KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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
Sodyum lauril sülfat ..... 0,15 mg
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
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 (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) adolesan ve erişkinlerde mümkün olduğunca etkili olan en düşük dozda kullanılmalıdır.

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, unutulan doz atlanmalıdır ve her zamanki planlanan doza kaldığı yerden devam edilmelidir. Unutulan 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 MOTİS 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:
MOTİS 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:
MOTİS, 12 yaş altı veya 35 kilogram altındaki bireylerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik 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
MOTİS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Domperidon veya MOTİS'in içeriğindeki Bölüm 6.1'de listelenen 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 şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda (bkz. Bölüm 5.2)
- Özellikle QTc (elektrokardiyografide gözlenen QT aralığının 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).
- Apomorfin 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).
- Şiddetli hipertansiyon epizodu riski nedeniyle onaylanmış veya şüpheli feokromositoma.

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 ve QT'yi uzatan ilaç ya da CYP3A4 inhibitörü kullanan hastalarda yüksek bir risk gözlenmiştir.

MOTİS sadece (12 yaş üstü ve 35 kilogram üzerindeki) adolesan 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 MOTİS 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 MOTİS birlikte kullanılabilir. Lütfen apomorfin KÜB'e bakınız.

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

Bu ilaç her bir tablette 1 mmol sodyumdan (23 mg'dan) daha az sodyum içerir, yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Levodopa ile birlikte kullanım

Her ne kadar levodopa dozunda bir ayarlama yapılması gerekli görülmese 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)
- Apomorfin ile birlikte uygulamanın yararı risklerden ağır basmadığı sürece birlikte kullanılmaz. Apomorfin sadece Kısa Ürün Bilgisi'nde belirtilen birlikte kullanım için önerilen önlemler yerine getirildiği takdirde birlikte kullanılabilir. Lütfen apomorfin kullanımı için KÜB'üne bakınız (bkz. Bölüm 4.3).

Güçlü CYP3A4 inhbitörleri (QT aralığını uzatıcı etkilerini dikkate almaksızın):
- Proteaz inhibitörleri (ör., ritonavir, sakinavir, telaprevir)
- Sistemik azol antifungaller (ör., itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol)
- Bazı makrolidler (ör., klaritromisin, telitromisin, eritromisin) (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 temsilidir 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)
Domperidonun 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 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 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 uzaması için risk faktörleri bulunduğu takdirde dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Sıçanlarla yapılan bir çalışma, anne tarafından alınan toksik dozda domperidonun reprodüktif 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 MOTİS'in onları nasıl etkilediği belirlenene kadar araç ve makine kullanmamaları veya zihin açıklığı ve koordinasyon gerektiren diğer aktivitelerde bulunmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler
Domperidonun 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 1.275 hastada değerlendirilmiştir. Bütün hastalar en az 15 yaşında ve en az bir doz domperidon 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 gastroparez, kemoterapiye bağlı ikincil semptomlar veya parkinsonizm çalışmaları dahil edilmemiştir.

Advers ilaç reaksiyonu sıklıkları aşağıda sistem organ sınıfına (MedDRA) göre derecelendirilmektedir:
Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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 aşikardı. Yukarıda listelenen reaksiyonlara ek olarak, akatizi, memelerden akıntı, memelerde büyüme, memelerde şişme, depresyon, hipersensitivite, laktasyon bozukluğu ve düzensiz menstruasyon da bildirilmiştir.

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. Antikolinerjikler 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 özofageal basıncı ve antroduodenal hareketliliği arttırdığını ve gastrik boşalmayı hızlandırdığını göstermiştir. Gastrik sekresyon üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

ICH-E14 kılavuzu 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 farkı başlangıca göre LS-ortalaması 3,4 milisaniye olan değişiklik bulunmuştur. 2 taraflı %90 güven aralığı (GA) (1-5,9 milisaniye) 10 milisaniyeyi geçmemiştir. Bu çalışmada, domperidon 80 mg/gün'e kadar uygulandığında (tavsiye edilen maksimum dozdan iki kat fazla) QTc ile ilgili klinik olarak anlamlı hiçbir etki gözlenmemiştir.

Ancak, daha önceki iki ilaç-ilaç etkileşim çalışması, domperidon monoterapi olarak verildiğinde (günde 4 defa 10 mg uygulama), 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 milisaniye (%95 GA: 0,6-14,4) olmuştur.

<u>12 yaş ve altındaki bebeklerde ve çocuklarda klinik çalışma</u>
Domperidonun 6 ay ile 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 yürütülmüştür. 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 verilmiştir. 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 kanıtlanamamıştır (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 C_{maks} (ilacın kanda ulaştığı maksimum konsantrasyon) ve EAA (eğri altında kalan alan) değerleri 10 mg ile 20 mg doz aralığında orantılı olarak artmıştır. Dört gün için domperidonun günde 4 kez tekrarlayan dozları (5 saatte bir) ile EAA'da 2 ile 3 kat bir birikimi gözlenmiştir.

Normal bireylerde yemeklerden sonra alındığında domperidonun biyoyararlanımı mı 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).

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 klirensi<30 mL/dk/1,73 m^2) 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 C_{maks}'ı sağlıklı gönüllülerden 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 olmaksızın C_{maks} ve EAA'ya dayanarak sağlıklı gönüllülerden bir miktar daha düşük sistemik maruziyete sahiptirler. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. MOTİS, 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 IC_{50} değerlerine dayanarak, maruz kalma oranları 26 ile 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 aşmıştır. *In vitro* proaritmik modellerde güvenlilik sınırları (izole Langendorff perfüze kalp) maksimum günlük doz ile ulaşılan (10 mg doz günde 3 kez uygulanmıştır) 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 doz (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 (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 koruyarak orijinal ambalajında saklayınız.

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 Yönetmeliği”ne 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