

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Motilium 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține domperidonă 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 54,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape crem, marcate cu „JANSSEN” pe una dintre fețe și cu „M/10” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Motilium este indicat pentru ameliorarea simptomelor de greață și a vărsăturilor.

4.2 Doze și mod de administrare

Motilium trebuie utilizat în cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă durată necesară pentru a controla greața și vărsăturile.

Se recomandă ca medicamentul Motilium să se administreze oral înainte de mese. Dacă este administrat după mese, absorbția medicamentului este puțin întârziată.

Se recomandă ca pacienții să încerce să ia fiecare doză la ora programată. Dacă nu s-a luat o doză programată, aceasta trebuie omisă, iar următoarele doze programate vor fi luate în mod normal. Nu se va lua o doză dublă pentru a compensa o doză care nu a fost luată.

În mod obișnuit, durata maximă a tratamentului nu trebuie să depășească o săptămână.

Adulți și adolescenți (în vârstă de 12 ani sau mai mult, cu greutatea de 35 kg sau mai mult)

Un comprimat de 10 mg de cel mult trei ori pe zi, în doză maximă de 30 mg pe zi.

Nou-născuți, sugari, copii (cu vârsta sub 12 ani) și adolescenți cu greutatea sub 35 kg

Din cauza necesității de a asigura o dozare precisă, comprimatele nu sunt adecvate pentru copiii și adolescenții cu greutate mai mică de 35 kg.

Insuficiență hepatică

Motilium este contraindicat în cazurile de insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.3). Cu toate acestea, nu este necesară modificarea dozei în cazul insuficienței hepatice ușoare (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Având în vedere că timpul de înjumătățire prin eliminare al domperidonei este prelungit în cazul insuficienței renale severe, la administrarea repetată, numărul de doze de Motilium trebuie redus la una sau două pe zi, în funcție de severitatea insuficienței și poate fi necesară reducerea dozei.

4.3 Contraindicații

Domperidona este contraindicată în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la domperidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tumoră hipofizară secretantă de prolactină (prolactinom).
- Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 5.2).
- Pacienți cu prelungire existentă cunoscută a intervalelor de conducere cardiacă, în special QTc, pacienți cu dezechilibre electrolitice semnificative sau boli cardiace adiacente, cum ar fi insuficiență cardiacă congestivă (vezi pct. 4.4).
- Administrare concomitentă cu medicamentele pentru prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5).
- Administrare concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (indiferent de efectele de prelungire QT ale acestora) (vezi pct. 4.5).

Acest medicament nu trebuie administrat în cazurile în care stimularea motilității gastrice poate fi nocivă: hemoragie gastro-intestinală, obstrucție mecanică sau perforație a tubului digestiv.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizare în timpul alăptării

Cantitatea totală de domperidonă excretată în laptele matern uman este mai mică de 7 micrograme pe zi, în cazul administrării dozei maxime recomandate. Nu se cunosc efectele asupra sugarului. Ca urmare, acest medicament nu este recomandat la femeile care alăptează.

Utilizare la sugari

Reacțiile adverse neurologice sunt rare (vezi pct. 4.8). Deoarece funcțiile metabolice și bariera hemato-encefalică nu sunt pe deplin dezvoltate în primele luni de viață există un risc mai mare de reacții adverse neurologice la copiii mici. De aceea, la nou-născuți, sugari și copii mai mici se recomandă ca doza să fie stabilită cu precizie și urmată cu strictețe.

Supradozarea poate provoca simptome extrapiramidale la copii, dar trebuie luate în considerare și alte cauze.

Efecte cardiovasculare

Domperidona este asociată cu prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă. Pe parcursul supravegherii de după punerea pe piață, au existat cazuri foarte rare de prelungire a QT și torsada vârfurilor în cazul pacienților tratați cu domperidonă. Aceste rapoarte se refereau la pacienți cu factori de risc intricati, anomalii electrolitice și tratamente concomitente, care este posibil să fi fost factori contributivi (vezi pct. 4.8).

Studiile epidemiologice au arătat că domperidona a fost asociată cu un risc crescut de aritmii ventriculare grave sau moarte subită de cauză cardiacă (vezi pct. 4.8). S-a observat un risc mai mare la pacienții mai în vârstă de 60 de ani, pacienții care au luat doze mai mari de 30 mg și pacienții care au luat concomitent medicamente pentru prelungirea intervalului QT sau inhibitori ai CYP3A4.

În cazul adulților, adolescenților și copiilor, domperidona trebuie utilizată în cea mai mică doză eficientă.

Domperidona este contraindicată în cazul pacienților cu prelungire existentă cunoscută a intervalului de conducere cardiacă, în special QTc, în cazul pacienților cu dezechilibre electrolitice semnificative (hipokaliemie, hiperkaliemie, hipomagneziemie) sau bradicardie sau în cazul pacienților cu afecțiuni cardiace preexistente, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, din cauza riscului crescut de aritmie ventriculară (vezi pct. 4.3). Dezechilibrele electrolitice (hipokaliemia, hiperkaliemia, hipomagneziemia) și bradicardia sunt afecțiuni care se știe că cresc riscul proaritmie.

Tratamentul cu domperidonă trebuie oprit dacă apar semne sau simptome care pot fi asociate cu aritmia cardiacă, iar pacienții trebuie să consulte medicul.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat orice simptome cardiace.

Utilizare în insuficiența hepatică

Întrucât domperidona este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

Utilizare în insuficiența renală

Timpul de înjumătățire prin eliminare al domperidonei este prelungit în cazul insuficienței renale severe. La administrarea repetată, numărul de doze de domperidonă trebuie redus la una sau două pe zi, în funcție de severitatea insuficienței. Poate fi necesară și reducerea dozei.

Administrare în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4

Administrarea în asociere cu ketoconazol administrat oral, eritromicină sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4, care determină prelungirea intervalului QTc trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de levodopa

Deși nu se consideră necesară ajustarea dozei de levodopa, a fost observată o creștere a concentrației plasmatice de levodopa (max 30-40%), atunci când domperidona a fost administrată concomitent cu levodopa. Vezi pct 4.5.

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Principala cale de metabolizare a domperidonei implică izoenzima CYP3A4. Datele obținute *in vitro* sugerează că administrarea concomitentă a medicamentelor care inhibă semnificativ această enzimă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de domperidonă.

Risc crescut de apariție a prelungirii intervalului QT din cauza interacțiunilor farmacodinamice și/sau farmacocinetice.

Utilizarea concomitentă a următoarelor substanțe este contraindicată

Medicamentele care determină o prelungire a intervalului QTc

- antiaritmice de clasa IA (de exemplu, disopiramidă, hidrochinidină, chinidină)
- antiaritmice de clasa III (de exemplu, amiodaronă, dofetilidă, dronedaronă, ibutilidă, sotalol)
- unele antipsihotice (de exemplu, haloperidol, pimozidă, sertindol)

- unele antidepresive (de exemplu, citalopram, escitalopram)
- unele antibiotice (de exemplu, eritromicină, levofloxacină, moxifloxacină, spiramicină)
- unele medicamente antifungice (de exemplu, pentamidină)
- unele medicamente antimalarice (mai ales halofantrină, lumefantrină)
- unele medicamente gastrointestinale (de exemplu, cisapridă, dolasetron, prucalopridă)
- unele antihistaminice (de exemplu, meclizamină, mizolastină)
- unele medicamente utilizate împotriva cancerului (de exemplu, toremifen, vandetanib, vincamină)
- alte medicamente (de exemplu, bepridil, difemanil, metadonă)

(vezi pct. 4.3).

Inhibitori potenți ai CYP3A4 (indiferent de efectele acestora de prelungire QT), de exemplu:

- inhibitori de proteaze
- antifungice azolice sistemice
- unele macrolide (eritromicină, claritromicină și telitromicină)

(vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a următoarelor substanțe nu este recomandată

Inhibitori moderați ai CYP3A4, de exemplu, diltiazem, verapamil și unele macrolide.

(vezi pct. 4.3)

Utilizarea concomitentă a următoarelor substanțe necesită precauție

Precauția este necesară cu medicamente care induc bradicardie și hipokaliemie, precum și cu următoarele macrolide implicate în prelungirea intervalului QT: azitromicină și roxitromicină (claritromicina este contraindicată, fiind un inhibitor potent al CYP3A4).

Levodopa: Creșterea concentrațiilor plasmatice ale levodopa (max 30-40%). Vezi pct 4.4.

Lista de substanțe de mai sus este reprezentativă, dar nu completă.

Studii privind interacțiunile farmacocinetice/farmacodinamice separate, *in vivo*, cu ketoconazol pe cale orală sau eritromicină orală la subiecți sănătoși a confirmat o inhibare marcată a metabolismului domperidonei la prima trecere mediată prin CYP3A4 de către aceste medicamente.

Administrând oral o combinație de 10 mg domperidonă de patru ori pe zi și ketoconazol 200 mg de două ori pe zi a fost observată o prelungire a QTc de 9.8 msec pe parcursul perioadei de observație, cu modificări la punctele de timp individuale variind între 1,2 la 17,5 msec. Administrând oral o combinație de domperidonă 10 mg de patru ori pe zi și eritromicină 500 mg de trei ori pe zi, QTc mediu peste perioada de observație a fost prelungit cu 9,9 msec, cu modificări la punctele de timp individuale variind 1.6-14.3 ms. Atât C_{max} și cât și ASC de domperidonă la starea de echilibru au crescut de aproximativ trei ori în fiecare dintre aceste studii de interacțiune. În aceste studii monoterapia cu 10 mg domperidonă administrată oral de patru ori pe zi, a determinat creșteri ale QTc de 1,6 msec (studiu ketoconazol) și 2,5 ms (studiu eritromicina), în timp ce monoterapia cu ketoconazol (200 mg de două ori pe zi) a dus la o creștere a QTc de 3.8 și respectiv 4.9 msec, peste perioada de observație.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

După punerea pe piață, sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea domperidonei la gravide.

Un studiu la șobolan a arătat toxicitate asupra funcției de reproducere la administrarea unei doze mari, toxică pentru mamă (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Ca urmare, acest

medicament trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă acest lucru este justificat de beneficiul terapeutic anticipat.

Alăptarea

Domperidona este excretată în laptele matern, iar sugarii alăptați primesc mai puțin de 0,1% din doza maternă ajustată la greutate. După expunerea prin intermediul laptelui matern, nu poate fi exclusă apariția unor reacții adverse, în special cardiace. Decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/renunța la terapia cu domperidonă trebuie luată ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei pentru mamă. Trebuie dat dovadă de prudență în cazul factorilor de risc de prelungire a intervalului QTc la sugarii alăptați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Siguranța Motilium a fost evaluată în studii clinice și în experiența după punerea pe piață. Studiile clinice au inclus 1275 pacienți cu dispepsie, tulburări de reflux gastro-esofagian (BRGE), sindromul de colon iritabil (SCI), greață și vărsături sau alte condiții conexe în 31 studii dublu-orb, controlate cu placebo. Toți pacienții au avut cel puțin 15 ani și au primit cel puțin o doză de Motilium (domperidonă). Doza zilnică totală medie a fost de 30 mg (interval 10 până la 80 mg) și durata medie de expunere a fost de 28 zile (interval 1-28 zile). Studiile în gastropareză diabetică sau simptome secundare chimioterapiei sau parkinsonismului au fost excluse.

Reacțiile adverse ale medicamentului sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența de apariție, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Aparate, sisteme și organe (clasificarea MedDRA)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$)	Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)
Tulburări ale sistemului imunitar				anafilaxie, reacții alergice și angioedem	reacții anafilactice, incluzând șoc anafilactic
Tulburări endocrine			creștere a concentrației plasmatice a prolactinei		
Tulburări psihice		pierderea libidoului, anxietate			agitație, nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos				reacții extrapiramidale, convulsii, somnolență, cefalee	exacerbare a sindromului picioarelor neliniștite la pacienții cu boala Parkinson

Tulburări oculare					Crize oculogire
Tulburări cardiace					aritmii ventriculare, prelungirea intervalului QTc, torsada vârfurilor, moarte subită de cauză cardiacă (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro- intestinale	xerostomie	diaree	tulburări gastro- intestinale	crampe intestinale tranzitorii	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit, erupții cutanate tranzitorii		urticarie	
Tulburări renale și ale căilor urinare					retenție urinară
Tulburări ale aparaturii genitale și ale sânului		galactoree, durere mamară, tensiune mamară	ginecomastie, amenoree		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		astenie			
Investigații diagnostice				anomalii ale testelor hepatice	

Întrucât hipofiza este localizată în afara barierei hematoencefalice, domperidona poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de prolactină. În cazuri rare, această hiperprolactinemie poate determina reacții adverse neuro-endocrine cum sunt galactoreea, ginecomastia și amenoreea. Aceste reacții adverse sunt spontan și complet reversibile la întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse extrapiramidale apar în principal la nou-născuți și sugari.

Alte reacții adverse legate de sistemul nervos central sunt convulsii, agitație și somnolență, de asemenea, foarte rare și în principal raportate la sugari și copii.

În 45 studii în care domperidona a fost utilizată în doze mai mari, pe durată mai lungă și pentru indicații suplimentare, inclusiv gastropareză diabetică, frecvența evenimentelor adverse (în afară de xerostomie) a fost considerabil mai mare. Acest lucru a fost evident mai ales pentru evenimente previzibile farmacologic legate de creșterea prolactinei. În plus față de reacțiile enumerate mai sus au fost de asemenea observate acatizie, galactoree, creștere mamară, umflare mamară, depresie, hipersensibilitate, tulburări de lactație și menstruație neregulată.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 – RO

Tel:+4 0757 117 259

Fax:+4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul a fost raportat în principal la sugari și copii. Simptomele supradozajului pot include agitație, conștiență alterată, convulsii, somnolență, dezorientare și reacții extrapiramidale.

Tratament

În cazul unui supradozaj, trebuie administrat imediat tratamentul simptomatic standard. Trebuie efectuată monitorizarea ECG, din cauza posibilității de prelungire a intervalului QT. Nu există antidot specific pentru domperidonă, dar în cazul unui supradozaj, pot fi utile lavajul gastric, precum și administrarea cărbunelui activat. Se recomandă supraveghere medicală atentă și terapie de susținere a funcțiilor vitale.

Pentru controlul reacțiilor extrapiramidale pot fi utile medicamentele anticolinergice și antiparkinsoniene.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: propulsive, codul ATC: A03FA03.

Domperidona este un antagonist dopaminergic, cu proprietăți antiemetice. Domperidona nu traversează bariera hematoencefalică.

La pacienții care utilizează domperidonă, în special la adulți, reacțiile adverse extrapiramidale sunt foarte rare, dar domperidona favorizează eliberarea prolactinei din glanda hipofiză. Efectul său antiemetic se poate datora unei combinații de efecte periferice (gastrochinetice) și antagonizării receptorilor dopaminergici din zona trigger chemoreceptoare, care se află în afara barierei hematoencefalice în *area postrema*. Studiile clinice la animale și concentrațiile mici detectate la nivelul creierului indică un efect al domperidonei asupra receptorilor dopaminergici, predominant periferic.

Studiile la om au arătat că administrarea orală a domperidonei crește presiunea la nivelul esofagului inferior, îmbunătățește motilitatea antro-duodenală și accelerează golirea gastrică. Nu are efect asupra secreției gastrice.

În conformitate cu reglementările ICH-E14, a fost efectuat un studiu aprofundat privind intervalul QT. Acest studiu a cuprins un placebo, un comparator activ și un grup de control pozitiv și a fost efectuat pe subiecți sănătoși, cu o doză maximă de domperidonă de până la 80 mg pe zi, administrată în doze de 10 sau 20 mg de patru ori pe zi. Acest studiu a dus la descoperirea unei diferențe maxime de interval QTc între domperidonă și placebo utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS) în modificarea față de valoarea inițială de 3,4 milisecunde pentru 20 mg de domperidonă administrată de patru ori pe zi în ziua a patra. Intervalul de încredere bilateral de 90% (de la 1,0 la 5,9 milisecunde) nu a depășit 10 milisecunde. Nu s-a observat niciun efect asupra duratei intervalului QTc relevant clinic în acest studiu când domperidona a fost administrată în doze de până la 80 mg/zi (adică mai mult decât dublul dozei maxime recomandate). Cu toate acestea, două studii anterioare de interacțiune medicament-medicament au indicat unele dovezi ale prelungirii intervalului QTc când domperidona a fost administrată ca monoterapie (10 mg de patru ori pe zi). Cea mai mare diferență medie sincronizată a intervalului QTcF dintre domperidonă și placebo a fost de 5,4 milisecunde (interval de încredere de 95%: de la -1,7 la 12,4) și respectiv 7,5 milisecunde (interval de încredere de 95%: de la 0,6 la 14,4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Domperidona este absorbită rapid după administrarea pe cale orală, concentrațiile plasmatiche maxime apărând la aproximativ 1 oră după administrare. Valorile C_{max} și ASC ale domperidonei au crescut proporțional cu doza în intervalul de dozare dintre 10 și 20 mg. S-a observat o acumulare de două sau trei ori a ASC pentru domperidonă în cazul dozării repetate de patru ori pe zi (la fiecare 5 ore) a domperidonei timp de 4 zile.

Deși biodisponibilitatea domperidonei este sporită la subiecții normali când este administrată după o masă, pacienții cu probleme gastro-intestinale ar trebui să ia domperidona cu 15-30 de minute înainte de masă. Aciditatea gastrică redusă împiedică absorbția domperidonei. Biodisponibilitatea orală este scăzută de către administrarea anterioară concomitentă de cimetidină și bicarbonat de sodiu.

Distribuție

Domperidona administrată oral nu pare să se acumuleze sau să inducă propria metabolizare; concentrația plasmatică maximă de 21 ng/ml la 90 de minute după două săptămâni de administrarea orală a 30 mg domperidonă pe zi, a fost aproximativ aceeași cu cea de 18 ng/ml obținută după administrarea primei doze. Domperidona se leagă în proporție de 91-93% de proteinele plasmatiche. Studiile de distribuție a medicamentului marcat radioactiv efectuate la animale, au demonstrat o distribuție largă la nivel tisular, dar concentrații mici la nivelul creierului. La șobolan, au fost detectate cantități mici de medicament la nivelul placentei.

Metabolizare

Domperidona este metabolizată rapid și în proporție mare la nivel hepatic prin hidroxilare și N-dezalchilare. Studiile metabolice *in vitro* cu inhibitori utilizați în scop diagnostic, au arătat că CYP3A4 este o izoenzimă majoră a citocromului P-450 implicată în N-dezalchilarea domperidonei, în timp ce CYP3A4, CYP1A2 și CYP2E1 sunt implicate în hidroxilarea aromatică a domperidonei.

Excreție

Eliminarea prin urină și fecale reprezintă 31, respectiv 66% din doza orală. Proporția de medicament eliminat nemodificat este mică (10% din eliminarea prin materiile fecale și aproximativ 1% din excreția urinară). Timpul de înjumătățire plasmatică după administrarea orală a unei doze unice este de 7-9 ore la voluntarii sănătoși dar este prelungit la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (scor Pugh între 7 și 9, clasa Child-Pugh B), valorile ASC și C_{max} ale domperidonei sunt mai mari de 2,9 ori, respectiv de 1,5 ori decât la subiecții sănătoși.

Fracția liberă este crescută cu 25%, iar timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit de la 15 la 23 de ore. Subiecții cu insuficiență hepatică ușoară pot avea o expunere sistemică ceva mai redusă comparativ cu subiecții sănătoși pe baza valorilor C_{max} și ASC, fără nicio schimbare în fixarea proteică sau timpul terminal de înjumătățire plasmatică. Nu au fost studiați subiecți cu insuficiență hepatică severă. Domperidona este contraindicată în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

În cazul subiecților cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min/1,73 m²), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al domperidonei a crescut de la 7,4 la 20,8 ore, dar nivelurile plasmatiche ale medicamentului au fost mai mici decât la voluntarii sănătoși.

Având în vedere că doar o cantitate foarte mică de medicament nemodificat (aproximativ 1%) este excretat *prin* rinichi, este puțin probabilă necesitatea ajustării unei doze unice la pacienții cu insuficiență renală.

Totuși, la administrarea repetată, numărul de doze trebuie redus la una sau două pe zi, în funcție de severitatea insuficienței și poate fi necesară reducerea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile electrofiziologice *in vitro* și *in vivo* cu domperidonă au arătat un risc global moderat de prelungire a intervalului QT la om. În experimentele *in vitro* pe celule izolate transfectate cu HERG și pe miocite izolate de cobai, rapoartele expunerilor au fost cuprinse între 26 de ori și 47 de ori, pe baza valorilor CI_{50} care inhibă curentul prin canalele ionice prin intermediul K_{Ir} , comparativ cu concentrațiile plasmatice ale formei libere la om după administrarea dozei zilnice maxime de 10 mg de trei ori pe zi. Limitele de siguranță pentru prelungirea duratei potențialului de acțiune din experimentele *in vitro* pe celule cardiace izolate au depășit de 45 de ori concentrațiile plasmatice ale formei libere obținute la om la doza maximă zilnică (10 mg administrate de 3 ori pe zi). Limitele de siguranță obținute *in vitro* pe modele proaritmice (țesut cardiac izolat perfuzat Langendorff) au depășit concentrațiile plasmatice obținute la om după doza maximă (10 mg administrate de 3 ori pe zi) de 9 până la 45 de ori. În cazul modelelor *in vivo*, nivelurile fără efecte pentru prelungirea intervalului QTc la câine și inducerea de aritmii în cazul unui model de iepure, ambele modele fiind sensibilizate la torsada vârfurilor, au depășit concentrațiile plasmatice libere obținute la om după doza maximă (10 mg administrate de trei ori pe zi) de peste 22 de ori, respectiv de peste 435 de ori. În modelul de cobai anesteziat prin infuzii intravenoase lente, nu au existat efecte asupra QTc la concentrații plasmatice totale de 45,4 ng/ml, care sunt de trei ori mai mari decât nivelurile plasmatice totale obținute la om după doza maximă (10 mg administrate de trei ori pe zi). Relevanța ultimului studiu pentru om în urma expunerii la domperidonă administrată oral nu este sigură.

În prezența inhibării metabolismului *prin intermediul CYP3A4*, concentrațiile plasmatice libere ale domperidonei pot crește de până la 3 ori.

La doză mare, toxică pentru mamă (de peste 40 de ori mai mare decât doza recomandată la om), au fost observate efecte teratogene la șobolan. Nu s-au observat efecte teratogene la șoarece și la iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Amidon de porumb

Amidon de cartof pregelatinizat

Povidonă K90

Stearat de magneziu

Ulei hidrogenat din semințe de bumbac

Laurilsulfat de sodiu

Film

Hipromeloză

Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din PVC/Al cu 10 comprimate filmate
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2068/2009/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Octombrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie, 2017