

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Oroperidys 10 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg domperidona.

Pomožna snov: žveplov dioksid

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Enakomerno bela ali skoraj bela, bikonveksna, okrogla, orodisperzibilna tableta z značilnim vonjem po meti.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Za lajšanje simptomov slabosti in bruhanja, občutka polnosti v epigastriju, nelagodja v zgornjem delu trebuha in regurgitacije želodčne vsebine.

Mladostniki (starejši od 12 let in s telesno maso 35 kg ali več)

Za lajšanje simptomov slabosti in bruhanja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo je priporočljivo vzeti pred obroki. Če se ga vzame po obroku, je absorpcija zdravila nekoliko zakasnjena.

Začetno zdravljenje traja štiri tedne. Bolnike moramo po štirih tednih ponovno pregledati in oceniti, ali je nadaljevanje zdravljenja potrebno.

Odrasli in mladostniki (starejši od 12 let in s telesno maso 35 kg ali več)

1 do 2 tableti po 10 mg, 3- do 4-krat na dan, z največjim dnevnim odmerkom 80 mg.

Orodisperzibilna tableta je tableta, ki se v ustih, s pomočjo sline, hitro raztopi.

Bolnik naj tableto položi na jezik in pusti, da se tableta pred požiranjem raztopi v ustih.

Bolnik naj potem, ko je zaužil tableto, popije kozarec vode.

Pediatrični bolniki

Orodisperzibilne tablete so neprimerne za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let in lažjih od 35 kg.

Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

Uporaba pri bolnikih z jetrno insuficienco

Ker se domperidon v veliki meri presnavlja v jetrih, se mora to zdravilo pri bolnikih z jetrno okvaro uporabljati previdno, glejte poglavje 4.4.

Uporaba pri bolnikih z ledvično insuficienco

Ker se domperidon izloča skozi ledvice moramo v primerih dolgotrajnega zdravljenja, pri bolnikih z ledvično insuficienco odmerke zdravila zmanjšati na en ali dva odmerka na dan. Poleg tega moramo bolnike na dolgotrajnem zdravljenju redno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Oropidys je kontraindicirano pri:

- znani preobčutljivosti za domperidon ali katerokoli pomožno snov,
- tumorju hipofize, ki izloča prolaktin (prolaktinom).

Zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki bi jim povečana motiliteta želodca lahko škodila: pri gastrointestinalnih krvavitvah, pri mehanski obstrukciji ali perforaciji prebavil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba med dojenjem

Celokupna količina izločenega domperidona v materino mleko je manj kot 7 µg na dan pri največjem priporočenem režimu odmerjanja. Ker ni znano, če je to za novorojenca škodljivo, uporabe tega zdravila pri doječih materah ne priporočamo.

Uporaba pri bolnikih z boleznimi jeter

Ker se domperidon v jetrih hitro metabolizira, se pri uporabi tega zdravila pri bolnikih z jetrno okvaro priporoča previdnost (glejte poglavje 4.2 in 5.2).

Ledvična insuficienca

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (koncentracija serumskega kreatinina > 6 mg/100 ml, to je > 0,6 mmol/L) moramo zaradi zmanjšane izločanja (glejte poglavje 5.2) odmerjanje prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Takšne bolnike na dolgotrajnem zdravljenju moramo redno pregledovati.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4

Izogibati se moramo sočasni uporabi zdravila s peroralnim ketokonazolom, eritromicinom ali drugimi močnimi zaviralci CYP3A4, ki podaljšajo QTc interval (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Zdravilo vsebuje žveplov dioksid. Žveplov dioksid lahko redko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glavna pot presnove domperidona je s pomočjo CYP3A4. Podatki, dobljeni *in vitro*, nakazujejo, da ima sočasna uporaba zdravil, ki signifikantno zavirajo aktivnost teh encimov, lahko za posledico povečanje plazemske koncentracije domperidona.

Ločene, *in vivo*, farmakokinetične/farmakodinamične študije medsebojnega delovanja s peroralnim ketokonazolom ali peroralnim eritromicinom pri zdravih preiskovancih potrjujejo, da ta zdravila izrazito zavirajo domperidonov metabolizem prvega prehoda, ki poteka s CYP3A4.

Pri kombinaciji 10 mg domperidona 4-krat na dan peroralno in 200 mg ketokonazola 2-krat na dan, so opazili, da se je povprečni QTc interval v času opazovanja podaljšal za 9,8 ms, spremembe pa so bile v posameznih časovnih točkah v razponu od 1,2 ms do 17,5 ms. Pri kombinaciji 10 mg domperidona 4-krat na dan peroralno in 500 mg eritromicina 3-krat na dan peroralno, pa se je povprečni QTc interval v času opazovanja podaljšal za 9,9 ms, spremembe pa so bile v posameznih časovnih točkah v razponu od 1,6 ms do 14,3 ms. V vsaki od teh študij medsebojnega delovanja sta se največja koncentracija (C_{max}) in površina pod krivuljo (AUC) domperidona v stanju ravnovesja povečali za približno 3-krat. V teh študijah se pri zdravljenju samo z 10 mg domperidona, ki se ga jemlje peroralno 4-krat na dan, kaže povečanje povprečnega QTc intervala za 1,6 ms (študija s ketokonazolom) in za 2,5 ms (študija z eritromicinom), medtem ko se je v času opazovanja pri zdravljenju samo s ketokonazolom (200 mg 2-krat na dan) QTc interval povečal za 3,8 ms in pri zdravljenju samo z eritromicinom (500 mg 3-krat na dan) za 4,9 ms.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni zadostnih postmarketinških podatkov o uporabi domperidona pri nosečnicah. Študija na podganah je pokazala vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visokih, za samico toksičnih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zaradi tega se lahko med nosečnostjo to zdravilo uporabi le v primeru, ko njegova uporaba upraviči pričakovano terapevtsko korist.

Zdravilo se izloča v mleko doječih podgan (večinoma kot presnovki: po peroralni uporabi 2,5 mg domperidona/kg je največja koncentracija 40 ng/ml in po i.v. uporabi 2,5 mg domperidona/kg je največja koncentracija 800 ng/ml). Koncentracije domperidona v mleku doječih žensk ustrezajo 10 do 50 % koncentracij domperidona v plazmi in ni pričakovati, da bi presegle 10 ng/ml. Pričakovana celokupna količina domperidona, ki se izloči v materino mleko pri ljudeh, je manj kot 7 µg na dan pri največjem priporočenem režimu odmerjanja. Ker ni znano, če je to za novorojenca škodljivo, se uporaba tega zdravila pri doječih materah ne priporoča.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so spodaj razvrščeni po pogostnosti takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<u>Bolezni imunskega sistema:</u>		alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo, anafilaktičnim šokom, anafilaktično reakcijo, urtikarijo in angioedemom	
<u>Bolezni endokrinega sistema:</u>	povišane vrednosti prolaktina		
<u>Bolezni živčevja:</u>		ekstrapiramidni neželeni učinki	

<u>Bolezni prebavil:</u>	gastrointestinalne motnje, vključno z zelo redkimi, prehodnimi črevesnimi krči	diareja	
<u>Bolezni kože in podkožja:</u>		pruritus, izpuščaj	
<u>Motnje reprodukcije in dojk:</u>	galaktoreja, ginekomastija, amenoreja		
<u>Srčne bolezni:</u>		ventrikularne aritmije	podaljšanje QTc intervala

Bolezni imunskega sistema:

Zelo redki: alergijske reakcije vključno z anafilaksijo, anafilaktičnim šokom, anafilaktično reakcijo, urtikarijo in angioedemom

Bolezni endokrinega sistema:

Redki: povišane vrednosti prolaktina

Bolezni živčevja:

Zelo redki: ekstrapiramidni neželeni učinki

Bolezni prebavil:

Redki: gastrointestinalne motnje, vključno z zelo redkimi prehodnimi črevesnimi krči

Zelo redki: diareja

Bolezni kože in podkožja:

Zelo redki: pruritus, izpuščaj

Motnje reprodukcije in dojk:

Redki: galaktoreja, ginekomastija, amenoreja

Srčne bolezni:

podaljšanje QTc intervala (pogostnost je neznana)

Zelo redki: ventrikularne aritmije

Ker se hipofiza nahaja zunaj krvno-možganske pregrade, lahko domperidon povzroči povišanje vrednosti prolaktina. V redkih primerih lahko hiperprolaktinemija povzroči nevroendokrinološke neželene učinke, kot so galaktoreja, ginekomastija in amenoreja.

Ekstrapiramidni neželeni učinki so pri novorojenčkih in dojenčkih zelo redki, pri odraslih pa se pojavijo le izjemoma. Ti neželeni učinki izginejo spontano in popolnoma, kakor hitro se zdravljenje preneha.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo dremavico, dezorientiranost in ekstrapiramidne reakcije, še posebno pri otrocih.

Zdravljenje

Za domperidon ne obstaja specifičen antidot, vendar je v primeru prevelikega odmerjanja izpiranje želodca kot tudi jemanje aktivnega oglja lahko koristno. Priporočen je pazljiv zdravniški nadzor in podporno zdravljenje.

Pri nadzorovanju ekstrapiramidnih reakcij lahko pomagajo antiholinergiki in antiparkinsoniki.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: propulzivi

Oznaka ATC: A03FA03

Domperidon je antagonist dopamina z antiemetičnimi lastnostmi. Domperidon slabo prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Pri bolnikih, ki jemljejo domperidon, še posebno pri odraslih, so ekstrapiramidni neželeni učinki zelo redki. Domperidon vzpodbuja sproščanje prolaktina iz hipofize. Antiemetični učinek domperidona lahko pripisujemo kombinaciji perifernih (gastrokinetičnih) učinkov in zaviranja dopaminskih receptorjev v kemoreceptorskem prožilnem področju, ki leži zunaj krvno-možganske pregrade v *area postrema*. Študije na živalih, skupaj z ugotovljeno nizko koncentracijo v možganih, nakazujejo na prevladujoč periferni učinek domperidona na dopaminske receptorje.

Študije na ljudeh so pokazale, da peroralni domperidon poveča tonus spodnjega požiralnikovega sfinktra, spodbuja krčenje mišic želodca in dvanajstnika ter pospeši praznjenje želodca. Na izločanje želodčnega soka nima učinka.

Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri težjih preiskovancih se domperidon po peroralnem jemanju hitro absorbira in doseže največje plazemske koncentracije po 30 do 60 minutah. Absolutna biološka uporabnost peroralnega domperidona (približno 15 %) je nizka zaradi obsežnega metabolizma prvega prehoda skozi črevesno steno in jetra.

Čeprav je biološka uporabnost domperidona pri zdravih preiskovancih, ki ga jemljejo po obroku, povečana, ga morajo bolniki z gastrointestinalnimi težavami jemati 15-30 minut pred obrokom. Zmanjšana kislost želodčnega soka zavra absorpcijo domperidona. Peroralna biološka uporabnost se zmanjša zaradi predhodne sočasne uporabe cimetidina in natrijevega hidrogenkarbonata.

Pri peroralnem jemanju zdravila po obroku, se čas za dosego največje absorpcije rahlo upočasni in površina pod krivuljo (AUC) nekoliko naraste.

Porazdelitev

Peroralni domperidon se naj ne bi kopičil ali induciral svojega lastnega metabolizma. Po dveh tednih peroralne uporabe 30 mg na dan je največja plazemska koncentracija po 90 minutah 21 ng/ml, kar je skoraj enako kot 18 ng/ml po prvem odmerku.

91 - 93 % domperidona se veže na plazemske beljakovine.

Presnova

Domperidon se hitro in obsežno presnavlja v jetrih s hidroksilacijo in N-dealkilacijo. *In vitro* preskušanja metabolizma z diagnostičnimi inhibitorji so razkrila, da je pri N-dealkilaciji domperidona

udeležen CYP3A4, kot glavna oblika citokromov P-450, medtem ko pri aromatski hidroksilaciji domperidona sodelujejo CYP3A4, CYP1A2 in CYP2E1.

Izločanje

S sečem se izloči 31 % peroralnega odmerka, z blatom pa 66 % peroralnega odmerka. Delež zdravila, ki se izloči v nespremenjeni obliki, je majhen (z blatom se ga izloči 10 % in s sečem približno 1 %). Pri zdravih preiskovancih je plazemski razpolovni čas po enkratnem peroralnem odmerku 7-9 ur, pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco pa se le-ta podaljša.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z jetrno okvaro

Študije farmakokinetike pri bolnikih z jetrno okvaro niso na voljo.

Domperidon se izloča predvsem s presnovo, zato se pri njegovi uporabi pri bolnikih z jetrno okvaro priporoča previdnost, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (koncentracija serumskega kreatinina > 6 mg/100 ml, to je > 0,6 mmol/L) se razpolovni čas izločanja domperidona podaljša s 7,4 na 20,8 ur. Koncentracije učinkovine v plazmi so bile nižje kot pri zdravih prostovoljcih.

Ker se skozi ledvice izloča zelo majhna količina nespremenjene učinkovine, enkratnih odmerkov pri bolnikih z ledvično insuficienco ni treba prilagajati. Vendar pa moramo pri ponavljajočih se odmerkih zmanjšati število odmerkov na enkrat ali dvakrat na dan, odvisno od stopnje ledvične okvare, in po potrebi zmanjšati velikost odmerka.

Takšne bolnike na dolgotrajnem zdravljenju moramo redno pregledovati, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Elektrofiziološke *in vitro* in *in vivo* študije nakazujejo na skupno zmerno tveganje, da domperidon pri ljudeh podaljša QTc interval. V *in vitro* preskušanjih, ki so jih izvajali na izoliranih, s HERG inficiranih celicah in na izoliranih miocitih morskega prašička, se je razmerje izpostavljenosti gibalo med 5-kratno in 30-kratno IC50 vrednostjo (vrednost, ki inhibira tokove skozi IKr ionske kanalčke), v primerjavi s prostimi plazemskimi koncentracijami pri ljudeh po uporabi največjega dnevnega odmerka 20 mg (4-krat na dan). Meje izpostavljenosti za podaljšanje trajanja akcijskega potenciala v *in vitro* preskušanjih na izoliranih tkivih srca, so za 17-krat presegle proste plazemske koncentracije pri ljudeh pri največjem dnevnem odmerku (20 mg 4-krat na dan.). Varnostne meje na *in vitro* pro-aritmičnih modelih (izolirano Langendorffovo perfuzijsko srce) in *in vivo* modelih (pri psih, morskih prašičkih, zajcih, ki so senzibilizirani za *torsades de pointes*) so za 17-krat presegle proste plazemske koncentracije pri ljudeh pri največjem dnevnem odmerku (20 mg 4-krat na dan). Ob prisotnosti inhibicije metabolizma preko CYP3A4 se proste plazemske koncentracije domperidona lahko povečajo tudi do 10-krat.

Pri visokem, za mater toksičnem odmerku (več kot 40-kratnik priporočenega odmerka pri ljudeh), so pri podgani opazili teratogene učinke. Teratogenosti pri miših in zajcih niso opazili.

Pri živalih so študije porazdelitve z radioaktivno označeno učinkovino pokazale obsežno porazdelitev v tkivih in nizko koncentracijo v možganih.

Pri podganah prehaja skozi placento majhna količina domperidona.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol

maltodekstrin

premreženi natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat
kalijev acesulfamat

Snov za izboljšanje okusa:

Prašek za izboljšanje okusa z okusom peperminta n° SN13627517 (eterično olje zvezdastega janeža, eterično olje cveta dišečega klinčevca, eterično olje njivske mete, eterično olje poprove mete, L-mentol, maltodekstrin, arabski gumi, žveplov dioksid), amonijev glicirizat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok trajanja

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 orodisperzibilnih tablet v pretisnih omotih, oblikovanih pod vplivom visoke temperature (PVC/PE/PVDC/aluminij).

30 orodisperzibilnih tablet v pretisnih omotih, oblikovanih pod vplivom visoke temperature (PVC/PE/PVDC/aluminij).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, place Abel Gance – 92100 Boulogne
Francija

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1431/10 za pakiranje 30 tablet
5363-I-1432/10 za pakiranje 10 tablet

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

27.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.09.2009

11. DOZIMETRIJA

Podatek ni potreben.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Podatek ni potreben.