CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oroperidys, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg domperydonu *(Domperidonum)*.

Substancja pomocnicza: dwutlenek siarki
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.
Jednolicie biała lub prawie biała, obustronnie wypukła, okrągła tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej o charakterystycznym zapachu mięty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli
Leczenie nudności i wymiotów, uczucia pełności w nadbrzuszu, bólu w nadbrzuszu i zarzucania treści żołądkowej.

Młodzież (w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała 35 kg lub więcej)
Leczenie nudności i wymiotów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się, przyjmowanie tego produktu leczniczego przed posiłkami. Jeśli produkt jest przyjęty po posiłkach, absorpcja leku jest nieco opóźniona.

Początkowe leczenie trwa cztery tygodnie. Po czterech tygodniach należy ponownie zbadać pacjentów i ocenić konieczność dalszego leczenia.

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała 35 kg lub więcej)
1 lub 2 tabletki po 10 mg trzy lub cztery razy na dobę, maksymalna dawka dobowa wynosi 80 mg.

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej to tabletka, która szybko rozpada się w jamie ustnej, w ślinie.
Należy położyć tabletkę na języku i poczekać, aż się rozpadnie w jamie ustnej przed połknięciem.
Wypić szklankę wody po przyjęciu tabletki.

Dzieci i młodzież
Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie są odpowiednie do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat i o masie ciała mniejszej niż 35 kg.

Dla dzieci o masie ciała mniejszej nić 35 kg dostępne są inne postaci leku zawierające domperydon.

Dodatkowe informacje odnośnie stosowania u szczególnych grup pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Domperydon jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie, dlatego należy stosować go z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4)

Pacjenci z niewydolnością nerek
Biorąc pod uwagę wydalanie domperydonu przez nerki, oraz w przypadku przedłużonej terapii, częstość podawania tego produktu powinna być zmniejszona do jednej lub dwóch dawek na dobę u pacjentów z niewydolnością nerek. Dodatkowo podczas długotrwałej terapii, takich pacjentów należy regularnie badać (patrz punkt 4.4 i 5.2.).

4.3 Przeciwwskazania

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:
- znana nadwrażliwość na domperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- guz przysadki mózgowej wydzielający prolaktynę *(prolactinoma).*

Nie należy stosować produktu Oroperidys w sytuacji kiedy pobudzenie perystaltyki układu pokarmowego może być szkodliwe, tzn. w wypadku krwawienia żołądkowo-jelitowego, mechanicznej niedrożności jelit lub perforacji układu pokarmowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie podczas laktacji
Należy spodziewać się, że całkowita ilość domperydonu, która przenika do mleka ludzkiego jest mniejsza niż 7 μg na dobę w przypadku największej zalecanej dawki. Nie wiadomo, czy jest to szkodliwe dla noworodka. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu u kobiet karmiących piersią.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Domperydon jest metabolizowany głównie w wątrobie i dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek
U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 6 mg/100 ml, tj. > 0,6 mmol/l), należy dostosować dawkowanie (patrz punkt 4.2) z powodu zmniejszonej eliminacji leku (patrz punkt 5.2). Podczas długotrwałej terapii takich pacjentów należy regularnie badać.

Stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4
Terapia skojarzona z doustnym ketokonazolem, erytromycyną lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 powoduje wydłużenie odcinka QTc i dlatego należy jej unikać (patrz punkt 4.5**)**.
Produkt Oroperidys zawiera dwutlenek siarki. Dwutlenek siarki rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Główny szlak metabolizmu domperydonu przebiega z udziałem CYP3A4. Badania *in vitro* wskazują, że jednoczesne stosowanie leków znacznie hamujących ten enzym może powodować zwiększenie stężenia domperydonu w osoczu.

Niezależne farmakokinetyczne/farmakodynamiczne badania interakcji *in vivo,* dotyczące podawanych doustnie ketokonazolu lub erytromycyny u zdrowych ochotników, wykazały znaczne hamowanie metabolizmu pierwszego przejścia domperydonu, z udziałem CYP3A4 przez te leki.

W przypadku stosowania doustnie 10 mg domperydonu cztery razy na dobę w skojarzeniu z 200 mg ketokonazolu dwa razy na dobę zanotowano, że w okresie obserwowanym odcinek QTc został wydłużony o 9,8 ms ze zmianami obserwowanymi u poszczególnych pacjentów wynoszącymi od 1,2 do 17,5 ms.W przypadku stosowania 10 mg domperydonu cztery na dobę w skojarzeniu z 500 mg

erytromycyny podawanej doustnie trzy razy na dobę zanotowano, że w okresie obserwowanym odcinek QTc został wydłużony o 9,9 ms ze zmianami obserwowanymi u poszczególnych pacjentów wynoszącymi od 1,6 do 14,3 ms. Zarówno C_{max} jak i wartość AUC domperydonu w stanie stacjonarnym były zwiększone trzykrotnie w każdym z tych badań interakcji. W tych badaniach domperydon podawany doustnie w monoterapii w dawce 10 mg cztery razy na dobę spowodował wydłużenie odcinka QTc o 1,6 ms (badanie z ketokonazolem) i 2,5 ms (badanie z erytromycyną) podczas gdy ketokonazol w monoterapii (200 mg dwa razy na dobę) i erytromycyna w monoterapii (500 mg trzy razy na dobę) powodowały wydłużenie odcinka QTc o 3,8 i 4,9 ms odpowiednio, w obserwowanym okresie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Istnieją ograniczone dane po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczące stosowania domperydonu u kobiet w ciąży. Badanie u szczurów wykazało toksyczny wpływ na rozród po dużej, toksycznej dla samicy dawce (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Z tego względu ten produkt leczniczy powinien być stosowany podczas ciąży tylko w przypadku uzasadnionym przez spodziewane korzyści terapeutyczne.

Produkt przenika do mleka u szczurów w okresie laktacji (w większości w postaci metabolitów: maksymalne stężenie wynoszące 40 i 800 ng/ml odpowiednio po podaniu doustnym i dożylnym 2,5 mg/kg mc.). Stężenia domperydonu w mleku u kobiet karmiących piersią wynoszą od 10% do 50% stężeń w osoczu, oczekuje się, że nie są większe niż 10 ng/ml. Należy spodziewać się, że po podaniu największej zalecanej dawki, całkowita ilość domperydonu, która przeniknęła do mleka ludzkiego jest mniejsza niż 7 μg na dobę. Nie wiadomo, czy jest to szkodliwe dla noworodka. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ten produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są pogrupowane poniżej według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne w tym anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia endokrynologiczne	zwiększone stężenia prolaktyny		

Zaburzenia układu nerwowego		pozapiramidowe działania niepożądane	
Zaburzenia żołądka i jelit	zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym bardzo rzadkie przemijające skurcze jelit	biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	mlekotok, ginekomastia, brak miesiączki		
Zaburzenia serca		arytmia komorowa	wydłużenie odcinka QTc

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko: reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia endokrynologiczne
Rzadko: zwiększone stężenia prolaktyny.

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo rzadko: pozapiramidowe działania niepożądane.

Zaburzenia żołądka i jelit
Rzadko: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym bardzo rzadkie przemijające skurcze jelit.
Bardzo rzadko: biegunka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Bardzo rzadko: świąd, wysypka.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Rzadko: mlekotok, ginekomastia, brak miesiączki.

Zaburzenia serca
Wydłużenie odcinka QT (częstość występowania nie jest znana)
Bardzo rzadko: arytmia komorowa

W związku z tym, że przysadka jest poza barierą krew-mózg, domperydon może powodować zwiększenie stężenia prolaktyny. W rzadkich przypadkach hiperprolaktynemia może prowadzić do neuroendokrynologicznych działań niepożądanych, takich jak mlekotok, ginekomastia i brak miesiączki.
Pozapiramidowe działania niepożądane występują bardzo rzadko u noworodków i niemowląt, wyjątkowo występują u dorosłych. Te działania niepożądane przemijają spontanicznie i całkowicie, gdy tylko przerwane zostanie stosowanie produktu leczniczego Oroperidys.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Objawami przedawkowania mogą być: senność, dezorientacja i reakcje pozapiramidowe, zwłaszcza u dzieci.
Leczenie
Nie ma specyficznego antidotum, w przypadku przedawkowania pomocne może być zastosowanie płukania żołądka, a także podanie węgla aktywowanego. Zaleca się dokładny nadzór medyczny oraz leczenie podtrzymujące.

Do kontrolowania reakcji pozapiramidowych może być pomocne stosowanie leków przeciwcholinergicznych, leków przeciw parkinsonizmowi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki pobudzające perystaltykę; kod ATC: A 03 FA 03.

Domperydon jest antagonistą dopaminy o działaniu przeciwwymiotnym. Domperydon nie przenika łatwo przez barierę krew-mózg.

U osób stosujących domperydon, zwłaszcza u dorosłych, pozapiramidowe działania niepożądane są bardzo rzadkie, ale domperydon pobudza wydzielanie prolaktyny przez przysadkę mózgową. Działanie przeciwwymiotne leku może być spowodowane jednocześnie działaniem obwodowym (pobudzającym motorykę żołądka) oraz antagonizmem w stosunku do receptorów dopaminowych, zlokalizowanych w chemorecepcyjnej strefie wyzwalającej, leżącej poza barierą krew-mózg, w obrębie pola najdalszego mózgu. Badania na zwierzętach, a także oznaczone małe stężenia leku w mózgu, wskazują głównie na działanie obwodowe domperydonu na receptory dopaminowe.

Badania u ludzi wykazały, że doustnie podany domperydon zwiększa napięcie zwieracza dolnego przełyku, poprawia motorykę dwunastnicy oraz przyspiesza opróżnianie żołądka. Nie wpływa na wydzielanie żołądkowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
U osób będących na czczo domperydon jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, stężenia maksymalne są osiągane po 30 do 60 minutach. Mała całkowita biodostępność, doustnie podanego domperydonu (około 15%), jest spowodowana znacznym metabolizmem pierwszego przejścia w ścianie jelita i wątrobie.

Chociaż biodostępność domperydonu jest zwiększona u zdrowych osób po przyjęciu posiłku, pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi powinni przyjąć domperydon 15-30 minut przed posiłkiem. Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego zaburza wchłanianie domperydonu. Biodostępność po podaniu doustnym jest zmniejszona w przypadku wcześniejszego jednoczesnego zastosowania cymetydyny i wodorowęglanu sodu.

Czas osiągnięcia maksymalnego wchłaniania jest nieznacznie opóźniony, a wartość AUC nieco zwiększona, po przyjmowaniu doustnie leku po posiłku.

Dystrybucja
Wydaje się, że doustnie podany domperydon nie ulega kumulacji ani nie indukuje własnego metabolizmu; maksymalne stężenie leku w osoczu, stwierdzane po 90 minutach po doustnym podaniu 30 mg na dobę, po dwóch tygodniach trwania terapii - 21 ng/ml, było prawie takie samo jak stężenie po pierwszej dawce - 18 ng/ml. Domperydon w 91-93% wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm
Domperydon ulega szybkim i znacznym przemianom metabolicznym w wątrobie poprzez hydroksylację i N-dealkilację. Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem diagnostycznych inhibitorów wykazały, że CYP3A4 jest głównym izoenzymem cytochromu P-450 uczestniczącym w N-dealkilacji domperydonu, podczas gdy CYP3A4, CYP1A2 i CYP2E1 uczestniczą w aromatycznej hydroksylacji domperydonu.

Wydalanie
W moczu i z kałem wydalane jest odpowiednio 31% i 66% podanej doustnie dawki. Ilość leku

wydalonego w postaci niezmienionej jest mała (10% leku wydalonego z kałem i około 1% w moczu). Okres półtrwania w osoczu po podaniu pojedynczej doustnej dawki wynosi 7-9 godzin u zdrowych osób, ale jest wydłużony u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie ma dostępnych farmakokinetycznych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ domperydon jest głównie eliminowany poprzez metabolizm w wątrobie, należy zachować ostrożność podczas stosowania go u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 6 mg/100 ml, tj. > 0,6 mmol/l) okres półtrwania w fazie eliminacji domperydonu wydłużył się z 7,4 do 20,8 godzin, lecz stężenie leku w osoczu było mniejsze niż u zdrowych uczestników.

Biorąc pod uwagę, że przez nerki wydalana jest bardzo mała ilość tego leku w stanie niezmienionym, dostosowanie jednorazowej dawki u pacjentów z niewydolnością nerek nie wydaje się konieczne. W razie podawania wielokrotnego częstość podawania następnych dawek powinna być zmniejszona do jednej lub dwóch dawek na dobę w zależności od stopnia niewydolności. Również wielkość samej dawki powinna być zmniejszona. Takich pacjentów podczas długotrwałej terapii należy regularnie badać (patrz punkt 4.2 i 4.4.).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania elektrofizjologiczne *in vitro* i *in vivo* wskazują na ogólne, umiarkowane ryzyko wydłużania odcinka QT u ludzi po podaniu domperydonu. W badaniach *in vitro* na izolowanych komórkach transfekowanych HERG i na izolowanych włóknach mięśniowych świnki morskiej, wskaźniki ekspozycji osiągały zakres pomiędzy wartościami 5 i 30, oparte na wartościach IC50 hamujących przepływy przez kanały jonowe, w porównaniu do stężeń w osoczu wolnej substancji u ludzi, po podaniu maksymalnej dobowej dawki wynoszącej 20 mg (q.i.d.). Marginesy ekspozycji w celu przedłużenia czasu trwania potencjalnego działania u ludzi w badaniach *in vitro* na izolowanych tkankach serca były ponad 17 razy większe niż stężenia w osoczu wolnej substancji przy maksymalnej dawce dobowej 20 mg (q.i.d.). Jednakże marginesy bezpieczeństwa w badaniach *in vitro,* na proarytmicznych modelach (izolowane serce Langedorffa poddane perfuzji) i w modelach *in vivo* (pies, świnka morska, króliki uwrażliwione na wystąpienie *torsades de points*), były ponad 17 razy większe niż stężenia w osoczu wolnej substancji, po podaniu maksymalnej dobowej dawki (20 mg q.i.d.). W obecności hamowania metabolizmu przez CYP3A4 stężenia w osoczu wolnej substancji mogą wzrosnąć do 10 razy.
Po podaniu dużej, toksycznej dla samicy szczura dawki (ponad 40 razy większej od zalecanej dawki dla człowieka) obserwowano działania teratogenne. U myszy i królików nie obserwowano działania teratogennego.

Badania na zwierzętach dystrybucji znakowanego radioaktywnie leku wykazały znaczną dystrybucję do tkanek, ale małe stężenie w mózgu. Małe ilości leku przenikają barierę łożyskową u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka:
mannitol,
maltodekstryna,
kroskarmeloza sodowa,
celuloza mikrokrystaliczna,

acesulfam potasowy,
magnezu stearynian,
amonu glicyryzynian,

Środek zapachowy:
aromat miętowy, proszek nr SN 13627517 (olejek anyżu gwiaździstego, olejek goździkowy, olejek miętowy, olejek mięty pieprzowej, L-mentol, maltodekstryna, guma arabska, dwutlenek siarki).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w blistrach (PVC/PE/PVDC/Aluminium) umieszczonych w pudełku tekturowym.
30 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w blistrach (PVC/PE/PVDC/Aluminium) umieszczonych w pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pierre Fabre Medicament
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15213

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18/03/2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18/03/2009