

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOTILIUM 10 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film tablet 10 mg domperidon içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 54,2 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz hafif krem renkli, yuvarlak, bikonveks tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MOTILIUM bulantı ve kusma semptomlarının hafifletilmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler ve adölesanlar (12 yaş ve üstü, 35 kg veya üzeri)

Günlük maksimum doz 30 mg olacak şekilde, günde üç defaya kadar 10 mg tabletlerden 1 adet.

Maksimum tedavi süresi 1 haftayı aşmamalıdır.

Domperidon sadece (12 yaş üstü ve 35 kilogram üzerindeki) adölesan ve erişkinlerde mümkün olduğunca etkili olan en düşük dozda kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

MOTILIUM, bulantı ve kusmayı kontrol altına almak amacıyla gerekli olan en kısa süre için en düşük etkili dozda kullanılmalıdır. Oral MOTILIUM'un yemeklerden önce alınması önerilmektedir. Yemeklerden sonra alındığında, ilacın emilimi bir miktar gecikmektedir. Hastalar her bir dozu planlanan zamanda almalıdır. Eğer planlanan zaman geçmişse, unutulmuş doz atlanmalıdır ve her zamanki planlanan doza kaldığı yerden devam edilmelidir. Unutulmuş dozu dengelemek için çift doz alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında domperidonun eliminasyon yarı ömrü uzadığı için, tekrarlanan uygulamalarda MOTILIUM dozunun sıklığı günde bir doz veya iki doz olacak şekilde düşürülür ve yetmezliğin şiddetine bağlı olarak dozun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

MOTILIUM orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Ancak, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

MOTILIUM, 12 yaş altı veya 35 kilogram altındaki bireylerde kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Bazı epidemiyolojik çalışmalar domperidonun, ciddi ventriküler aritmi ya da ani kardiyak ölüm riskinde artışla ilişkilendirilebildiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu risk, 60 yaş üzeri hastalarda ya da günde 30 mg'dan fazla doz alanlarda daha yüksek olabilir

4.3 Kontrendikasyonlar

MOTILIUM aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Domperidon veya MOTILIUM'un içeriğindeki Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı bilinen aşırıduyarlılık.
- Prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma).
- Gastrointestinal kanama, mekanik obstrüksiyon veya perforasyon gibi gastrik motilite artışının tehlikeli olabileceği durumlarda.
- Orta ya da şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda (bkz. Bölüm 5.2)
- Özellikle QTc (elektrokardiyografide gözlenen QT aralığı uzaması) gibi kalbin iletim aralıklarında uzama olduğu bilinen hastalarda, konjestif kalp yetmezliği gibi altta yatan kalp hastalıkları ya da önemli elektrolit bozuklukları olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4).
- Apomorfine hariç QT-aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanımı durumunda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı durumunda (QT aralığını uzatıcı etkilerini dikkate almaksızın) (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyak etkiler

Domperidon, elektrokardiyogramda QT aralığının uzamasıyla ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası denetim çalışmaları sırasında, domperidon alan hastalarda çok seyrek olarak QT uzaması durumu ve torsades de pointes vakaları tespit edilmiştir. Bu bildirimler, elektrolit anormallikleri ve eşlik eden tedaviler gibi karışıklığa neden olabilecek risk faktörlerinin de bulunduğu hastaları kapsadığı için olaya katkıda bulunmuş olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Epidemiyolojik çalışmalar, domperidonun ani kardiyak ölüm veya ciddi ventriküler aritmi riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.8). 60 yaşından büyük hastalarda, günde 30 mg'dan fazla domperidon ile eş zamanlı QT'yi uzatan ilaç ya da CYP3A4 inhibitörü kullanan hastalarda yüksek bir risk gözlenmiştir.

MOTILIUM sadece (12 yaş üstü ve 35 kilogram üzerindeki) adölesan ve erişkinlerde, en düşük etkili dozda kullanılmalıdır.

Domperidon, özellikle QTc uzaması gibi kalbin iletim aralıklarında uzama olduğu bilinen hastalarda, önemli elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hiperkalemi, hipomagnezemi) ya da bradikardisi olan hastalarda veya ventriküler aritmi riskinde artışa neden olan konjestif kalp yetmezliği gibi altta yatan kalp hastalıkları olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hiperkalemi, hipomagnezemi) ya da bradikardi, proaritmik riski artıran durumlar olarak bilinir.

Eğer kardiyak aritmi ile ilişkilendirilebilen belirtiler meydana gelirse MOTILIUM ile tedavi durdurulmalıdır ve hastalar doktoruna danışmalıdır.

Hastalara herhangi bir kardiyak belirtiyi raporlamaları tavsiye edilmelidir.

Apomorfin ile kullanım

Domperidonun, apomorfin dahil QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. Apomorfin ile birlikte uygulamanın yararı riskten daha fazla ise ve apomorfin Kısa Ürün Bilgisi'nde (KÜB) belirtilen birlikte kullanım için önerilen önlemler kesinlikle yerine getirildiği takdirde apomorfin ile MOTILIUM birlikte kullanılabilir. Lütfen apomorfin KÜB'e bakınız.

Uyarılar

Her bir film tablet 54,2 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, toplam laktoz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasit veya antisekretuar ilaçlar MOTILIUM ile birlikte kullanıldığında, yemeklerden önce değil sonra alınmalıdırlar; bu ilaçlar MOTILIUM oral formülasyonları ile aynı anda alınmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Levodopa ile birlikte kullanım

Her ne kadar levodopa dozunda bir ayarlama yapılması gerekli görülmesi de domperidon levodopa ile birlikte kullanıldığında, plazma konsantrasyonunda bir artış (maksimum % 30 - % 40) görülmüştür.

Domperidonun ana metabolik yolu CYP3A4'tür. *In vitro* ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, bu enzimi önemli ölçüde inhibe eden ilaçların eş zamanlı kullanımının domperidon plazma düzeylerinin artmasına neden olabileceğini göstermiştir.

Farmakodinamik ve/veya farmakokinetik etkileşimler nedeniyle, QT aralığı uzaması oluşum riski artmaktadır.

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir;

QTc'yi uzatan ilaçlar (torsades de pointes riski):

- Sınıf IA antiaritmikler (ör., disopramid, hidrokinidin, kinidin)
- Sınıf III antiaritmikler (ör., amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- Bazı antipsikotikler (ör., haloperidol, pimozid, sertindol)
- Bazı antidepresanlar (ör., sitalopram, essitalopram)
- Bazı antibiyotikler (ör., eritromisin, levofloksasin, moksifloksasin, spiramisin)
- Bazı antifungal ajanlar (ör., flukonazol, pentamidin)
- Bazı antimalaryal ajanlar (ör., özellikle halofantrin, lumefantrin)
- Bazı gastrointestinal ilaçlar (ör., sisaprid, dolasetron, prucalopride)

- Bazı antihistaminikler (ör., mekuitazin, mizolastin)
- Kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (ör., toremifen, vandetanib, vincamin)
- Diğer bazı ilaçlar (ör., bepridil, difemanil, metadon)
- Apomorfın ile birlikte uygulamanın yararı risklerden ağır basmadığı sürece birlikte kullanılmaz. Apomorfın sadece Kısa Ürün Bigisi'nde belirtilen birlikte kullanım için önerilen önlemler yerine getirildiği takdirde birlikte kullanılabilir. Lütfen apomorfın kullanımı için KÜB'üne bakınız (bkz. Bölüm 4.3).

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (QT aralığını uzatıcı etkilerini dikkate almaksızın):

- Proteaz inhibitörleri (ör., ritonavir, sakonavir, telaprevir)
- Sistemik azol antifungaller (ör., itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol)
- Bazı makrolidler (ör., klaritromisin, telitromisin) (bkz. Bölüm 4.3).

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanılması tavsiye edilmez:

- Orta etkili CYP3A4 inhibitörleri (ör., diltiazem, verapamil ve bazı makrolidler).

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanımı dikkat gerektirir:

Azitromisin ve roksitromisin (klaritromisin güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olduğu için kontrendikedir) gibi QT aralığında uzama yapan makrolidlerle olduğu gibi bradikardi ve hipokalemiyi tetikleyen ilaçlarla birlikte.

Yukarıdaki ilaçlar listesi temsildir ve durum örneklerini tam olarak kapsamamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MOTILIUM kullanımı ile çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliğine işaret edecek yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda pazarlama sonrası domperidon kullanımına ilişkin sınırlı sayıda veri mevcuttur. Sıçanlardaki çalışmalar maternal toksik dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir (bkz: Bölüm 5.3). İnsanlar açısından potansiyel riski bilinmemektedir. Bu nedenle MOTILIUM gebelik sırasında ancak beklenen terapötik yararın doğrulanabileceği durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Domperidon insan sütüne geçmektedir ve anne sütü ile beslenen bebekler, anne ağırlığına uygun dozun % 0,1'inden azına maruz kalır. Anne sütüne maruz kaldıktan sonra advers etkilerin, özellikle de kardiyak etkilerin oluşumu engellenemez. Kadınlar için tedavinin yararı ve çocuklar için de emzirmenin yararı dikkate alınarak domperidon tedavisine devam edip etmemek ya da emzirmeye devam edip etmemek için bir karar alınmalıdır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde QTc için uzaması risk faktörleri bulunduğu takdirde dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarla yapılan bir çalışma, anne tarafından alınan toksik dozda domperidonun reproduktif toksisiteye neden olduğunu göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Domperidon kullanımını takiben baş dönmesi ve somnolans gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, hastalar MOTILIUM'un onları nasıl etkilediği belirlenene kadar araç ve makine kullanmamaları veya zihin açıklığı ve koordinasyon gerektiren diğer aktivitelerde bulunmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Domperidon'un güvenliliği, 31 adet çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada dispepsi, gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH), İritabl Bağırsak Sendromu (İBS), bulantı ve kusma ya da diğer ilişkili durumları olan 1275 hastada değerlendirilmiştir. Bütün hastalar en az 15 yaşında ve en az bir doz MOTILIUM almışlardır. Ortalama toplam günlük doz 30 miligram (10-80 mg aralığında) ve ortalama maruz kalma süresi 28 gün olarak belirlenmiştir (1-28 gün aralığında). Diyabetik gastroparezi, kemoterapiye bağlı ikincil semptomlar veya parkinsonizm çalışmaları dahil edilmemiştir.

Advers ilaç reaksiyonu sıklıkları aşağıda sistem organ sınıfına (MedDRA) göre derecelendirilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anaflaktik reaksiyon (anaflaktik şok dahil)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Libido kaybı, anksiyete, ajitasyon, sinirlilik hali

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesini içeren sersemlik hali, somnolans, baş ağrısı, ekstrapramidal bozukluk

Bilinmiyor: Konvülsiyon, huzursuz bacak sendromu*

* Parkinson hastalığı olan hastalarda huzursuz bacak sendromu şiddetlenmiştir.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Okülojirik kriz

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Ventriküler aritmi, QTc uzaması, Torsades de Pointes, ani kardiyak ölüm (bkz. Bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Diyare

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı, ürtiker

Bilinmiyor: Anjioödem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İdrar retansiyonu

Üreme sistemi hastalıkları ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Galaktore, memelerde ağrı, memelerde hassasiyet

Bilinmiyor: Jinekomasti, amenore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni

Araştırmalar

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, kan prolaktin seviyesinde artış

Diyabetik gastroparezi dahil ek endikasyonların olduğu ve domperidonun daha uzun süre daha yüksek dozlarda kullanıldığı 45 çalışmada, advers olayların (ağız kuruluğu dışında) sıklığı oldukça yüksekti. Bu durum prolaktin artışıyla ilişkili farmakolojik olarak tahmin edilebilen olaylar için bilhassa aşıkardı. Yukarıda listelenen reaksiyonlara ek olarak, akatizi, memelerden akıntı, memelerde büyüme, memelerde şişme, depresyon, hipersensitivite, laktasyon bozukluğu ve düzensiz menstruasyon da bildirildi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Doz aşımı, başlıca yeni doğanlarda ve çocuklarda bildirilmiştir. Doz aşımı semptomları olarak ajitasyon, bilinç değişikliği, konvülsiyon, dezoryantasyon, somnolans ve ekstrapiramidal reaksiyonlar görülebilir.

Tedavi

Domperidonun spesifik antidotu yoktur.-Doz aşımı durumunda, hemen standart semptomatik tedavi verilmelidir. QTc aralığının uzama ihtimali nedeniyle, EKG izlemi başlatılmalıdır. Hastanın yakın tıbbi gözetim altında tutulması ve destekleyici tedavi önerilmektedir. Antikolinergikler veya anti-parkinson ilaçlar ekstrapiramidal bozuklukların kontrol edilmesinde yardımcı olabilir.

Doz aşımı tedavisinde en son önerileri almak için bir zehir kontrol merkezine başvurulması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar için ilaçlar, propulsifler

ATC kodu : A03FA03

Domperidon, anti-emetik özelliklere sahip bir dopamin antagonistidir. Kan beyin bariyerini kolaylıkla geçemez. Domperidon kullananlarda, özellikle erişkinlerde, ekstrapiramidal bozukluklar çok nadir görülür, fakat domperidon hipofiz bezinden prolaktin salımını artırır.

Anti-emetik etkisi, periferdeki etkilerine (gastrokinetik) ve kan-beyin bariyerinin dışında, area postremada yer alan kemoreseptör triger zondaki dopamin reseptörlerini antagonize etmesine bağlıdır. Hayvan çalışmaları, beyin dokusunda elde edilen düşük konsantrasyonlar ile birlikte, domperidonun özellikle periferdeki dopamin reseptörleri üzerine periferik etkili olduğunu göstermektedir. Erkeklerde yapılan çalışmalar, oral domperidonun düşük özofajiyal basıncı ve antroduodenal hareketliliği artırdığını ve gastrik boşalmayı hızlandığını göstermiştir. Gastrik sekresyon üzerinde herhangi bir etki yoktur.

ICH-E14 klavuzu doğrultusunda, ayrıntılı bir QT çalışması yapılmıştır. Bu çalışma bir aktif karşılaştırıcı, bir pozitif kontrol ve bir plasebo içeriyordu ve sağlıklı bireylerde domperidon günlük 80 mg'a kadar (günde dört kez 10 ya da 20 mg uygulama) çıkarılmıştı. Bu çalışma ile, günde 4 kez 20 mg dozda domperidon kullanıldığında 4. günde domperidon ve plasebo arasındaki QTc maksimal farkında başlangıca göre LS-ortalaması 3,4 milisaniye olan değişiklik bulunmuştur. 2 taraflı % 90 güven aralığı (GA) (1-5,9 milisaniye) 10 milisaniyeyi geçmedi. Bu çalışmada, domperidon 80 mg/gün'e kadar uygulandığında (tavsiye edilen maksimum dozdan iki kat fazla) QTc ile ilgili klinik olarak hiçbir etki gözlenmemiştir.

Ancak, daha önceki 2 ilaç-ilaç etkileşim çalışması, domperidon monoterapi olarak verildiğinde (günde 4 defa 10 mg uygulama), önceki 2 adet ilaç-ilaç etkileşim çalışması QTc uzamasına ait bazı kanıtlar göstermiştir. Domperidon ile plasebo arasındaki QTcF farklılığının en geniş karşılaştırmalı ortalaması sırasıyla 5,4 milisaniye (%95 GA: -1,7-12,4) ve 7,5 milisaniyeydi (%95 GA: 0,6-14,4).

12 yaş ve altındaki bebek ve çocuklarda klinik çalışma

Domperidonun 6 ay ila 12 yaşları arasındaki (ortanca yaş: 7) 292 çocukta güvenliliğini ve etkililiğini değerlendirmek için çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel grup, ileriye dönük bir çalışma yapıldı. Oral rehidrasyon tedavisine (ORT) ek olarak, randomize edilen hastalara 0,25 mg/kg (en fazla 30 mg domperidon/gün veya plasebo, 7 gün boyunca günde 3 defa) domperidon oral süspansiyonu verildi. Domperidon süspansiyon ile birlikte ORT'nin ilk tedavi uygulamasından sonraki ilk 48 saat boyunca kusma olaylarını azaltmada plasebo ile birlikte ORT'den daha etkili olduğu kanıtlanamadı (bkz. Bölüm 4.2.).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Domperidon oral uygulamadan yaklaşık 1 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuyla hızlıca absorbe olur. Domperidonun Cmaks (Tepe serum konsantrasyonu) ve EAA (eğri altında kalan alan) değerleri 10 mg ile 20 mg doz aralığında orantılı olarak artmıştır. 4 gün için domperidonun günde 4 kez tekrarlayan dozları (5 saatte bir) ile EAA'da 2 ila 3 kat bir birikimi gözlenmiştir.

Normal bireylerde yemeklerden sonra alındığında domperidonun biyoyararlanımı artmakla birlikte, gastrointestinal yakınmaları olanlar, domperidonu yemeklerden 15-30 dakika önce almalıdır. Mide asidinin azalması domperidonun emilimini bozar. Önceden alınan simetidin ya da sodyum bikarbonat oral biyoyararlanımı azaltır (bkz. Bölüm 4.5).

Dağılım:

Domperidon %91-93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Radyoaktif işaretli ilaç ile hayvanlarla yapılan çalışmalarda, dokulara büyük oranda dağıldığı, ancak beyin dokusunda düşük konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda, plasentaya az miktarda geçer.

Biyotransformasyon:

Domperidon karaciğerde hidroksilasyon ve N-dealkilasyon ile hızla ve büyük oranda metabolize olur. Diyagnostik inhibitörlerle yapılan *in vitro* metabolizma testleri CYP3A4'ün domperidonun N-dealkilasyonunda yer alan en önemli P-450 sitokrom formu olduğunu, ayrıca CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2E1'in de domperidonun aromatik hidroksilasyonunda yer aldığını göstermiştir.

Eliminasyon:

Oral yolla alındığında idrar ile %31, feçes ile %66 oranında atılır. Değişmeden atılan ilaç oranı azdır (feçes ile atılanın %10'u, idrar ile atılanın yaklaşık %1'i). Sağlıklı bireylerde oral yolla tek doz alındığında, plazma yarılanma ömrü 7-9 saattir, ancak ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda bu süre uzar (bkz. Bölüm 4.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dk/1,73 m²) domperidon eliminasyon yarı ömrü 7,4 saatten 20,8 saate yükselmiştir, fakat plazma ilaç seviyeleri sağlıklı gönüllülerde daha düşük olmuştur. Çok küçük miktarda (yaklaşık olarak %1) değişmemiş ilaç böbrekle atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda tek bir dozun ayarlanması ihtiyacı olası değildir. Ancak, tekrarlayan uygulamalarda doz sıklığı yetmezliğin şiddetine bağlı olarak günde 1 ya da 2 keze düşürülmelidir ve doz azaltılmasına ihtiyaç duyulabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Pugh skor 7-9, Child-Pugh Sınıf B), domperidonun EAA ve Cmaks'ı sağlıklı gönüllülerden sırasıyla 2,9 ve 1,5 kat daha yüksektir. Serbest fraksiyonu %25 artırılır ve terminal eliminasyon yarı ömrü 15 saatten 23 saate uzar. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar, protein bağlanmasında ya da terminal yarı ömürde bir değişiklik olmaksızın, Cmaks ve EAA'ya dayanarak, sağlıklı gönüllülerden bir miktar daha düşük sistemik maruziyete sahiptirler. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. MOTILIUM, orta ya da ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

In vitro ve *in vivo* elektrofizyolojik çalışmalar domperidonun insanlarda genel olarak orta düzeyde bir riskte QT aralığını uzattığını göstermiştir.

hERG (the human Ether-Related Gene) ile transfekte izole hücreler ve izole guinea pig miyositleri ile yürütülen *in vitro* deneylerde, günde 3 kez 10 mg maksimum günlük doz uygulanmasından sonra insanlardaki serbest plazma konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında, IKr iyon kanallarında akımın inhibisyonunun IC₅₀ değerlerine dayanarak, maruz kalma oranları 26 ila 47 kat arasındaydı. İzole kardiyak dokularda yürütülen *in vitro* deneylerde, aksiyon potansiyel süresinin uzaması için güvenlilik sınırları, insanlardaki maksimum günlük doz ile ulaşılan (günde 3 kez uygulanan 10 mg) serbest plazma konsantrasyonlarını 45 kat aştı. *In vitro* proaritmik modellerde güvenlilik sınırları (izole Langendorff perfüze kalp) maksimum günlük doz ile ulaşılan (10 mg doz günde 3 kez uygulandı) insanlardaki serbest plazma konsantrasyonlarını 9 ila 45 kat aşmıştır. *In vivo* modellerde, Torsades de Pointes'e duyarlı bir tavşan modelinde aritmi indüksiyonu ve köpeklerde QTc uzaması için etkisizlik seviyesi, insanlardaki maksimum günlük dozda (günde 3 kez uygulanan 10 mg) serbest plazma konsantrasyonlarını sırasıyla 22 kat ve 435 kattan daha fazla aşmamıştır. Anestezi uygulanmış guinea pig modelinde, yavaş intravenöz infüzyonu takiben, insanlardaki maksimum günlük dozdaki (günde 3 kez uygulanan 10 mg) ile ulaşılan toplam plazma

konsantrasyonlarından 3 kat daha fazla olan 45,4 ng/ml'lik toplam plazma konsantrasyonlarında, QTc üzerinde hiçbir etki görülmemiştir. Oral yoldan domperidona maruz kaldıktan sonra, insanlar için sonraki çalışmanın geçerliliği belirsizdir.

Domperidonun, CYP3A4 ile metabolizmasının inhibisyonu varlığında, serbest plazma konsantrasyonları 3 kata kadar çıkabilir.

Anne tarafından alınan yüksek toksik dozda (insanlar için önerilen dozun 40 katından fazla), sıçanlarda teratojenik etkiler görülmüştür. Farelerde ve tavşanlarda hiçbir teratojenite gözlenmemiştir.

Bu çalışmanın insanlar için oral olarak uygulanan domperidon maruziyetine ilişkin önemi belirsizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (hidrus) (inek sütü kaynaklı)

Mısır nişastası

Mikrokristalize selüloz

Prejelatinize nişasta

Polividon K90

Magnezyum stearat

Hidrojenize nebati yağ

Hidroksipropil metilselüloz 6 cps

Sodyum lauril sülfat

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

15-30° C arasında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC / Alüminyum blister içinde 21 tablet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Kavacık / Beykoz / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

190 / 57

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 19.03.1999

Son yenileme tarihi: 13.10.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ