

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oroperidys, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg domperidonu (*Domperidonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: siarki dwutlenek.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Jednolicie biała lub prawie biała, obustronnie wypukła, okrągła tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej, o charakterystycznym zapachu mięty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i więcej i o masie ciała 35 kg lub więcej)

Oroperidys jest wskazany do stosowania w celu łagodzenia objawów nudności i wymiotów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Oroperidys należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce, przez najkrótszy czas niezbędny do łagodzenia nudności i wymiotów.

Produkt Oroperidys należy stosować doustnie przed posiłkami. W przypadku zażycia po posiłku, wchłanianie leku jest nieco opóźnione.

Pacjenci powinni starać się zażywać każdą dawkę o tej samej porze. W razie pominięcia dawki, nie należy przyjmować nowej dawki przed kolejną zaplanowaną dawką. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Maksymalny czas zażywania leku zazwyczaj nie powinien być dłuższy niż jeden tydzień.

Osoby dorosłe i młodzież (w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg)

1 tabletka 10 mg nie więcej, niż trzy razy na dobę, maksymalna dawka to 30 mg na dobę.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej rozpuszczają się szybko w jamie ustnej pod działaniem śliny i mogą być zażywane z wodą lub bez niej. W przypadku zażywania bez wody, należy umieścić

tabletkę na języku i poczekać do jej rozpuszczenia w jamie ustnej przed połknięciem. Dla wygody można wypić następnie szklankę wody.

Tabletkę można także rozpuścić w szklance wody bezpośrednio przed przyjęciem.

Noworodki, niemowlęta i dzieci (w wieku poniżej 12 lat) i młodzież o masie ciała mniejszej niż 35 kg

Ze względu na konieczność dokładnego dawkowania, lek w postaci tabletek, granulatu musującego i czopków nie jest wskazany do stosowania w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała nie większej niż 35 kg.

Dodatkowe informacje odnośnie stosowania u szczególnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Oroperidys nie jest wskazany do stosowania w przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Jednak, w przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby, modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji domperidonu jest wydłużony, w razie wielokrotnego podawania częstość podawania produktu Oroperidys powinna zostać zmniejszona do jednej lub dwóch dawek na dobę w zależności od stopnia zaburzeń czynności nerek, a w razie konieczności dawkę należy zmniejszyć.

4.3 Przeciwwskazania

Domperidon jest przeciwwskazany jest w następujących sytuacjach:

- znana nadwrażliwość na domperidon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- guz przysadki mózgowej wydzielający prolaktynę (*prolactinoma*).
- u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).
- u pacjentów z rozpoznaniem wydłużeniem przewodzenia sercowego, w szczególności odstępu QTc, pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami elektrolitowymi lub chorobami serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4).
- podawanie jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT (patrz punkt 4.5).
- podawanie jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (niezależnie od ich wpływu na wydłużenie odstępu QT) (patrz punkt 4.5).

Produktu Oroperidys nie należy stosować w sytuacji, kiedy pobudzenie perystaltyki układu pokarmowego może być szkodliwe, tzn. w przypadku krwawienia żołądkowo-jelitowego, mechanicznej niedrożności jelit lub perforacji układu pokarmowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie podczas laktacji

Należy spodziewać się, że całkowita ilość domperidonu, która przenika do mleka ludzkiego jest mniejsza niż 7 µg na dobę w przypadku największej zalecanej dawki. Nie wiadomo, czy jest to szkodliwe dla noworodka. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu u kobiet karmiących piersią.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji domperidonu jest wydłużony. W razie wielokrotnego podawania częstość podawania domperidonu powinna zostać zmniejszona do jednej lub dwóch dawek na dobę w zależności od stopnia zaburzeń czynności nerek. W razie konieczności dawkę należy zmniejszyć.

Układ sercowo-naczyniowy

Stwierdzono, że domperydon może spowodować wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie. W ramach nadzoru po dopuszczeniu produktu do obrotu, stwierdzono bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT i *torsades de pointes* (arytmii komorowych) u pacjentów zażywających domperydon. Zgłoszone przypadki obejmowały pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka, zaburzeniami elektrolitycznymi oraz zażywających leki towarzyszące, które mogą stanowić dodatkowe czynniki ryzyka (patrz punkt 4.8).

Badania epidemiologiczne wykazały, że domperydon może być przyczyną podwyższonego ryzyka poważnych arytmii komorowych lub nagłej śmierci sercowej (patrz punkt 4.8). Podwyższone ryzyko zostało stwierdzone u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, zażywających dawki dobowe większe niż 30 mg oraz przyjmujących jednocześnie leki wydłużające odstęg QT lub inhibitory CYP3A4.

Zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci, domperydon należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce.

Stosowanie domperydonu nie jest wskazane u pacjentów ze znanym wydłużeniem przewodzenia sercowego, w szczególności odstępu QTc, ze znacznymi zaburzeniami dotyczącymi elektrolitów (hipokalemia, hiperkalemia, hipomagnezemia) lub bradykardią, a także u pacjentów z chorobami serca takimi jak zastoinowa niewydolność serca spowodowana zwiększonym ryzykiem arytmii komorowej (patrz punkt 4.3). Zaburzenia stężenia elektrolitów (hipokalemia, hiperkalemia, hipomagnezemia) lub bradykardia są znanymi czynnikami zwiększającymi ryzyko arytmii.

Leczenie domperydonem należy przerwać w razie wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych, które mogą wskazywać na arytmię serca, a pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania jakichkolwiek objawów dotyczących pracy serca.

Stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4

Terapia skojarzona z doustnym ketokonazolem, erytromycyną lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 powoduje wydłużenie odcinka QTc i dlatego należy jej unikać (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Oroperidys zawiera dwutlenek siarki. Dwutlenek siarki rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Stosowanie w skojarzeniu z lewodopą

Chociaż nie wydaje się niezbędne dostosowanie dawki lewodopy, podczas stosowania domperydonu w skojarzeniu z lewodopą obserwowano zwiększone stężenie lewodopy w osoczu (max 30-40%). Patrz punkt 4.5.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Główny szlak metabolizmu domperydonu przebiega z udziałem CYP3A4. Badania *in vitro* wskazują, że jednoczesne stosowanie leków znacznie hamujących ten enzym może powodować zwiększenie stężenia domperydonu w osoczu.

Zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT ze względu na interakcje farmakodynamiczne i (lub) farmakokinetyczne.

Równoczesne stosowanie niżej wymienionych substancji jest przeciwwskazane

Produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QTc

- leki przeciwaritmiczne klasy IA (np. dyzopiramid, hydrochinidyna, chinidyna)
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, dofetylid, dronedaron, ibutyliid, sotalol)

- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. haloperidol, pimozyd, sertindol)
- niektóre leki przeciwdepresyjne (np. citalopram, escitalopram)
- niektóre antybiotyki (np. erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna, spiramycyna)
- niektóre środki przeciwgrzybicze (np. pentamidyna)
- niektóre środki przeciwmalaryczne (w szczególności halofantryna, lumefantryna)
- niektóre leki stosowane w chorobach żołądkowo-jelitowych (np. cyzapryd, dolasetron, prukalopryd)
- niektóre leki przeciwhistaminowe (np. mekwinazyna, mizolastyna)
- niektóre leki wykorzystywane w leczeniu raka (np. toremifen, wandetanib, winkamina)
- niektóre inne leki (np. beprydyl, dyfemanil, metadon)

(patrz punkt 4.3).

Silne inhibitory CYP3A4 (niezależnie od ich wpływu na wydłużenie odstępu QT), takie jak:

- inhibitory proteazy
- ogólnoustrojowe leki przeciwgrzybicze z grupy azoli
- niektóre makrolidy (erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna)

(patrz punkt 4.3).

Równoczesne stosowanie niżej wymienionych substancji nie jest zalecane

Średnio silne inhibitory CYP3A4, takie jak diltiazem, werapamil i niektóre makrolidy.
(patrz punkt 4.3).

Równoczesne stosowanie niżej wymienionych substancji wymaga zachowania ostrożności

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków wywołujących bradykardię i hipokaliemię, a także następujących makrolidów, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT: azytromycyna i roksytromycyna (stosowanie klarytromycyny nie jest wskazane, ponieważ jest ona silnym inhibitorem CYP3A4).

Wyżej wymieniona lista substancji jest reprezentatywna i nie jest wyczerpująca.

Stosowanie w skojarzeniu z lewodopą

Zwiększenie stężenia lewodopy w osoczu (max 30-40%). Patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczące stosowania domperidonu u kobiet w ciąży. Badanie u szczurów wykazało toksyczny wpływ na rozród po dużej, toksycznej dla samicy dawce (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Z tego względu ten produkt leczniczy powinien być stosowany podczas ciąży tylko w przypadku uzasadnionym przez spodziewane korzyści terapeutyczne.

Karmienie piersią

Domperidon przenika do mleka matki, a dzieci karmione piersią przyjmują mniej, niż 0,1 % dawki zażywanej przez matkę. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza takich jak zaburzenia dotyczące serca w razie narażenia na działanie produktu za pośrednictwem mleka matki. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać/zakończyć przyjmowanie domperidonu biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki. Należy zachować ostrożność w przypadku czynników stanowiących ryzyko wydłużenia odstępu QTc u dzieci karmionych piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oroperidys nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pogrupowano poniżej według częstości występowania, określonej następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne w tym anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia endokrynologiczne	zwiększone stężenia prolaktyny ¹		
Zaburzenia układu nerwowego		pozapiramidowe działania niepożądane ² , drgawki ³ , senność ³ , ból głowy	Zespół niespokojnych nóg
Zaburzenia żołądka i jelit	zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym bardzo rzadkie przemijające skurcze jelit	biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pokrzywka, świąd, wysypka	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	mlekitok, ginekomastia, brak miesiączki		
Zaburzenia serca			arytmie komorowe, wydłużenie odstępu QTc, <i>torsade de pointes</i> , nagła śmierć sercowa (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne		pobudzenie ³ , nerwowość	
Badania diagnostyczne		nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	

¹ W związku z tym, że przysadka jest poza barierą krew-mózg, domperydon może powodować zwiększenie stężenia prolaktyny. W rzadkich przypadkach hiperprolaktynemia może prowadzić do neuroendokrynologicznych działań niepożądanych, takich jak mlekitok, ginekomastia i brak miesiączki.

² Pozapiramidowe działania niepożądane występują bardzo rzadko u noworodków i niemowląt, wyjątkowo występują u dorosłych. Te działania niepożądane przemijają spontanicznie i całkowicie, gdy tylko przerwane zostanie stosowanie produktu leczniczego Oproperidys.

³ Inne działania związane z ośrodkowym układem nerwowym to drgawki, pobudzenie i senność, które występują bardzo rzadko. Przede wszystkim odnotowano ich występowanie u niemowląt i dzieci.

⁴ zaostrenie objawów zespołu niespokojnych nóg u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: (22) 4921 301

Faks (22) 4921 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawami przedawkowania mogą być: senność, dezorientacja i reakcje pozapiramidowe, zwłaszcza u dzieci.

Leczenie

Nie ma specyficznego antidotum, w przypadku przedawkowania pomocne może być zastosowanie płukania żołądka, a także podanie węgla aktywowanego.

W razie przedawkowania należy natychmiast zastosować standardowe leczenie objawowe. Należy wykonać badanie EKG ze względu na możliwość wydłużenia odcinka QT.

Do opanowania reakcji pozapiramidowych może być pomocne stosowanie leków przeciwocholinergicznych, leków przeciw parkinsonizmowi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki pobudzające perystaltykę; kod ATC: A 03 FA 03.

Domperidon jest antagonistą dopaminy o działaniu przeciwwymiotnym. Domperidon nie przenika łatwo przez barierę krew-mózg.

U osób stosujących domperidon, zwłaszcza u dorosłych, pozapiramidowe działania niepożądane są bardzo rzadkie, ale domperidon pobudza wydzielanie prolaktyny przez przysadkę mózgową. Działanie przeciwwymiotne leku może być spowodowane jednocześnie działaniem obwodowym (pobudzającym motorykę żołądka) oraz antagonizmem w stosunku do receptorów dopaminowych, zlokalizowanych w chemoreceptyjnej strefie wyzwalającej, leżącej poza barierą krew-mózg, w obrębie pola najdalszego mózgu. Badania na zwierzętach, a także oznaczone małe stężenia leku w mózgu, wskazują głównie na działanie obwodowe domperidonu na receptory dopaminowe.

Badania u ludzi wykazały, że doustnie podany domperidon zwiększa napięcie zwieracza dolnego przełyku, poprawia motorykę dwunastnicy oraz przyspiesza opróżnianie żołądka. Nie wpływa na wydzielanie żołądkowe.

Zgodnie z wytycznymi ICH-E14, przeprowadzono szczegółowe badania dotyczące odstępu QT. W badaniach wykorzystano placebo, aktywny komparator i zastosowano kontrolę pozytywną, a badanie przeprowadzono u zdrowych pacjentów zażywających maksymalnie 80 mg na dobę domperidonu w 4 dawkach po 10 lub 20 mg. W 4-tym dniu badania stwierdzono maksymalną średnią różnicę LS odstępu QTc pomiędzy produktem domperidon a placebo wynoszącą w odniesieniu do średniej

wartości wyjściowej 3,4 msec dla dawki 20 mg domperydony przyjmowanego 4 razy na dobę. Wartość w dwustronnym przedziale ufności 90% (1,0 do 5,9 msec) nie przekroczyła 10 msec. Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie działań dla odstępu QTc podczas badania w przypadku podawania domperydony w dawce wynoszącej maksymalnie 80 mg na dobę (czyli ponad dwukrotnie większej, niż zalecana dawka maksymalna).

Niemniej jednak, w dwóch przeprowadzonych wcześniej badaniach dotyczących interakcji lek-lek wykazano pewne wydłużenie odstępu QTc, kiedy domperydony stosowano w monoterapii (10 mg 4 razy na dobę). Największa stwierdzona czasowa średnia różnica odstępu QTcF pomiędzy domperydony a placebo wynosiła odpowiednio 5,4 msec (przedział ufności 95%: -1,7 do 12,4) i 7,5 msec (przedział ufności 95%: 0,6 do 14,4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Domperydony jest wchłaniany szybko po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie około 1 godziny od podania dawki. Wartości C_{max} i AUC domperydony wzrastały proporcjonalnie w przypadku dawek w przedziale od 10 mg do 20 mg. Stwierdzono 2-3-krotną kumulację AUC domperydony w przypadku podawania produktu cztery razy na dobę (co 5 godzin) przez 4 dni.

Pomimo, iż dostępność biologiczna domperydony jest zwiększona u pacjentów zdrowych podczas spożywania posiłku, pacjenci z chorobami układu pokarmowego powinni zażywać domperydony 15-30 minut przed posiłkiem. Zmniejszenie ilości kwasu solnego w żołądku powoduje pogorszenie wchłaniania domperydony. Dostępność biologiczna produktu zażywanego doustnie jest zmniejszona w przypadku wcześniejszego podania cymetydyny i wodorowęglanu sodu.

Czas osiągnięcia maksymalnego wchłaniania jest nieznacznie opóźniony, a wartość AUC nieco zwiększona, po przyjmowaniu doustnie leku po posiłku.

Dystrybucja

Wydaje się, że doustnie podany domperydony nie ulega kumulacji ani nie indukuje własnego metabolizmu; maksymalne stężenie leku w osoczu, stwierdzone po 90 minutach po doustnym podaniu 30 mg na dobę, po dwóch tygodniach trwania terapii - 21 ng/ml, było prawie takie samo jak stężenie po pierwszej dawce - 18 ng/ml. Domperydony w 91-93% wiąże się z białkami osocza. Badania na zwierzętach dystrybucji znakowanego radioaktywnie leku wykazały znaczną dystrybucję do tkanek, ale małe stężenie w mózgu. Małe ilości leku przenikają barierę łożyskową u szczurów.

Metabolizm

Domperydony ulega szybkim i znacznym przemianom metabolicznym w wątrobie poprzez hydroksylację i N-dealkilację. Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem diagnostycznych inhibitorów wykazały, że CYP3A4 jest głównym izoenzymem cytochromu P-450 uczestniczącym w N-dealkilacji domperydony, podczas gdy CYP3A4, CYP1A2 i CYP2E1 uczestniczą w aromatycznej hydroksylacji domperydony.

Eliminacja

W moczu i z kałem wydalone jest odpowiednio 31% i 66% podanej doustnie dawki. Ilość leku wydalonego w postaci niezmienionej jest mała (10% leku wydalonego z kałem i około 1% w moczu). Okres półtrwania w osoczu po podaniu pojedynczej doustnej dawki wynosi 7-9 godzin u zdrowych osób, ale jest wydłużony u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (ocena w skali Pugh'a od 7 do 9, w skali Child-Pugh'a ocena B), wartość AUC i C_{max} dla domperidonu była odpowiednio 2,9-krotnie i 1,5-krotnie większa niż u pacjentów zdrowych.

Frakcja niezwiązana jest zwiększona o 25 %, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji zostaje wydłużony z 15 do 23 godzin. Na podstawie wartości C_{max} i AUC, w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby ogólna ekspozycja organizmu jest nieco mniejsza, niż dla pacjentów zdrowych, bez zmian dotyczących wiązania białka lub okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Nie przeprowadzono badań dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie domperidonu nie jest wskazane u pacjentów poważnymi umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min/1,73m²) okres półtrwania domperidonu w fazie eliminacji wydłużył się z 7,4 do 20,8 godzin, jednak stężenie leku w osoczu było mniejsze, niż u zdrowych uczestników badania.

Biorąc pod uwagę, że jedynie bardzo niewielka ilość leku w postaci niezmienionej (około 1%) jest wydalana przez nerki, mało prawdopodobna wydaje się konieczność modyfikacji dawki podawanej jednorazowo w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Niemniej jednak, w przypadku podawania wielokrotnego jego częstość powinna zostać zmniejszona do jednej lub dwóch dawek na dobę w zależności od stopnia ciężkości zaburzenia, może również być konieczne zmniejszenie dawki jednorazowej. Takich pacjentów podczas długotrwałej terapii należy regularnie badać (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzone badania elektrofizjologiczne *in vitro* i *in vivo* wskazują na występowanie ogólnego, umiarkowanego ryzyka wywoływania przez domperidon wydłużenia odstępu QTc u ludzi. Podczas doświadczeń przeprowadzanych *in vitro* na wyizolowanych komórkach transfekowanych z hERG i z wyizolowanymi monocytami świnek morskich, wskaźnik ekspozycji był zwiększony 26-47-krotnie, oparte na wartościach IC₅₀ inhibicji przepływu przez kanały jonowe IKr w porównaniu z do stężeń wolnej substancji w osoczu ludzkim po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 10 mg, podawanej 3 razy na dobę. Marginesy bezpieczeństwa dotyczące wydłużenia potencjalnego czasu działania podczas doświadczeń *in vitro* na wyizolowanych tkankach serca przekroczyły 45-krotnie stężenie wolnej substancji w osoczu ludzkim przy maksymalnej dawce dobowej (10 mg podawane 3 razy na dobę). Wartości marginesów bezpieczeństwa w proarytmicznych modelach *in vitro* (izolowane, perfundowane serce badane metodą Langendorffa) przekroczyły od 9 do 45-krotnie stężenie wolnej substancji w osoczu ludzkim przy maksymalnej dawce dobowej (10 mg podawane 3 razy na dobę). W modelach *in vivo*, poziomy braku wydłużenia odstępu QTc u psów i wywołania arytmii u królików sensybilizowanych na *torsades de pointes* przekroczyły odpowiednio 22 i 435-krotnie stężenie wolnej substancji w osoczu ludzkim przy maksymalnej dawce dobowej (10 mg podawane 3 razy na dobę). W modelu znieczulonej świnki morskiej po powolnej infuzji dożylniej nie stwierdzono żadnego wpływu na odstęp QTc przy całkowitym stężeniu w osoczu wynoszącym 45,4 ng/mL, czyli przekraczającym 3-krotnie stężenie wolnej substancji w osoczu ludzkim przy maksymalnej dawce dobowej (10 mg podawane 3 razy na dobę). Znaczenie tego ostatniego badania dla określenia ekspozycji organizmu ludzkiego na podawany doustnie domperidon jest nieznane.

W przypadku hamowania metabolizmu za pośrednictwem CYP3A4, wolne stężenie domperidonu w osoczu może wzrosnąć maksymalnie 3-krotnie.

U szczurów stwierdzono działanie teratogenne po dużej dawce toksycznej dla matek (przekraczającej ponad 40-krotnie dawkę zalecaną dla ludzi). Działania teratogenne nie stwierdzono u myszy i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol

Maltodekstryna

Kroskarmeloza sodowa

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Acesulfam potasowy

Substancja poprawiający smak i zapach:

substancja poprawiająca zapach miętowa, proszek nr SN 13627517 (olejki eteryczne anyżu gwiaździstego, goździkowy, mięty polnej, mięty pieprzowej, L-mentol, maltodekstryna, guma arabska, siarki dwutlenek), amonowy glicyryzynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w blistrach (PVC/PE/PVDC/Aluminium) umieszczonych w pudełku tekturowym.

21 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w blistrach (PVC/PE/PVDC/Aluminium) umieszczonych w pudełku tekturowym.

30 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w blistrach (PVC/PE/PVDC/Aluminium) umieszczonych w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pierre Fabre Medicament

45, Place Abel Gance

92100 Boulogne

Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15213

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 marca 2009r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 września 2014r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13/04/2016