

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOTİS 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Domperidon maleat.....12,72 mg (10 mg domperidona eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır sütünden üretilir)54,48 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet

Beyaz renkli, bir yüzü "Dm 10" yazılı, yuvarlak, bikonveks tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MOTİS bulantı ve kusma semptomlarının hafifletilmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve Uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi

Erişkinler ve adolesanlar

Bulantı, kusma endikasyonunda: 7 günü aşmamak şartıyla 3x10 mg/gün şeklinde kullanılmalıdır.

Yetişkinler ve çocuklarda mümkün olduğunca etkili olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Çünkü özellikle günlük 30 mg üzeri doz alınması veya 60 yaş üzeri yaşlı hastalarda kullanımı, ciddi ventriküler aritmi veya ani kardiyak ölüm olasılığını arttırabilmektedir.

Maksimum tedavi süresi genellikle 1 haftayı aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

MOTİS, bulantı ve kusmayı kontrol altına almak amacıyla gerekli olan en kısa süre için en düşük etkili dozda kullanılmalıdır. Oral MOTİS'in 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. Unutulan dozu dengelemek için çift doz alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

MOTİS orta ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Ancak, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Domperidon eliminasyon yarı ömrü uzun olduğu için şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında tekrarlayan uygulamalarda MOTİS doz sıklığı yetmezliğin şiddetine bağlı olarak günde bir ya da iki kez olacak şekilde düşürülmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Mümkün olduğunca etkili olan en düşük dozda kullanılmalıdır.

Doğru doz ihtiyacı nedeniyle, 35 kg'ın altında olan çocuklar için tabletler uygun değildir. Bu hastalarda oral süspansiyonun kullanılması tavsiye edilir.

Geriatrik popülasyon:

60 yaş üzeri yaşlı hastalarda ciddi ventriküler aritmi veya ani kardiyak ölüm olasılığı artabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

MOTİS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Domperidon veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma).
- Gastrointestinal kanama, mekanik obstrüksiyon veya perforasyon gibi gastrik motilite artışının tehlikeli olabileceği durumlarda.
- Orta ya da ciddi karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda (bkz. Bölüm 5.2)
- Özellikle QTc 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).
- QT-aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanımı durumunda (bkz. Bölüm 4.5).
- Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı durumunda (QT aralığını uzatıcı etkilerini dikkate almadan) (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı:

Domperidon eliminasyon yarı ömrü uzun olduğu için şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında tekrarlayan uygulamalarda MOTİS doz sıklığı yetmezliğin şiddetine bağlı olarak günde bir ya da iki kez olacak şekilde düşürülmelidir.

Kardiyak etkiler

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

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, domperidon ile ani kardiyak ölüm veya ciddi ventriküler aritmi riskinde artış ile ilişkilendirilebileceğini göstermiştir. Bu risk 60 yaş ve üzeri hastalar veya günlük 30 mg dozdan fazla kullanımlarda daha da yükselebilir. Dolayısıyla domperidon, mümkün olduğunca etkili olan en düşük dozda kullanılmalıdır.

QT'yi uzatan kardiyak nedenleri olanlarda ve elektrolit bozukluklarında dikkatli kullanılması gerekmektedir. (bkz. Bölüm 4.5)

MOTİS yetişkin ve çocuklarda en düşük etkili dozda kullanılmalıdır.

Domperidon, özellikle QTc 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 domperidon ile tedavi durdurulmalıdır ve hastalar doktoruna danışmalıdır.

Hastalara herhangi bir kardiyak belirtiyi raporlamaları tavsiye edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Nörolojik yan etkiler seyrek olmasına rağmen (bkz. Bölüm 4.8), yaşamın ilk aylarında metabolik fonksiyonlar ve kan-beyin bariyeri tam olarak gelişmediğinden nörolojik yan etki riski küçük çocuklarda yüksektir. Bu nedenle, dozun doğru bir şekilde kararlaştırılması ve yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda sıkı bir şekilde izlenmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.2).

Doz aşımı çocuklarda ekstrapiramidal semptomlara neden olabilir, fakat diğer durumlar da dikkate alınmalıdır.

MOTİS tabletler laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasit ve antisekretuar ilaçlar MOTİS ile birlikte kullanıldığında, yemeklerden önce değil sonra alınmalıdır; bu ilaçlar domperidon süspansiyonları ile aynı anda alınmamalıdır.

Levodopa ile birlikte kullanım

Her ne kadar levodopa dozunda bir ayarlama yapılması gerekli görülme 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 eşzamanlı 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 (disopramid, hidrokinidin, kinidin)
- Sınıf III antiaritmikler (amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- Bazı antipsikotikler (haloperidol, pimozid, sertindol)
- Bazı antidepresanlar (sitalopram, essitalopram)
- Bazı antibiyotikler (eritromisin, levofloksasin, moksifloksasin, spiramisin)
- Bazı antifungal ajanlar (flukonazol, pentamidin)
- Bazı antimalaryal ajanlar (özellikle halofantrin, lumefantrin)
- Bazı gastrointestinal ilaçlar (sisaprid, dolasetron, prucalopride)
- Bazı antihistaminikler (mekuitazin, mizolastin)
- Kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (toremifen, vandetanib, vincamin)
- Diğer bazı ilaçlar (bepridil, difemanil, metadon) (bkz. Bölüm 4.3).

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (QT'yi uzatıcı etkilerini dikkate almadan);

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

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanılması tavsiye edilmez;

- Orta etkili CYP3A4 inhibitörleri (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 maddeler listesi temsildir ve tam değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MOTİS'in 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. Hayvanlardaki çalışmalar maternal toksik dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir (bkz: Bölüm 5.3). İnsanlar açısından potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle MOTİS, 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 azını alır. 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 uzaması risk faktörleri bulunduğu takdirde dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada anne tarafından alınan yüksek toksik dozda reproduktif toksisite 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 MOTİS'in onları nasıl etkilediği belirlenene kadar araç ve makine kullanmama 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 Barsak Sendromu (İBS), bulantı ve kusma ya da diğer ilişkili durumları olan 1275 hastada değerlendirilmiştir. Bütün hastalar en az 15 yaşındaydı ve en az bir doz domperidon aldılar. Ortalama toplam günlük doz 30 miligram (10-80 mg aralığında) ve ortalama maruz kalma süresi 28 gün olarak belirlenmiştir (1-28 gün aralığında). Diyabetik gastroparez, kemoterapiye bağlı ikincil semptomlar veya parkinsonizm çalışmaları dahil edilmemiştir.

Advers ilaç reaksiyonu sıklıkları aşağıdaki kriterlere 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 dönmesi, somnolans, baş ağrısı, ekstrapramidal bozukluk

Bilinmiyor: Konvülsiyon, huzursuz bacak sendromu*

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Okülojirik kriz

Kalp hastalıkları

Bilinmiyor: Ventriküler aritmi, ani kardiyak ölüm, QTc uzaması, *Torsades de Pointes* (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 ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Meme ağrısı, galaktore, meme hassasiyeti

Bilinmiyor: Jinekomasti, amenore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni

Araştırmalar

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon testinde anormallik, kan prolaktin seviyesinde artış

Diyabetik gastroparez dahil ek endikasyonlar ve uzun süre için, domperidonun yüksek dozlarının 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.

Ekstrapiramidal bozukluk başlıca yeni doğanlar ve bebeklerde meydana gelir.

Diğer merkezi sinir sistemi ile ilişkili konvülsiyon ve ajitasyon etkileri de başlıca yeni doğmuş bebeklerde ve çocuklarda rapor edilmiştir.

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 doğmuş bebeklerde ve çocuklarda bildirilmiştir. Doz aşımı semptomları olarak ajitasyon, değişen bilinç, konvülsiyon, dezoryantasyon, somnolans ve ekstrapiramidal reaksiyonlar görülebilir.

Tedavi

Domperidonun spesifik antidotu yoktur, ancak doz aşımı durumunda hemen standart semptomatik tedavi verilmelidir. QTc aralığının uzama ihtimali nedeniyle, EKG izlemi başlatılmalıdır. Gastrik lavaj uygulaması kadar aktif kömür uygulaması da yararlı olabilir. Hastanın yakın tıbbi gözetim altında tutulması ve destekleyici tedavi önerilmektedir. Antikolinergikler veya anti-parkinson ilaçlar ekstrapiramidal reaksiyonların kontrol edilmesinde yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar için kullanılan ilaçlar, Prokinetikler ATC kodu: A03FA03

Domperidon, anti-emetik özellikleri bulunan bir dopamin antagonistidir. Kan-beyin engelini kolaylıkla geçemez. Domperidon kullananlarda, özellikle erişkinlerde, ekstrapiramidal yan etkiler çok nadir görülür, fakat domperidon hipofiz bezinden prolaktin salımını artırır. Anti-emetik etkisi, periferdeki (gastrokinetik) etkilerine ve kan-beyin engelini dışında, area postrema'da yer alan kemoreseptör triger zondaki dopamin reseptörlerini antagonize etmesine bağlıdır. Hayvan çalışmaları, beyin dokusunda elde edilen düşük konsantrasyonlar ile birlikte, domperidonun özellikle periferideki dopamin reseptörleri üzerine periferik etkili olduğunu göstermektedir. Erkeklerde yapılan çalışmalar oral domperidonun düşük özafagus basıncını arttırdığını antroduodenal hareketliliği geliştirdiğini ve gastrik boşaltımı hızlandırdığını göstermiştir. Gastrik sekresyon üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

ICH-E 14 klavuzu doğrultusunda, ayrıntılı bir QT çalışması yapılmıştır. Bu çalışma aktif bir karşılaştırıcı, pozitif bir kontrol ve bir plasebo çalışmasını 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 farkı başlangıça 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, domperidon monoterapi olarak verildiğinde (bir günde 4 defa 10 mg uygulama), daha 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).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Domperidon oral uygulamadan yaklaşık 1 saat sonra doruk plazma konsantrasyonu ile hızlıca absorbe olur. Domperidonun C_{maks} ve EAA değerleri 10 mg ile 20 mg doz aralığında orantılı olarak artmıştır. Dört gün için domperidonun günde 4 kez tekrarlayan dozları (her 5saat) ile EAA'da 2 ile 3 kat bir birikimi gözlenmiştir.

Normal bireylerde yemeklerden sonra alındığında domperidonun biyoyararlanım mı artmakla birlikte, gastro-intestinal 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.

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 küçüktür (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.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <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.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik hastalar

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

HERG ile transfekte izole hücreler ve izole kobay miyositleri üzerindeki *in vitro* deneylerde, günlük 3 kez 10 mg maksimum günlük doz uygulanmasından sonra insanlardaki serbest plazma konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında, iyon kanalları aracılığıyla mevcut inhibisyon IC₅₀ değerlerine dayanarak, maruz kalma oranları 26 ile 47 kat arasındaydı. İzole kardiyak dokulardaki *in vitro* deneylerde, aksiyon potansiyel süresinin uzaması için güvenlilik işaretleri, insanlardaki maksimum günlük dozda (günde 3 kez uygulanan 10 mg) serbest plazma konsantrasyonlarını 45 kat aştı. *İn vitro* proaritmik modellerde güvenlilik sınırları (izole Langendorff perfüze kalp) maksimum günlük dozda (10 mg doz günde 3 kez uygulandı) insanlardaki serbest plazma konsantrasyonlarını 9 ila 45 kat aşmıştır. *İn vivo* modellerde, torsades de pointes 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. Yavaş intravenöz infüzyonu izleyen anestezik hint domuzu modelinde, insanlardaki maksimum günlük dozda (günde 3 kez uygulanan 10 mg) toplam plazma seviyelerinden 3 kat daha fazla olan 45,4 ng/ml'lik toplam plazma konsantrasyonlarında QTc üzerinde hiçbir etki yoktur. 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütünden üretilir)

Mısır nişastası

Povidon

Sodyum lauril sülfat

Mikrokristalin selüloz

Susuz koloidal silika

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklıklarında nemden korunarak orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, şeffaf PVC/Al 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

229 / 33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.01.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ