

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MOTILIUM 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje domperidonum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 54,2 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Kulaté mírně bikonvexní potahované tablety, bílé až slabě krémové barvy, označené na jedné straně vyraženým M 10, na druhé straně po obvodu Janssen.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Motilium je indikován k úlevě od symptomů nauzey a zvracení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Motilium se užívá v nejnižší účinné dávce po co nejkratší dobu nezbytnou ke zvládnutí nevolnosti a zvracení.

Motilium se doporučuje užívat 15 - 30 minut před jídlem. Při užívání po jídle dochází k mírně opožděné absorpci (další informace viz bod 4.4).

Pacienti mají užívat jednotlivé dávky vždy ve stanovenou dobu. Pokud dojde k vynechání naplánované dávky, zapomenutá dávka se vynechá a pokračuje se až další dávkou dle zavedeného režimu. Dávka nemá být zdvojnásobena, aby nahradila vynechanou dávku. Obvyklá maximální doba léčby nemá přesáhnout jeden týden.

Dospělí a dospívající (od 12 let s hmotností vyšší než 35 kg)

Jedna 10 mg tableta až třikrát denně, maximální denní dávka je 30 mg.

Účinnost přípravku Motilium u dospívajících od 12 let s hmotností menší než 35 kg nebyla stanovena.

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek Motilium je kontraindikován u středně těžké (Child-Pugh 7-9) a těžké poruchy funkce jater (Child-Pugh >9) (viz bod 4.3). Úprava dávkování u mírné poruchy funkce jater (Child-Pugh 5-6) však není nutná (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že u těžké poruchy funkce ledvin (kreatinin v séru > 6 mg/100 ml, t.j. > 0,6 mmol/l) je eliminační poločas domperidonu prodloužen, měla by být frekvence dávkování při opakovaném podávání snížena na jednou nebo dvakrát denně v závislosti na závažnosti postižení a může být nutné snížit dávku. Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin by měli být pravidelně monitorováni (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Účinnost přípravku Motilium u dětí mladších 12 let nebyla stanovena (viz bod 5.1).

4.3 Kontraindikace

Domperidon je kontraindikován v následujících případech:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Nádor hypofýzy uvolňující prolaktin (prolaktinom).
- Pokud může být stimulace gastrické motility nebezpečná, např. při gastrointestinální hemoragii, mechanické obstrukci nebo perforaci.
- U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).
- U pacientů s prokázaným prodloužením srdeční vodivosti, zejména QT intervalu, pacienti s významnými poruchami rovnováhy elektrolytů nebo se základními srdečními chorobami, jako je městnavé srdeční selhání (viz bod 4.4).
- Při současném podávání přípravků, které prodlužují QT interval s výjimkou apomorfínu (viz body 4.4 a 4.5).
- Při současném podávání silných inhibitorů CYP3A4 (bez ohledu na jejich účinek na prodloužení QT intervalu) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je eliminační poločas domperidonu prodloužen. Při opakovaném podání by měla být snížena frekvence dávkování domperidonu na jednou nebo dvakrát denně v závislosti na závažnosti postižení. Dávku může být nutné také snížit. Dlouhodobě léčené pacienty je zapotřebí pravidelně monitorovat (viz bod 5.2).

Kardiovaskulární účinky

Domperidon je spojován s prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu. Během postmarketingového sledování byly u pacientů užívajících domperidon hlášeny velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu a *torsade de pointes*. Tato hlášení zahrnovala pacienty s nejasnými rizikovými faktory, abnormalitami elektrolytů a souběžnou léčbou, které mohou být přispívajícími faktory (viz bod 4.8)

Epidemiologické studie ukázaly, že domperidon může být spojován se zvýšeným rizikem závažných ventrikulárních arytmií nebo s náhlou srdeční smrtí (viz bod 4.8). Vyšší riziko bylo pozorováno u pacientů starších 60 let, pacientů užívajících denní dávky vyšší než 30 mg a u pacientů souběžně užívajících přípravky prodlužující QT interval nebo inhibitory CYP3A4.

Domperidon se užívá v co nejnížší účinné dávce.

Domperidon je kontraindikován u pacientů s prokázanou poruchou srdeční vodivosti, zejména intervalu QT, u pacientů s významnými poruchami elektrolytové rovnováhy (hypokalemie, hyperkalemie, hypomagnezemie), nebo s bradykardií, nebo u pacientů se základními srdečními chorobami, jako je městnavé srdeční selhání z důvodu zvýšeného rizika komorové arytmie (viz bod 4.3). Poruchy elektrolytové rovnováhy (hypokalemie, hyperkalemie, hypomagnezemie) nebo bradykardie jsou známými podmínkami zvyšujícími riziko arytmií.

Léčba domperidonem má být ukončena, pokud se objeví známky nebo příznaky, které mohou být spojeny se srdeční arytmií a pacienti by se měli v tomto případě poradit se svým lékařem.

Pacienty je třeba upozornit, aby neprodleně hlásili výskyt jakýchkoli srdečních symptomů.

Užívání s apomorfinem

Užívání domperidonu s přípravky prodlužujícími QT interval včetně apomorfinu je kontraindikováno, s výjimkou případů, kdy přínos současného podávání s apomorfinem převažuje nad riziky, a pouze pokud jsou přísně dodržena doporučená opatření uvedená v souhrnu údajů o přípravku pro apomorfin. Postupujte prosím dle SmPC apomorfinu.

Upozornění pro použití:

Potahované tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném užívání s antacidy nebo antisekretoriky se tyto léky musí užívat po jídle, nikoli před jídlem, tj. nesmějí se užívat současně s přípravkem Motilium.

Současné užívání s levodopou

Ačkoli není považována úprava dávkování za nezbytnou, byl u domperidonu pozorován nárůst koncentrací v plazmě (maximálně 30 % až 40 %) pokud byl současně užíván s levodopou.

Domperidon je metabolizován především prostřednictvím CYP3A4. Studie *in vitro* a údaje z použití u lidí ukazují, že současné užívání léků, které mohou tyto enzymy významně inhibovat, může navodit vzestup plazmatických hladin domperidonu.

Pokud je domperidon užíván s účinnými inhibitory CYP3A4, u kterých je prokázáno, že způsobují prodloužení QT intervalu, byla pozorována klinicky významná změna v QT intervalu. Proto je užívání domperidonu s některými látkami kontraindikováno (viz bod 4.3).

Opatrnosti je třeba při souběžném užívání domperidonu s účinnými inhibitory CYP3A4, u kterých nebylo prokázáno, že prodlužují QT interval nebo s přípravky, u kterých je prokázáno, že způsobují prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4) a pacienti mají být pečlivě monitorováni pro známky nebo příznaky nežádoucích účinků (viz bod 4.8).

Současné podání anticholinergik (např. dextromethorfan, difenhydramin) může antagonizovat antidyspeptický účinek přípravku Motilium.

V těchto studiích monoterapie domperidonem 10 mg čtyřikrát denně vyústila ve střední zvýšení QT o 1,6 ms (studie s ketokonazolem), resp. o 2,5 ms (studie s erythromycinem), zatímco monoterapie ketokonazolem (200 mg dvakrát denně) a monoterapie erythromycinem (500 mg třikrát denně) vedly během zkoumaného období ke střednímu zvýšení QT o 3,8, resp. 4,9 ms. U kombinace domperidonu 10 mg čtyřikrát denně a ketokonazolu 200 mg dvakrát denně bylo během zkoumaného období pozorováno střední prodloužení QT o 9,8 ms, s individuálními změnami mezi 1,2 a 17,5 ms. U kombinace domperidonu 10 mg čtyřikrát denně a erythromycinu 500 mg třikrát denně bylo střední prodloužení QT během zkoumaného období 9,9 ms, s individuálními změnami 1,6 – 14,3 ms. V těchto studiích se jak $c_{\max}$ tak i AUC domperidonu v rovnovážném stavu zvýšily přibližně trojnásobně (viz bod 4.3).

Zvýšené riziko prodloužení intervalu QT v důsledku farmakodynamických a/nebo farmakokinetických interakcí.

Souběžné užívání se všemi následujícími látkami je kontraindikováno

Přípravky prodlužující interval QT (riziko torsade de pointes)

- antiarytmika třídy IA (např. disopyramid, hydrochinidin, chinidin)
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- některá antipsychotika (např. haloperidol, pimozid, sertindol)
- některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram)
- některá antibiotika (např. erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, spiramycin)
- některá antimykotika (např. pentamidin, flukonazol)
- některá antimalarika (obzvláště halofantrin, lumefantrin)
- některé gastrointestinální přípravky (např. cisaprid, dolasetron, prukaloprid)
- některá antihistaminika (např. mequitazin, mizolastin)
- některé přípravky užívané při nádorovém onemocnění (např. toremifen, vandetanib, vincamin)
- některé další léčivé přípravky (např. bepridil, difemanil, methadon)
- apomorfín, s výjimkou případů, kdy přínos současného podávání převažuje nad riziky, a pouze pokud jsou přísně dodržena doporučená opatření pro současné podávání.

Postupujte prosím dle SmPC apomorfínu.

(viz bod 4.3).

Silné inhibitory CYP3A4 (bez ohledu na jejich účinek na prodloužení QT intervalu) např.:

- inhibitory proteáz (např. ritonavir, sachinavir, telaprevir);
- systémová azolová antimykotika (např. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol);
- některé makrolidy (např. klarithromycin a telithromycin*) (viz bod 4.3);
- aprepitant;
- nefazodon.

(* také prodlužují QT interval, viz bod 4.3).

Souběžné užívání následujících látek se nedoporučuje

Středně silné inhibitory CYP3A4 např. diltiazem, verapamil a některé makrolidy (viz bod 4.3).

Souběžné užívání následujících látek vyžaduje opatrnost

Opatrnost je nutná při užívání léků indukujících bradykardii a hypokalemii, stejně jako u dále uvedených makrolidů, které se podílejí na prodloužení QT intervalu: azithromycin a roxithromycin (klarithromycin je kontraindikován, protože je silným inhibitorem CYP3A4).

Výše uvedený seznam látek je pouze reprezentativní, nikoli úplný.

Vzhledem ke gastrokinetickému účinku může domperidon teoreticky ovlivnit absorpci současně perorálně podávaných léků, zvláště s retardovaným účinkem nebo enterosolventních. Současné podání domperidonu stabilizovaným pacientům léčeným digoxinem nebo paracetamolem však sérové hladiny těchto léků neovlivňuje.

Motilium lze podávat současně:

- s neuroleptiky, jejichž účinek nepotencuje,
- s dopaminergními agonisty (bromokriptin, levodopa), u nichž potlačuje nežádoucí periferní účinky, jako jsou poruchy trávení, nauzea a zvracení, aniž by ovlivňoval jejich účinky centrální.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje vyplývající z postmarketingového sledování domperidonu u těhotných žen jsou omezené. Ve studii s laboratorními potkany byla prokázána reprodukční toxicita ve vysokých, pro samici toxických

dávkách. Potenciální riziko pro člověka není známo. Z tohoto důvodu mohou Motilium užívat těhotné ženy pouze při průkazném očekávaném terapeutickém přínosu.

Kojení

Domperidon se vylučuje do mateřského mléka a kojené děti přijímají méně než 0,1% z dávky z dávky podané matce. Výskyt nežádoucích účinků, zejména srdečních účinků, nelze po expozici prostřednictvím mateřského mléka vyloučit. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit / ukončit léčbu domperidonom s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. Opatrnosti je třeba v případech rizikových faktorů prodloužení QT intervalu u kojených dětí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během užívání domperidonu byla pozorována závrať a ospalost (viz bod 4.8). Proto by pacienti měli být upozorněni, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje nebo se nezapojovali do dalších činností vyžadujících mentální ostrážitost a koordinaci dokud nezjistí, jak je může přípravek Motilium ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Údaje z klinických studií

Bezpečnost přípravku Motilium byla hodnocena ve 45 klinických studiích u 1221 pacientů s gastroparézou, dyspepsií, gastroezofageálním reflexem (GERD). Všichni pacienti byli ve věku ≥ 15 let a dostávali minimálně jednu dávku perorální formy domperidonu. Něco málo přes polovinu (553 z 1221) byli pacienti s diabetem. Medián celkové denní dávky byl 80 mg (rozmezí 10 až 160 mg) a 230 pacientů dostávalo dávky vyšší než 80 mg. Medián trvání expozice byl 56 dnů (rozmezí 1 až 2248 dní).

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u $\geq 1\%$ pacientů léčených perorální formou domperidonu v těchto 45 klinických studiích jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky ze 45 klinických studií hlášené u $\geq 1\%$ pacientů léčených přípravkem Motilium	
Orgánový systém Nežádoucí účinek	MOTILIUM (n=1221) %
Psychiatrické poruchy	
Deprese	2,5
Úzkost	1,6
Snížení libida / ztráta libida	1,5
Poruchy nervového systému	
Bolest hlavy	5,6
Spavost	2,5
Akatizie	1,0
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	5,2
Poruchy kůže a podkoží	
Vyrážka	2,8
Pruritus	1,7
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	
Zvětšení prsů /gynekomastie	5,3
Citlivost prsů	4,4
Galaktorea	3,3
Amenorea	2,9
Bolest prsů	2,3
Nepravidelná menstruace	2,0

Poruchy laktace	1,6
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	
Astenie	1,9

V Tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky ze 45 klinických studií (n=1221), které byly hlášeny u <1% pacientů léčených domperidonem.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené u <1% pacientů léčených domperidonem ve 45 klinických studiích	
Orgánový systém Nežádoucí účinek	Domperidon (n=1221) %
Poruchy imunitního systému Hypersenzitivita	0,2
Poruchy kůže a podkoží Kopřivka	0,7
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů Sekrece z prsů Otok prsů	0,8 0,5

Následující nežádoucí účinek byl hlášen při dlouhodobém užívání: sucho v ústech.

Postmarketing

Jako dodatek k nežádoucím účinkům, které byly hlášeny v klinických studiích, jsou v Tabulce 3 uvedeny nežádoucí účinky založené na základě spontánních hlášení.

Pro jednotlivé systémy orgánů jsou nežádoucí účinky uváděny dle jejich incidence s použitím této klasifikace:

Velmi časté >1/10

Časté >1/100 a <1/10

Méně časté >1/1 000 a <1/100

Vzácné >1/10 000 a <1/1 000

Velmi vzácné < 1/10 000, včetně izolovaných hlášení.

V Tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky dle hlášených hodnot ze spontánních hlášení a nepředstavují přesnější odhady, které by mohly být získány z klinických nebo epidemiologických studií.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky zjištěné během postmarketingového užívání domperidonu; frekvence výskytu odvozena odhadem od počtu hodnot ze spontánních hlášení	
Poruchy imunitního systému Velmi vzácné	Anafylaktické reakce (včetně anafylaktického šoku)
Psychiatrické poruchy Velmi vzácné	Agitovanost Nervozita
Poruchy nervového systému Velmi vzácné	Závrať Extrapyramidové poruchy** Křeče**

Není známo	Syndrom neklidných nohou ***
Srdeční poruchy (viz bod 4.4) Není známo	Náhlá srdeční smrt* Ventrikulární arytmie (viz bod 4.4) Prodloužení QT intervalu Torsade de pointes
Poruchy kůže podkožní tkáně Velmi vzácné	Angioedém
Poruchy ledvin a močových cest Velmi vzácné	Zadržování moče
Vyšetření Velmi vzácné	Abnormální hodnoty jaterních testů Zvýšené hladiny prolaktinu

*založeno na epidemiologických údajích

** viz pediatrická populace níže

*** exacerpace syndromu neklidných nohou u pacientů s Parkinsonovou chorobou

Pediatrická populace

V postmarketingu nebyl zjištěn rozdíl bezpečnostního profilu u dospělých a dětí s výjimkou poruch extrapyramidového systému, které se objevily zejména u novorozenců a kojenců (od 1 roku věku) a další poruchy související s centrálním nervovým systémem, jako jsou křeče a agitovanost, které byly také hlášeny především u kojenců a dětí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování bylo hlášeno především u kojenců a dětí. K příznakům předávkování mohou patřit nepokoj, poruchy vědomí, křeče, dezorientace, spavost a extrapyramidové poruchy.

Léčba

V případě předávkování je nutné okamžitě zahájit symptomatickou léčbu. Zvláštní antidotum domperidonu neexistuje. Doporučuje se rovněž pečlivé sledování pacienta a podpůrná léčba. Extrapyramidové reakce mohou být zvládnutelné podáním anticholinergik nebo antiparkinsonik. Vzhledem k možnosti prodloužení QT intervalu má být provedeno monitorování EKG.

Ohledně nejnovějších doporučení k léčbě předávkování se doporučuje obrátit se na toxikologické středisko.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Prokinetika, domperidon.

ATC kód: A03FA03

Domperidon je antagonist dopaminu s antiemetickým účinkem. Domperidon jen nesnadno prostupuje hematoencefalickou bariérou. Extrapyramidové nežádoucí účinky se zejména u dospělých osob užívajících domperidon vyskytují velmi vzácně, dochází však k uvolňování prolaktinu z hypofýzy. Podstatu antiemetického účinku činí nejspíše kombinace periferního (gastrokinetického) působení a antagonistického účinku na dopaminové receptory ve spouštěcí chemoreceptorové zóně ležící v area postrema mimo hematoencefalickou bariéru. Na základě studií se zvířaty a nálezů nízkých koncentrací domperidonu v mozku lze usuzovat na převážně periferní účinek domperidonu na dopaminové receptory. V klinických studiích bylo po perorálním podání domperidonu prokázáno zvýšení dolního ezofageálního tlaku, zlepšení antroduodenální motility a zrychlené vyprazdňování žaludku. Žaludeční sekrece nebyla ovlivněna.

Účinek na QT interval a srdeční elektrofyzilogii

V souladu s pokyny ICH - E14 byla provedena důkladná studie podrobně hodnotící interval QT. Tato studie zahrnovala placebo, aktivní komparátor a pozitivní kontrolu a byla provedena u zdravých jedinců s dávkou domperidonu 10 a 20 mg podaných 4krát denně s použitím dávky až 80 mg denně. Studie zjistila na základě uvažovaného statistického modelu, že maximální rozdíl mezi odhadnutými středními hodnotami QTc pro domperidon a pro placebo byl pozorován 4.den provádění studie. Skupina dostávající 4krát denně 20 mg domperidonu měla v průměru o 3,4 ms delší interval QTc. Oboustranný 90 % interval spolehlivosti pro rozdíl odhadnutých středních hodnot QTc mezi domperidonom a placebem byl 1,0 ms až 5,9 ms. Tímto intervalem nebyla překročena hodnota 10 ms. Při podávání domperidonu v dávce až 80 mg denně (tj. více než dvojnásobek maximální doporučené dávky) nebyly pozorovány v této studii žádné klinicky relevantní účinky na QTc.

Nicméně dvě předchozí studie lékových interakcí, kdy byl domperidon podáván jako monoterapie (10 mg 4krát denně) ukázaly jisté známky prodloužení QT intervalu. Největší zaznamenaný rozdíl mezi odhadnutou střední hodnotou QTF pro domperidon a odhadnutou střední hodnotou QTF pro placebo byl 5,4 ms v první studii (s oboustranným 95 % intervalem spolehlivosti -1,7 ms až 12,4 ms) resp. 7,5 ms v druhé studii (s oboustranným 95 % intervalem spolehlivosti 0,6 ms až 14,4 ms). Největší zaznamenaný rozdíl v dané studii byl zjištěn jako maximum z rozdílů v odhadech středních hodnot QTF pro domperidon a placebo z jednotlivých období jejich podání.

Klinická studie u kojenců a dětí ve věku 12 let a mladších

U 292 dětí s akutní gastroenteritidou ve věku 6 měsíců až 12 let (medián věku 7 let) byla provedena multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná prospektivní studie s paralelní skupinou s cílem vyhodnotit bezpečnost a účinnost domperidonu. Vedle perorální rehydratace dostávaly randomizované subjekty perorální suspenzi domperidonu v dávce 0,25 mg/kg (až do maximální dávky 10 mg domperidonu) nebo placebo, třikrát denně po dobu až 7 dní. Primárního cíle, jímž bylo prokázání vyšší účinnosti suspenze domperidonu plus perorální rehydratace v porovnání s placebem plus perorální rehydratací při snižování epizod zvracení během prvních 48 hodin po prvním podání léčby, nebylo v této studii dosaženo (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání nalačno je domperidon rychle absorbován a vrcholové plazmatické koncentrace dosahuje přibližně 60 minut po užití. Klíčové farmakokinetické parametry po jedné nebo více dávkách (podáváno 4krát denně) 10 mg tablety domperidonu zdravým jedincům jsou uvedeny v následující tabulce. Hodnoty c_{max} a AUC domperidonu se zvyšovaly úměrně s dávkou v rozmezí dávek od 10 mg do 20 mg. Byla pozorována 2 až 3násobná akumulace hodnoty AUC domperidonu po opakovaném podání dávky domperidonu čtyřikrát denně (každých 5 hodin) po dobu 4 dnů.

Klíčové farmakokinetické parametry domperidonu - domperidon 10 mg tablety po jednorázovém nebo opakovaném podání (podáváno 4krát denně) zdravým jedincům		
PK parametr	Domperidon 10 mg užívaný 4krát denně	
Průměr	Den 1	Den 4
n	40	40
C _{min} , ng/ml	NA	5,26 (CV: 31,1%)
C _{max} , ng/ml	11,6 (CV: 50,8%)	17,3 (CV: 35,4%)
t _{max} , h ^a	1,02 (rozmezí: 0,52 – 5,02)	1,02 (rozmezí: 0,50 – 4,03)
AUC _{5h} , ng.h/ml	20,4 (CV: 34,4%)	47,8 (CV: 30,5%)
^a medián (rozmezí)		

Zdroj: Studie DOM-DYP-1001

Biologická dostupnost domperidonu je při podání po jídle u zdravých osob zvýšena, avšak pacienti s gastrointestinálními poruchami mají užívat domperidon 15 - 30 minut před jídlem. Snížená žaludeční acidita narušuje absorpci domperidonu. Biologickou dostupnost domperidonu po perorálním podání snižuje předchozí současné podání cimetidinu a hydrogenuhličitanu sodného. Při užití po jídle se dosažení vrcholu absorpce mírně prodlužuje a plocha pod křivkou (AUC) poněkud zvětšuje.

Distribuce

Perorálně podaný domperidon se pravděpodobně nekumuluje ani neindukuje vlastní metabolismus; vrcholové plazmatické hladiny 21 ng/ml po 90 minutách po dvoutýdenním podávání 30 mg denně byly téměř shodné jako po první dávce (18 ng/ml). Domperidon se z 91 - 93 % váže na plazmatické proteiny. Distribuční studie se substancí značenou radionuklidem prokázaly u zvířat extenzivní tkáňovou distribuci, avšak nízkou koncentraci v mozku. Malé množství léčiva prochází placentou u laboratorních potkanů.

Metabolismus

Domperidon je rychle a extenzivně metabolizován v játrech hydroxylací a N-dealkylací. Metabolické experimenty *in vitro* s diagnostikovanými inhibitory prokázaly, že ze systému cytochromu P-450 má CYP3A4 hlavní podíl na N-dealkylaci domperidonu, zatímco CYP3A4, CYP1A2 a CYP2E1 jsou zodpovědné za aromatickou hydroxylaci domperidonu.

Eliminace

Po perorálním podání se vylučuje 31 % močí a 66 % stolicí. Podíl léčiva vyloučeného v nezměněné formě je nízký (10 % fekální exkrecí a asi 1 % urinární exkrecí). Plazmatický poločas po jednorázové perorální dávce činí u zdravých subjektů 7 - 9 hodin, avšak u pacientů s těžkou ledvinovou insuficiencí je prodloužen.

Speciální populace

Porucha funkce jater

U osob se středně těžkou jaterní nedostatečností (Child - Pughovo skóre 7 - 9, třída B) je hodnota AUC 2,9krát a C_{max} domperidonu 1,5 krát vyšší, než u zdravých osob.

Dochází ke zvýšení nevázané frakce o 25% a eliminační poločas je prodloužen z 15 na 23 hodin. Na základě posouzení hodnot AUC a C_{max} mají osoby s mírnou jaterní nedostatečností poněkud nižší systémovou expozici než zdraví jedinci, nebyly zaznamenány změny ve vazbě na bílkoviny nebo v terminálním poločase. Osoby s těžkou poruchou funkce jater nebyly studovány. Domperidon je kontraindikován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U osob se závažnou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin < 30 ml/min/1.73 m²) byl poločas domperidonu zvýšen ze 7,4 na 20,8 hodin, ale plazmatická koncentrace léčiva byla nižší než u zdravých jedinců s normální funkcí ledvin.

Jelikož jen velmi malé množství látky (přibližně 1%) se vylučuje ledvinami v nezměněné formě (viz bod 4.4), je nepravděpodobné, že při jednorázovém podání přípravku bude třeba upravit dávku u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Nicméně při opakovaném podání by frekvence dávkování měla být snížena na podání jednou nebo dvakrát denně v závislosti na závažnosti postižení a může být nutné snížit dávku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Elektrofyzilogické studie *in vitro* a *in vivo* vykazují mírné riziko prodloužení QT intervalu u člověka v souvislosti s užíváním domperidonu. Při pokusech *in vitro* na izolovaných buňkách transfekovaných HERG a na izolovaných myocytech morčat se expoziční koeficienty pohybovaly od 26 do 47násobku, podle hodnot IC₅₀ inhibujících proudy přes napětím řízené iontové kanály IKr, a to v porovnání s volnými plazmatickými koncentracemi u člověka po podání maximální denní dávky 10 mg podávaných třikrát denně. Expoziční hranice pro prodloužení doby trvání akčního potenciálu při pokusech *in vitro* na izolovaných srdečních tkáních překračovaly 45násobně volné plazmatické koncentrace při maximální denní dávce (10 mg podávaných třikrát denně). Bezpečnostní rozmezí pro prodloužení trvání akčního potenciálu v pokusech *in vitro* na izolovaných srdečních tkáních překročily 45 krát plazmatické koncentrace u člověka při maximální denní dávce (10 mg podávaných třikrát denně). Bezpečnostní rozmezí v proarytmických modelech *in vitro* (izolované srdce perfundované podle Langendorffa) překročilo 9 až 45 krát volné plazmatické koncentrace u člověka při maximální denní dávce (10 mg podávaných třikrát denně). V pokusech *in vivo* nebyl u psů zvýšený účinek na prodloužení QT intervalu. Při umělém vyvolání arytmii u králíků, kterým byla zvýšena citlivost na *torsade de pointes*, překračovaly volné plazmatické koncentrace více než 22krát a 435krát, oproti koncentracím u člověka při maximální denní dávce (10 mg podávaných třikrát denně). V pokusech u morčat v anestezii nebyly po pomalé nitrožilní infuzi žádné účinky na QT na celkové plazmatické koncentrace 45,4 ng/ml, což jsou 3krát vyšší hladiny, než celkové plazmatické hladiny u člověka při maximální denní dávce (10 mg podávaných třikrát denně). Význam této posledně zmíněné studie pro člověka po jeho expozici perorálně podaného domperidonu, je nejistý.

Za přítomnosti inhibice metabolismu prostřednictvím CYP3A4 mohou volné plazmatické koncentrace domperidonu vzrůst až trojnásobně.

Při podávání vysokých dávek 200 mg/kg/den, které jsou toxické pro matku (více než 40násobek doporučené dávky pro člověka), byly u potkanů pozorovány teratogenní účinky (orgánové abnormality, jako je anoftalmie, mikroftalmie a posun subklaviální tepny). Klinický význam těchto nálezů není znám. Teratogenita nebyla pozorována u králíků a myši.

U mláďat potkanů nebyl pozorován nežádoucí účinek na 10 mg/kg po 30denním opakovaném intraperitoneálním podání. Jednorázové intraperitoneální nebo intravenózní dávky ukázaly podobné hodnoty LD50 (střední rozsah 53 - 76 mg/kg) u mladých i dospělých potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý bramborový škrob, povidon K 90, magnesium-stearát, hydrogenovaný bavlníkový olej, natrium-lauryl-sulfát, hypromelóza.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička
Velikost balení: 30 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
158 00 Praha 5
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

20/813/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22. 9. 1993 / 29. 12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 8. 2021