

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мотилиум 10 mg филмирани таблетки
Motilium 10 mg film-coated tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 10 mg домперидон (*domperidone*).
Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Светлосиви или бели до бледо-кремави, кръгли, двойноизпъкнали таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Мотилиум е предназначен за облекчаване на симптомите на гадене и повръщане.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Мотилиум трябва да се прилага в най-ниската ефективна доза за най-краткия период, който е необходим за овладяване на гаденето и повръщането.

Препоръчва се прием на Мотилиум перорално преди хранене. Ако се приеме след хранене, абсорбцията на лекарството малко се забавя.

Пациентите трябва да се опитват да приемат всяка доза в определеното време. Ако бъде пропусната някоя от дозите, тя се прескача и се възстановява обичайната схема на приложение. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Обикновено максималната продължителност на лечението не трябва да надвишава 1 седмица.

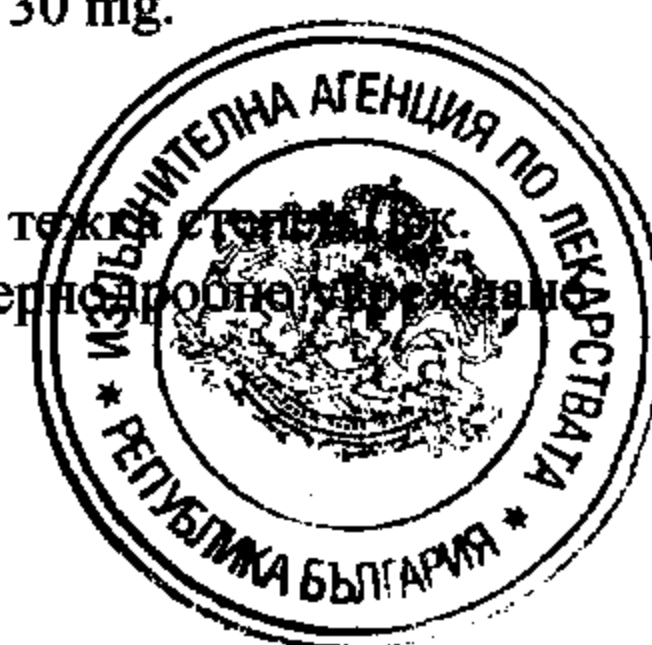
Възрастни и юноши (на 12 години и по-възрастни и с телесно тегло 35 kg и повече):

Една таблетка от 10 mg до три пъти дневно при максимална дневна доза 30 mg.

Чернодробно увреждане

Мотилиум е противопоказан при чернодробно увреждане в умерена или тежка степен (вижте точка 4.3). Въпреки това, не е необходима промяна на дозата при леко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010169
Разрешение №	51222 / 03-12-2015
Одобрение №/.....



Бъбречно увреждане

Тъй като времето на полуелиминиране на домперидон се увеличава при пациенти с тежко бъбречно увреждане, при продължително приложение честотата на приемане на Мотилиум трябва да се намали до 1-2 пъти дневно в зависимост от тежестта на увреждането, като може да се наложи и намаляване на дозата.

4.3. Противопоказания

Мотилиум е противопоказан при следните състояния:

- известна свръхчувствителност към домперидон или някое от помощните вещества
- пролактин-секретиращ хипофизен тумор (пролактином)
- когато стимулирането на стомашния мотилитет може да е опасно, например при пациенти със стомашно-чревни кръвоизливи, механична обструкция или перфорация
- при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2)
- при пациенти с установено съществуващо удължаване на интервалите на сърдечната проводимост, особено QTc, пациенти със значителни електролитни нарушения или съпътстващи сърдечни заболявания като застойна сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4)
- едновременно приложение с лекарства за удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.5)
- едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 (независимо от техния QT-удължаващ ефект) (вж. точка 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Времето на полуелиминиране на домперидон е удължено в случаи на тежко бъбречно увреждане. При продължително приложение честотата на приемане на домперидон трябва да се намали до веднъж или два пъти дневно в зависимост от тежестта на увреждането. Може да се наложи и намаляване на дозата.

Сърдечно-съдови ефекти

Домперидон се свързва с удължаване на QT-интервала на електрокардиограмата. По време на постмаркетинговото наблюдение са установени много редки случаи на удължаване на QT-интервала и *Torsades de pointes* при пациенти, приемащи домперидон. Тези съобщения включват пациенти със смущаващи рискови фактори, електролитни нарушения и съпътстващо лечение, които може да са оказали влияние (вж. точка 4.8).

Епидемиологични проучвания показват, че домперидон е свързан с повишен риск от сериозни камерни аритмии или внезапна сърдечна смърт (вж. точка 4.8). Повишен риск се наблюдава при пациенти над 60 години, пациенти, приемащи дневни дози, по-високи от 30 mg и такива, които едновременно приемат лекарства, удължаващи QT-интервала или инхибитори на CYP3A4.

Домперидон трябва да се прилага в най-ниската ефективна доза при възрастни и деца.

Домперидон е противопоказан при пациенти с установено съществуващо удължаване на интервалите на сърдечната проводимост, особено QTc, пациенти със значителни електролитни нарушения (хипокалиемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия) или брадикардия, или при пациенти с подлежащи сърдечни заболявания, като застойна сърдечна недостатъчност, или при повишен риск от камерна аритмия (вж. точка 4.3). Известно е, че електролитните нарушения (хипокалиемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия) и брадикардията са състояния, повишаващи проаритмичния риск.

Лечението с домперидон трябва да бъде преустановено, ако се появят признаци или симптоми, които може да са свързани със сърдечна аритмия, а пациентът трябва да се консултира със своя



лекар.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно за появата на сърдечни симптоми.

Педиатрична популация

Поради необходимостта от акуратно дозиране, таблетките не са подходящи за употреба при деца и юноши под 12 години или с телесно тегло под 35 kg.

Предозирането може да предизвика екстрапирамидни нарушения при деца, но трябва да се вземат предвид и други възможни причини.

Предупреждения при употреба:

Филмираните таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При съпътстващо перорално приложение на Мотилиум с антиацидни и антисекреторни средства, те не трябва да се приемат едновременно, т.е. те следва да се приемат след, а не преди хранене.

Едновременно приложение с леводопа

Наблюдава се повишение на плазмената концентрация (максимум 30-40%) на леводопа при едновременно приложение с домперидон, но въпреки това, не се счита за необходимо коригиране на дозата на леводопа.

Основният път на метаболизиране на домперидон е чрез CYP3A4. Данните *in vitro* показват, че едновременната употреба с лекарства, които значително инхибират този ензим, може да доведе до увеличаване на плазмените нива на домперидон.

Повишен е рискът от настъпване на удължаване на QT-интервала в резултат на фармакодинамични и/или фармакокинетични взаимодействия.

Едновременното приложение на следните вещества е противопоказано

Лекарствени продукти, удължаващи QTc-интервала (риск от torsades de points)

- някои антиаритмични средства от клас IA (напр. дизопирамид, хидрохинидин, хинидин)
- някои антиаритмични средства от клас III (напр. амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол)
- някои антипсихотици (напр. халоперидол, пимозид, сертиндол)
- някои антидепресанти (напр. циталопрам, есциталопрам)
- някои антибиотици (напр. еритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин)
- някои противогъбични средства (напр. флуконазол, пентамидин)
- някои антималярийни средства (по специално халофантрин, лумефантрин)
- някои лекарства за стомашно-чревния тракт (напр. цизаприд, доласетрон, прукалоприд)
- някои антихистамини (напр. меквитазин, мизоластин)
- някои лекарства, прилагани при рак (напр. торемифен, вандетаниб, винкамин)
- някои други лекарства (напр. бепридил, дифеманил, метадон)

(вж. точка 4.3).

Мощни инхибитори на CYP3A4 (независимо от техния QT-удължаващ ефект)

- протеазни инхибитори (напр. ритонавир, саквинавир, телапревир)
- противогъбични азоли за системно приложение (напр. итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол)
- някои макролидни антибиотици (кларитромицин, телитромицин)



(вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременното приложение на следните вещества

- Умерени инхибитори на CYP3A4, т.е. дилтиазем, верапамил и някои макролиди.

Едновременното приложение на следните вещества изисква внимание при употреба Лекарствени продукти, индуциращи брадикардия и хипокалиемия, както и следните макролиди, участващи в удължаването на QT-интервала: азитромицин и рокситромицин (klarитромицин е противопоказан, тъй като е мощен инхибитор на CYP3A4), трябва да се прилагат с внимание.

Горепосоченият списък на веществата е примерен и не е изчерпателен.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от постмаркетингови изследвания за употреба на домперидон при бременни жени са ограничени. Изследвания при плъхове са показали репродуктивна токсичност при високи токсични дози за майката. Потенциалният риск при хора не е известен.

Поради това, Мотилиум трябва да се използва по време на бременност, когато е оправдана очакваната терапевтична полза от употребата му.

Кърмене

Домперидон се екскретира в кърмата и кърмачетата приемат по-малко от 0,1% от дозата, съобразена с теглото на майката. Не може да се изключи поява на нежелани реакции, по-специално сърдечни ефекти, след експозиция чрез кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с домперидон, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената. Необходимо е повишено внимание в случай на рискови фактори за удължаване на QTc-интервала при кърмачета.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При употребата на домперидон се наблюдават замаяване и сънливост. Следователно, пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да работят с машини, или да участват в други дейности, изискващи умствена дейност и координация, докато не установят как им действа Мотилиум.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на домперидон е оценена при клинични проучвания и от постмаркетинговия опит. Клиничните проучвания включват 1275 пациенти с диспепсия, гастроэзофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), синдром на дразнимото черво (IBS), гадене и повръщане или други подобни състояния в 31 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания. Всички пациенти са на възраст над 15 години и са получили минимум една доза Мотилиум. Средната обща дневна доза е 30 mg (диапазон 10-80 mg), а средната продължителност на експозиция е 28 дни (диапазон 1-28 дни). Изключени са проучвания при диабетна гастропареза или симптоми, вторични на химиотерапия или паркинсонизъм.

Използвани са следните термини и честоти: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\ 000$), където от данните от клинични изпитвания не може да бъде направена оценка на честотата".



Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция		
	Честота		
	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция (включително и анафилактичен шок)
Психични нарушения		Загуба на либидо Безпокойство Възбуда Нервност	
Нарушения на нервната система		Замайване Сомнолентност Главоболие Екстрапирамидни нарушения	Конвулсии Синдром на неспокойните крака*
Нарушения на очите			Окулогична криза
Сърдечни нарушения			Камерни аритмии Удължаване на QTc-интервала Torsade de Pointes Внезапна сърдечна смърт (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Диария	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус Уртикария	Ангиедем
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Задържане на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Галакторея Болка в гърдите Чувствителност на гърдите	Гинекомастия Аменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения	
Изследвания			Абнормни стойности на показателите за чернодробна функция Повишен пролактин в кръвта

* обостряне на синдрома на неспокойните крака при пациенти с паркинсонова болест

В 45 проучвания, в които домперидон е приложен в по-високи дози, с по-голяма продължителност и за допълнителни показания, включващи диабетна гастропареза, честотата на нежеланите реакции (освен сухотата в устата) е значително по-голяма. Това е очевидно най-вече при фармакологично предвидимите реакции, свързани с повишен пролактин. В допълнение към горепосочените реакции, също така се наблюдават акатизия, секреция от гърдите, уголемяване на гърдите, подуване на гърдите, депресия, свръхчувствителност, нарушена лактация и нередовна менструация.

Екстрапирамидните нарушения се наблюдават най-вече при новородени и бебета. Други ефекти, свързани с централната нервна система, като конвулсии и възбуда също се съобщават предимно при бебета и деца.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:



Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

За случаи на предозиране се съобщава предимно при бебета и деца. Симптомите на предозиране може да включват възбуда, променено съзнание, конвулсии, дезориентация, сомнолентност и екстрапирамидни реакции.

Лечение

Няма специфичен антидот за домперидон. В случай на предозиране незабавно трябва да се приложи стандартно симптоматично лечение. Следва да се направи ЕКГ проследяване поради възможността от удължаване на QTc-интервала. Може да се направи стомашна промивка и да се даде активен въглен. Препоръчително е внимателно медицинско наблюдение и поддържаща терапия. Антихолинергични и антипаркинсонови лекарства може да помогнат при контролирането на екстрапирамидните симптоми.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

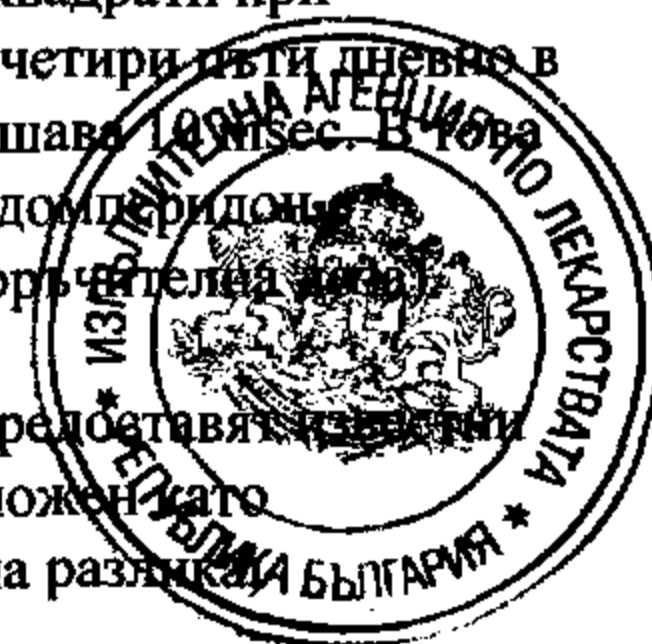
Фармакотерапевтична група: пропульсиви (двигателни)

АТС: A03F A03

Домперидон е допаминов антагонист с антиеметични свойства, който трудно преминава кръвно-мозъчната бариера. При употреба на домперидон, особено при възрастни, много рядко се наблюдават екстрапирамидни нарушения, но той стимулира отделянето на пролактин от хипофизата. Неговите антиеметични свойства може да се дължат както на комбинирането на периферни (гастро-кинетични) ефекти, така и на антагонизъм към допаминовите рецептори в хеморецепторната тригерна зона, която се намира извън кръвно-мозъчната бариера в *area postrema*. Опитите с животни, както и ниските концентрации, установени в мозъка показват преобладаващия периферен ефект на домперидон върху допаминовите рецептори. Изследванията при хора са показали, че при перорален прием домперидон повишава езофагеалното налягане в долната част на хранопровода, подобрява антро-дуоденалния мотилитет и ускорява изпразването на стомаха. Не оказва ефект върху стомашната секреция.

В съответствие с насоките E14 на Международната конференция по хармонизация (ICH) е проведено задълбочено проучване на QT. То включва плацебо, активен компаратор и положителна контрола и е проведено при здрави доброволци с домперидон до 80 mg дневно (10 или 20 mg, приложени четири пъти дневно). Това проучване установява максимална разлика между QTc при домперидон и плацебо по метода на най-малките квадрати при промяната спрямо изходно ниво 3,4 msec за 20 mg домперидон, приложен четири пъти дневно в Ден 4. Двустранният доверителен интервал 90% (1,0 до 5,9 msec) не превишава 10 msec. В това проучване не се наблюдават клинично значими ефекти върху QTc, когато домперидон е приложен в дози до 80 mg дневно (т.е. повече от двойна максимална препоръчителна доза).

Въпреки това две предишни проучвания на лекарствени взаимодействия предоставяват някои доказателства за удължаване на QTc-интервала, когато домперидон е приложен като монотерапия (10 mg, приложени четири пъти дневно). Най-големата средна разлика



съгласувана във времето, между QTcF при домперидон и плацебо съответно е 5,4 msec (95% CI: -1,7 до 12,4) и 7,5 msec (95% CI: 0,6 до 14,4).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Домперидон се абсорбира бързо след перорално приложение, а пиковите плазмени концентрации се достигат близо 1 час след приложение. Стойностите на C_{max} и AUC на домперидон се повишават пропорционално при дози в границите 10-20 mg. Наблюдава се 2- до 3-кратно кумулиране на домперидон в AUC при многократно приложение на домперидон 4 пъти дневно (на всеки 5 часа) в продължение на 4 дни.

Въпреки че при здрави лица бионаличността на домперидон се повишава, когато е приложен след хранене, пациентите със стомашно-чревни оплаквания трябва да приемат домперидон 15-30 минути преди хранене. Намалената стомашна киселинност възпрепятства абсорбцията на домперидон. Пероралната бионаличност се понижава при предшестваш едновременен прием на циметидин или натриев бикарбонат.

Разпределение

Домперидон се свързва с плазмените белтъци почти 91-93%. Изследванията за разпределението с радиоактивно белязан лекарствен продукт при животни показват широко разпределение в тъканите, но ниски концентрации в мозъка. Малко количество от лекарствения продукт преминава през плацентата при плъхове.

Метаболизъм

Домперидон се метаболизира бързо и почти напълно в черния дроб посредством хидроксилиране и N-деалкилиране. *In vitro* експерименти за метаболизма, проведени с диагностични инхибитори са показали, че CYP3A4 е основната форма на цитохром P-450, включена в N-деалкилирането на домперидон, докато CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E14 участват в ароматното хидроксилиране на домперидон.

Екскреция

Излъчването чрез урината и изпражненията достига съответно 31% и 66% от пероралната доза. Количеството от лекарствения продукт, което се отделя непроменено е малко (10% от фекалното излъчване и приблизително 1% от излъчването чрез урината). Плазменият полуживот след еднократна перорална доза е 7-9 часа при здрави лица, но е удължен при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Чернодробно увреждане

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (оценка по Pugh 7-9, оценка по Child-Pugh B), стойностите на AUC и C_{max} на домперидон са съответно 2,9 и 1,5 пъти по-високи в сравнение с тези на здрави доброволци. Несвързаната фракция се повишава с 25%, а терминалното време на полуелиминиране се удължава от 15 на 23 часа. Пациенти с леко чернодробно увреждане имат по-ниска системна експозиция в сравнение със здравите доброволци, въз основа на C_{max} и AUC, без промяна в свързването на протеините или терминалния полуживот. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Мотилиум е противопоказан при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) е установено удължаване на времето на полуелиминиране на домперидон от 7,4 до 20,9 часа, но плазмените концентрации са били по-ниски от тези при здрави доброволци. Тъй като през бъбреците се излъчва много малко количество (около 1%) от лекарството в непроменен вид, при пациенти с бъбречна недостатъчност е малко вероятно да се наложи промяна в еднократната доза. Въпреки това, при многократно прилагане, честотата на приемите трябва да се намали до един или два пъти дневно, в зависимост от тежестта на бъбречната



недостатъчност, а също така може да се наложи намаляване на дозата.

Педиатрична популация

Няма налични фармакокинетични данни при педиатричната популация.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Електро-физиологични проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че съществува умерен риск домперидон да доведе до удължаване на QT-интервала при хора. При *in vitro* опити върху изолирани клетки с hERG трансфекция и изолирани миоцити от морско свинче, съотношенията на експозиция варират между 26 и 47 пъти, въз основа на стойностите на IC₅₀, инхибиращи потока през IK_r йонните канали, в сравнение със свободните плазмени концентрации при хора след приложение на максимална дневна доза от 20 mg три пъти дневно. Границите на безопасност за удължаване на акционния потенциал при *in vitro* опити върху изолирани сърдечни тъкани превишават 45 пъти свободните плазмени концентрации при хора при максимална дневна доза (10 mg три пъти дневно). Границите на безопасност при *in vitro* проучвания върху проаритмични модели (изолирано Langendorff перфузирано сърце) превишават свободните плазмени концентрации при хора при максимална дневна доза (10 mg три пъти дневно) 9 до 45 пъти. При *in vivo* модели нивата без ефект върху удължаването на QTc-интервала при кучета и индуцирането на аритмия при зайци, сенсibiliзирани за *torsades de points*, превишават свободните плазмени концентрации при хора при максимална дневна доза (10 mg три пъти дневно) повече от 22 и 435 пъти съответно. При модели с анестезирани морски свинчета след бавно интравенозно вливане не се наблюдава ефект върху QTc при общи плазмени концентрации 45,4 ng/ml, които са 3 пъти по-високи от общите плазмени нива при хора при максимална дневна доза (10 mg три пъти дневно). Приложимостта на последното проучване при хора след експозиция на перорално приложен домперидон е несигурна.

При потискане на метаболизма посредством CYP3A4, свободните плазмени концентрации на домперидон може да се повишат до 3 пъти.

При използване на високи, токсични за майката дози (превишаващи повече от 40 пъти препоръчителната доза при хора), при плъхове са установени тератогенни ефекти. При мишки и зайци не се наблюдава тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Всяка филмирана таблетка съдържа следните помощни вещества:

лактоза монохидрат
царевично нишесте
микрористална целулоза
картофено нишесте
поливидон
магнезиев стеарат
хидрогенирано растително масло

филмово покритие:

натриев лаурил сулфат
хипромелоза

6.2. Несъвместимости

Неприложимо



6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

Картонена кутия съдържаща един блистер с 30 таблетки от 10 mg.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/ и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
1000 Ljubljana,
Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010169

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 29 януари 2001 г.

Дата на последно подновяване: 15 септември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2015

