Marinovic
Country Medical Manager



Eurogenerics NV
Ann Osselaere
Quality Assurance & Drug Safety
Manager



KELA Pharma nv
Hanne Geudens
Business Development & Technical
Support Manager



Pierre Fabre Santé Benelux
Martine Suckers
QRVI manager



Bijlage 1 : Betrokken vergunninghouders, contactgegevens en geneesmiddelen

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam van het geneesmiddel	Contactgegevens
Johnson & Johnson Consumer N.V. Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse	Motilium 10 mg, filmomhulde tabletten (domperidon maleaat)	Johnson&Johnson Consumer NV Antwerpseweg 15-17 2340 Beerse België Consumer Care Center 0800/49847 CONSUMER-BELGIUM@its.jnj.com
	Motilium 10 mg, filmomhulde tabletten (domperidon)	
	Motilium 1 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik	
	Motilium Instant 10 mg, orodispergeerbare tabletten	
Mylan bvba/sprl Terhulpssteenweg 6A B – 1560 Hoeilaart	Domperidon Mylan 10 mg, filmomhulde tabletten	Mylan bvba/sprl Terhulpssteenweg 6A B – 1560 Hoeilaart +32 2 658 61 00 Pharmacovigilance Phv.belgium@mylan.be +32 2 658 61 23
Teva Pharma Belgium N.V. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk	Domperidon Teva 10 mg filmomhulde tabletten	Teva Pharma Belgium N.V. Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk Farmacovigilantie: + 32 3 820 73 73 safety.belgium@tevabelgium.be Medische informatie: + 32 3 820 73 73 medinfo.belgium@tevabelgium.be
	Domperidone Instant Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten	
Eurogenerics NV Heizel Esplanade b22 1020 Brussel	Domperidone EG 10 mg tabletten	EG NV Heizel Esplanade b22 1020 Bruxelles Pharmacovigilance: Tel.: +32 2 479 78 78 Fax : +32 2 479 45 45 phvig@eg.be Information médicale: Tel.: +32 2 479 78 78 Fax : +32 2 479 45 45 medical.information@eg.be
	Domperidone Instant EG 10 mg orodispergeerbare tabletten	

Bijlage 1: Betrokken VHB-houders, contactgegevens en namen van de geneesmiddelen

Bijlage 2: Uittreksels van de relevante rubrieken van de SKP, met de vermelding van de aangebrachte updates

KELA Pharma nv Industriepark West 68 B-9100 SINT-NIKLAAS	Zilium 10 mg tabletten	Kela Pharma NV Industriepark West 68 B-9100 Sint-Niklaas Farmacovigilantie: +32 3 780 63 90 Pharmacovigilance.human@kela.health Medische informatie: +32 3 780 63 90 Regulatory.human@kela.health
Pierre Fabre Médicament DoP : Pierre Fabre Santé Benelux Henri Joseph Genessestraat 1 1070 Brussel	OROPERIDYS 10 mg orodispergeerbare tabletten	infomed.benelux@pierre-fabre.com Tel.: +32 471 51 33 31 Vigilance.benelux@pierre-fabre.com Tel.: +32 471 51 33 31

Bijlage 2 : Uittreksels van de relevante rubrieken van de SKP, met de vermelding van de aangebrachte updates

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiter zijn beschikbaar op de website van het FAGG: www.fagg.be, rubriek "BIJSLUITERS en SKP's (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) van geneesmiddelen". Deze teksten kunnen ook verkregen worden op eenvoudig verzoek bij de desbetreffende VHB-houder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.2. Dosering en wijze van toediening

De laagste werkzame dosis van Motilium 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 Motilium vóór de maaltijden in te nemen. Bij inname na de maaltijden 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 met een gewicht van 35 kg of meer)

Tabletten:

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

Orodispergeerbare tabletten

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

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:

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.

Leverinsufficiëntie

Motilium 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 Motilium 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 patiënten

De werkzaamheid van Motilium bij kinderen jonger dan 12 jaar werd niet bewezen (zie sectie 5.1).

De werkzaamheid van Motilium bij adolescenten van 12 jaar of ouder en met een lichaamsgewicht onder 35kg werd niet bewezen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 *torsades 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.

Domperidone is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gekende, 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) en 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.

Bijlage 1: Betrokken VHB-houders, contactgegevens en namen van de geneesmiddelen

Bijlage 2: Uittreksels van de relevante rubrieken van de SKP, met de vermelding van de aangebrachte updates

Gebruik met apomorfine

Domperidone 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.

Voorzorgen voor het gebruik

De filmomhulde tabletten bevatten lactose en kunnen ongeschikt zijn voor patiënten met lactose-intolerantie, galactosemie of glucose/galactosemalabsorptie.

De orale suspensie bevat sorbitol en kan ongeschikt zijn voor patiënten met sorbitolintolerantie.

Gebruik bij patiënten met risico op hyperfenylalaninemie

De orodispergeerbare tabletten bevatten aspartaam. Gebruik deze niet bij patiënten met een risico op hyperfenylalaninemie.

4.8. Bijwerkingen

De veiligheid van domperidone werd geëvalueerd aan de hand van klinische studies en tijdens post-marketing ervaring. Bij de klinische studies waren 1275 patiënten betrokken met dyspepsie, gastro-oesofageale 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 Motilium (domperidone base). 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
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reacties (inclusief anafylactische shock)
Psychische stoornissen		Verlies van libido Angst Rusteloosheid Zenuwachtigheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Slaperigheid Hoofdpijn Extrapiramidale stoornissen	Convulsies "Restless leg" syndroom*
Oogaandoeningen			Rollende ogen
Hartaandoeningen			Ventrikularitmie Verlenging van het QTc-interval, Torsade de pointes Plotse hartdood (zie rubriek 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag Jeuk Netelroos	Angio-oedeem
Nier- en urinewegaandoeningen			Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Galactorroe Pijn in de borst Gevoeligheid in de borsten	Gynaecomastie Amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	
Onderzoeken			Afwijkende leverfunctietests, Verhoogde prolactinespiegel in bloed

*verergering van "restless leg" syndroom bij patiënten met de ziekte van Parkinson

In 45 klinische onderzoeken waarbij domperidone 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, borstzwellings, depressie, overgevoeligheid, borstvoedingsstoornis en onregelmatige menstruatie opgemerkt.

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 Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel (www.fagg.be; adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9. Overdosering

Symptomen

Overdosering werd voornamelijk bij zuigelingen en kinderen gemeld. De symptomen van overdosering kunnen zijn: rusteloosheid, veranderd bewustzijn, convulsies, desoriëntatie, slaperigheid en extrapiramidale reacties.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen domperidone. 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. Nauwlettend medisch toezicht en ondersteunende maatregelen zijn aanbevolen. Anticholinergische, anti-parkinsonogeneesmiddelen kunnen nut hebben voor het behandelen van extrapiramidale stoornissen.

We adviseren om het antigifcentrum te contacteren om de meest recente informatie te ontvangen voor de behandeling van een overdosering.

Bijlage 1: Betrokken VHB-houders, contactgegevens en namen van de geneesmiddelen

Bijlage 2: Uittreksels van de relevante rubrieken van de SKP, met de vermelding van de aangebrachte updates

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Propulsiva, ATC-code: A03F A 03

Domperidone is een dopamine-antagonist met anti-emetische eigenschappen. Domperidone dringt niet makkelijk door de bloed-hersenbarrière. Domperidonegebruikers, vooral volwassenen, krijgen zeer zelden extrapiramidale stoornissen, maar domperidone bevordert de afgifte van prolactine uit de hypofyse. Het anti-emetische effect is waarschijnlijk toe te schrijven aan een combinatie van perifere (gastrokinetische) effecten en een antagonisme van dopaminereceptoren in de triggerzone van de chemoreceptor, die buiten de bloed-hersenbarrière in de area postrema ligt. Experimenteel onderzoek bij dieren, samen met de lage concentraties aangetroffen in de hersenen, wijzen op een overwegend perifeer effect van domperidone op de dopaminereceptoren. Onderzoek bij de mens heeft aangetoond dat oraal domperidone de lagere oesofageale druk verhoogt, de antroductenale motiliteit verbetert en de maaglediging versnelt. Er is geen effect op de uitscheiding van maagsappen.

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 de placebo in de 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 de placebo bedroeg respectievelijk 5,4 msec (95% BI: -1,7 tot 12,4) en 7,5 msec (95% BI: 0,6 tot 14,4).

Klinische studie bij zuigelingen en kinderen van 12 jaar en jonger

Een multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, prospectieve studie met parallele groepen werd uitgevoerd om de veiligheid en doeltreffendheid van domperidone te evalueren bij 292 kinderen met acute gastro-enteritis tussen de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar (mediane leeftijd 7 jaar). Naast orale rehydratatiebehandeling (ORB) kregen de gerandomiseerde proefpersonen domperidone orale suspensie in een dosis van 0,25 mg/kg (tot maximaal 30 mg domperidone/dag) of de placebo, 3 maal per dag, gedurende maximaal 7 dagen. Deze studie bereikte de primaire doelstelling niet, namelijk aantonen dat domperidone suspensie plus ORB doeltreffender is dan de placebo plus ORT bij het inkorten van episodes van braken tijdens de eerste 48 uur na de eerste toediening van de behandeling (zie rubriek 4.2).

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_{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.

Distributie

Domperidone bindt voor 91-93% aan plasmaproteïnen. Onderzoek naar de distributie met radioactief gemerkt geneesmiddel bij dieren heeft een brede weefsel distributie aangetoond, maar een lage concentratie in de hersenen. Kleine hoeveelheden van het geneesmiddel dringen door de placenta bij ratten.

Biotransformatie

Domperidone ondergaat een snel en uitgebreid levermetabolisme door hydroxylering en N-dealkylering. In-vitro experimenten naar het metabolisme met diagnostische remmers hebben aangetoond dat CYP3A4 een van de voornaamste isozymen is van cytochroom P-450 dat betrokken is bij de N-dealkylering van domperidone, terwijl CYP3A4, CYP1A2 en CYP2E1 betrokken zijn bij de aromatische hydroxylering van domperidone.

Eliminatie

De urinair en fecaal uitgescheiden hoeveelheid bedraagt respectievelijk 31 en 66% van de orale dosis. De proportie van het in onveranderde vorm uitgescheiden geneesmiddel is klein (10% van de fecale uitscheiding en ongeveer 1% van urine-uitscheiding). De plasmahalfwaardetijd na een éénmalige orale dosis is 7-9 uur bij gezonde proefpersonen, maar is langer bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie.

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.

Bijlage 1: Betrokken VHB-houders, contactgegevens en namen van de geneesmiddelen

Bijlage 2: Uittreksels van de relevante rubrieken van de SKP, met de vermelding van de aangebrachte updates