

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Domperidon Actavis 10 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 12,72 mg domperidoonmaleaati, mis vastab 10 mg domperidoonile.  
INN. *Domperidonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 54,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett

Valge, ümmargune, kaksikkumer tablett kirjaga "DM10" ühel pool.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Iivelduse ja oksendamise sümptomaatiline leevendamine täiskasvanutel ja 12-aastastel ning vanematel noorukitel, kehakaaluga 35 kg või enam.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Domperidon Actavis't tuleb kasutada madalaimas efektiivses annuses võimalikult lühiajaliselt iivelduse ja oksendamise kontrollimiseks.

Soovitav on võtta Domperidon Actavis't enne sööki. Pärast sööki võtmine aeglustab mõnevõrra ravimi imendumist.

Patsiendid peaksid püüdma võtta iga annuse planeeritud ajal. Kui kavandatud annus jäi vahele, tuleb vahelejäänud annus ära jätta ja jätkata tavalise annustamisskeemi kohaselt. Annust ei tohi kahekordistada, et vahelejäänud annus tasa teha.

Tavaliselt ei tohi maksimaalne ravi kestus ületada ühte nädalat.

Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad, kehakaaluga 35 kg või enam)

Üks 10 mg tablett kuni kolm korda ööpäevas, maksimaalne ööpäevane annus 30 mg.

Maksakahjustus

Domperidon Actavis on vastunäidustatud mõõduka kuni raske maksakahjustuse korral (vt lõik 4.3). Kerge maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kuna domperidooni eritumise poolväärtusaeg pikeneb raske neerukahjustuse korral, tuleb sõltuvalt neerukahjustuse raskusest korduval manustamisel Domperidon Actavis'e annustamissagedust vähendada ühe või kahe korrani ööpäevas ja vajaduse korral annust vähendada.

#### Lapsed

Domperidooni efektiivsus noorematel kui 12-aastastel lastel ei ole kindlaks määratud (vt lõik 5.1).

Domperidooni efektiivsus 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kehakaaluga alla 35 kg ei ole kindlaks määratud.

### **4.3 Vastunäidustused**

Domperidoon on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Prolaktiini vabastav hüpofüüsi kasvajaga (prolaktinoom) patsientidel.
- Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).
- Patsientidel, kellel on teadaolev südame erutusjuhtivuse aeglustumine, eriti QTc, märkimisväärsed elektrolüütide tasakaalu häired või kaasuv südamehaigus, näiteks südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Koosmanustamisel QT aega pikendavate ravimitega, välja arvatud apomorfiin (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Koosmanustamisel tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (sõltumata nende toimest QT aja pikenemisele) (vt lõik 4.5).

Domperidon Actavis't ei tohi kasutada, kui seedetrakti motoorika stimuleerimine võib osutuda kahjulikuks: seedetrakti verejooks, mehhaaniline sulgus või perforatsioon.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Kasutamine imetamise ajal

Domperidooni rinnapiima erituv eeldatav kogus suurima soovitatud annuse kasutamisel on vähem kui 7 mikrogrammi ööpäevas. Ei ole teada, kas selline kogus on vastsündinule kahjulik.

Seetõttu ei soovitata Domperidon Actavis't kasutada imetavatel naistel.

#### Maksafunktsiooni häired

Kuna domperidoon metaboliseerub suurel määral maksas, ei tohi Domperidon Actavis't kasutada maksafunktsiooni häirete korral.

#### Neerufunktsiooni häired

##### *Neerupuudulikkus*

Raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini sisaldus vereseerumis > 6 mg/100 ml, s.o > 0,6 mmol/l) suurenes domperidooni eliminatsiooni poolväärtusaeg 7,4 tunnilt 20,8 tunnile, aga ravimi sisaldus plasmas oli madalam kui tervetel vabatahtlikel. Kuna väga väike muutumatu osa ravimist väljutatakse neerude kaudu, on vähe tõenäoline, et ühekordne annus vajab neerupuudulikkusega patsientide puhul kohandamist. Siiski tuleb korduva manustamise puhul vähendada annustamise sagedust ühele kuni kahele korrale päevas sõltuvalt neerukahjustuse raskusastmest ja vajalikuks võib osutada annuse vähendamine. Selliseid pika ravikuuriga patsiente tuleb regulaarselt jälgida.

##### *Neerukahjustus*

Domperidooni eritumise poolväärtusaeg pikeneb raske neerukahjustuse korral. Korduval manustamisel tuleb olenevalt neerukahjustuse raskusest Domperidon Actavis'e annustamissagedust vähendada ühe või kahe korrani ööpäevas. Vajaduse korral tuleb annust vähendada.

#### Kasutamine koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega

Samaaegset kasutamist koos suukaudse ketokonasooli, erütromütsiini või teiste tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega, mis põhjustavad QT-intervalli pikenemist, tuleks vältida (vt lõik 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed“).

#### Kasutamine koos levodopaga

Kuigi levodopa annuse kohandamist ei peeta vajalikuks, on domperidooni ja levodopa kooskasutamisel täheldatud plasmas levodopa kontsentratsiooni suurenemist (max 30...40%). Vt lõik 4.5.

#### Kardiovaskulaarsed häired

Domperidooni seostatakse elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemisega. Turuletulekujärgse järelevalve jooksul on väga harvadel juhtudel esinenud domperidooni kasutanud patsientidel QT aja pikenemist ja *torsade de pointes* 'i. Need juhtumid hõlmavad patsiente paljude riskitegurite, elektrolüütide häirete ja koosmanustatavate ravimitega, mis võisid olla häire teket soodustavateks teguriteks (vt lõik 4.8).

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et domperidoon oli seotud tõsiste vatsakeste rütmihäirete või südame äkksurma suurenenud riskiga (vt lõik 4.8). Suuremat riski täheldati patsientidel, kes on vanemad kui 60 aastat, kes saavad ööpäevaseid annuseid üle 30 mg ja patsientidel, kes võtavad samaaegselt ravimeid, mis pikendavad QT intervalli või CYP3A4 inhibiitoreid.

Domperidooni tuleb kasutada madalaimas efektiivses annuses.

Domperidoon on vastunäidustatud ventrikulaarsete rütmihäirete suurenenud tekkerisk tõttu patsientidele, kellel on teadaolev südame juhtehäire intervallide pikenemine, eriti QTc, olulised elektrolüütide häired (hüpokaleemia, hüperkaleemia, hüpomagneseemia) või bradükardia, või kaasuvana südamehaigused, näiteks südame paispuudulikkus (vt lõik 4.3.). Elektrolüütide häired (hüpokaleemia, hüperkaleemia, hüpomagneseemia) või bradükardia on teadaolevalt seisundid, mis suurendavad proarütmia tekkeriski.

Ravi domperidooniga tuleb lõpetada, kui tekivad südame rütmihäiretega seostatavad nähud või sümptomid ja patsiendid peavad nõu pidama oma arstiga.

Patsiendid peavad koheselt teatama kõigist südamega seotud sümptomitest.

#### Kasutamine koos apomorfiinga

Domperidooni kasutamine on vastunäidustatud koos QT-intervalli pikendavate ravimitega, sealhulgas apomorfiin, välja arvatud juhul, kui apomorfiiniga koosmanustamise kasu kaalub üles riskid, ja üksnes siis, kui apomorfiini ravimi omaduste kokkuvõttes toodud koosmanustamise soovituslikke ettevaatusabinõusid rangelt järgitakse. Lugege apomorfiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

#### Abiained

##### *Laktoos*

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasidetsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit võtta.

##### *Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Domperidooni peamine metaboolne rada on läbi ensüümi CYP3A4. *In vitro* andmete kohaselt võivad samaaegselt kasutatavad seda ensüümi märkimisväärselt inhibeerivad ravimid suurendada domperidooni plasmatasemeid.

Eraldi läbi viidud *in vivo* farmakokineetika/farmakodünaamika koostoime uuringud suukaudse ketokonasooliga või suukaudse erütromütsiiniga tervetel uuritavatel kinnitasid domperidooni CYP3A4 vahendatava esmase passaaži inhibeerumist nende ravimite toimetel.

Kombineerides suukaudset domperidooni 10 mg neli korda ööpäevas ja ketokonasooli 200 mg kaks korda ööpäevas, täheldati jälgimisperioodi jooksul QT-intervalli pikenemist 9,8 msek, individuaalsete kõikumistega vahemikus 1,2 msek kuni 17,5 msek. Kombineerides domperidooni 10 mg neli korda ööpäevas ja suukaudset erütromütsiini 500 mg kolm korda ööpäevas, täheldati jälgimisperioodi jooksul QT-intervalli pikenemist 9,9 msek, individuaalsete kõikumistega 1,6 msek kuni 14,3 msek. Nii domperidooni C<sub>max</sub> kui AUC suurenesid ligemale kolme võrra igas nimetatud koostoime uuringus. Neis uuringutes suukaudse monoterapia korral domperidooniga annuses 10 mg neli korda ööpäevas täheldati QT-intervalli pikenemist 1,6 msek (ketokonasooli uuringus) ning 2,5 msek (erütromütsiini uuringus), samas kui ketokonasooli monoterapia korral (200 mg kaks korda ööpäevas) ja erütromütsiini monoterapia korral (500 mg kolm korda ööpäevas) pikenes jälgimisperioodi jooksul QT-intervall vastavalt 3,8 msek ja 4,9 msek.

QT-intervalli pikenemise risk farmakodünaamiliste ja/või farmakokineetiliste koostoimete tõttu.

### **Järgmiste ainetega kooskasutamine on vastunäidustatud**

QTc-intervalli pikendavad ravimid:

- IA klassi antiarütmikumid (nt disopüramiid, hüdrokinidiin, kinidiin)
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, dofetiliid, dronedaroon, ibutiliid, sotalool)
- teatud antipsühhootikumid (näiteks haloperidool, pimosiid, sertindool)
- teatud antidepressandid (nt tsitalopraam, esitalopraam)
- teatud antibiootikumid (nt erütromütsiin, levofloksatsiin, moksifloksatsiin, spiramütsiin)
- teatud seenevastased ained (nt pentamidiin)
- teatud malaariavastased ained (eriti halofantriin, lumefantriin)
- teatud seedetrakti ravimid (nt tsisapriid, dolasetroon, prukalopriid)
- teatud antihistamiinid (nt mekvitasiin, misolastiin)
- teatud vähivastased ravimid (nt toremifeen, vandetaniib, vinkamiin)
- teatud teised ravimid (nt bepridiil, difemaniil, metadoon)  
(vt lõik 4.3)
- apomorfiin, välja arvatud juhul, kui koosmanustamise kasu kaalub üles riskid, ja üksnes siis, kui koosmanustamise soovituslikke ettevaatusabinõusid rangelt järgitakse. Lugege apomorfiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid (sõltumata nende toimest QT-intervalli pikenemisele), nt:

- proteaasi inhibiitorid
- süsteemsed seenevastased asoolid
- mõned makroliidid (erütromütsiin, klaritromütsiin ja telitromütsiin)  
(vt lõik 4.3).

### **Järgmiste ainetega kooskasutamine ei ole soovitatav**

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, nt diltiaseem, verapamiil ja mõned makroliidid (vt lõik 4.3).

### **Järgmiste ainetega kooskasutamisel on vaja olla ettevaatlik**

Ettevaatlik peab olema bradükardia ja hüpokaleemia teket põhjustavate ravimite ning järgnevate QT-intervalli pikenemisega seotud makroliidide kasutamisel: asitromütsiin ja roksitromütsiin (klaritromütsiin kui tugev CYP3A4 inhibiitor on vastunäidustatud).

Levodopa samaaegsel kasutamisel suureneb plasmas levodopa kontsentratsioon (max 30...40%). Vt lõik 4.4.

Ülalnimetatud ainete loetelus on esindatud tüüpilised näited ja see ei ole lõplik.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Turuletulekujärgsed andmed domperidooni kasutamise kohta rasedatel naistel on piiratud. Uuringud rottidel on näidanud reproduktsioonitoksilisust suurte, emale toksiliste annuste korral.

### Imetamine

Imetavatel rottidel imendus ravim piima (peamiselt metaboliitidena: kontsentratsiooni maksimumid vastavalt 40 ja 800 ng/ml pärast 2,5 mg/kg suukaudset ja intravenooset manustamist).

Domperidoon eritub rinnapiima ja rinnapiimatoidul olevad imikud saavad vähem kui 0,1% ema kehakaalu korrigeeritud annusest. Kõrvaltoimete avaldumist, eelkõige toimet südamele ei saa välistada pärast rinnapiima saamist. Otsus lõpetada imetamine või lõpetada/vältida ravi domperidooniga tuleb teha arvestades rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ja ravist saadavat kasulikkust emale. Ettevaatlik tuleb olla, kui rinnapiimatoidul oleval imikul on QTc-intervalli pikenemise riskitegurid.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Domperidon Actavis ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on toodud esinemissageduse alusel alljärgnevalt, kasutades järgmist liigitust: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ), sh erandjuhud, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

### *Immuunsüsteemi häired*

Väga harv: allergilised reaktsioonid, sh anafülaksia, anafülaktiline šokk, anafülaktilised reaktsioonid, urtikaaria ja angioödeem.

### *Endokriinsüsteemi häired*

Harv: suurenenud prolaktiini tase.

### *Psühhiaatrilised häired*

Väga harv: agiteeritus, närvilisus.

### *Närvisüsteemi häired*

Väga harv: ekstrapüramidaalsed kõrvaltoimed, krampid, unisus, peavalu, rahutute jalgade sündroom\*.  
\*rahutute jalgade sündroomi ägenemine Parkinsoni tõvega patsientidel

### *Südame häired*

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): QT-intervalli pikenemine, ventrikulaarne arütmia, *Torsade de Pointes*, südame äkksurm (vt lõik 4.4).

### *Seedetrakti häired*

Harv: seedehäired, sh väga harva lühiajaline soolekramp.  
Väga harv: diarröa.

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga harv: urtikaaria, pruuritus, lööve.

### *Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired*

Harv: galaktorröa, günekomastia, amenorröa.

## *Uuringud*

Väga harv: kõrvalekalded maksafunktsiooni testides.

Kuna hüpofüüs on väljaspool hematoentsefaalbarjääri, võib domperidoon põhjustada prolaktiini taseme tõusu. Väga harvadel juhtudel võib hüperprolaktineemia viia neuro-endokrinoloogiliste kõrvaltoimete niagu nt galaktorröa, günekomastia ja amenorröa.

Ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid on esinenud väga harva vastündinutel ja imikutel ning erandjuhul ka täiskasvanutel. Need kõrvaltoimed taanduvad iseenesest ja täielikult niipea, kui ravi on peatatud.

Muid kesknärvisüsteemiga seotud mõjusid, nagu krambid, agiteeritus ja unisus on kirjeldatud harva ja peamiselt imikutel ja lastel.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### *Sümptomid*

Üleannustamist on esinenud peamiselt imikutel ja lastel. Üleannustamise sümptomid võivad olla agiteeritus, muutunud teadvus, krambid, meeltesegadus, unisus ja ekstrapüramidaalsed reaktsioonid.

### *Ravi*

Domperidoonile pole spetsiifilist vastumürki, aga üleannustamise korral võib osutada kasulikuks nii maoloputus kui ka aktiivsöe manustamine. Soovitavad on hoolikas meditsiiniline järelvalve ja toetav ravi. Kolinoblokaatorid ja Parkinsoni tõve vastased ravimid võivad olla abiks ekstrapüramidaalsete reaktsioonide kontrollimiseks.

Üleannustamise korral tuleb alustada koheselt standartse sümptomaatilise raviga. Võimaliku QT-intervalli pikenemise tõttu peab toimuma EKG jälgimine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: soole motoorikat kiirendavad ained,  
ATC kood: A03FA03.

### Toimemehhanism

Domperidoon on antiemeetilise toimega dopamiini antagonist. Domperidoon ei läbi hästi hematoentsefaalbarjääri. Domperidooni kasutajatel, eriti täiskasvanutel, on ekstrapüramidaalsümptomite teke harv, kuid domperidoon soodustab prolaktiini vabanemist hüpofüüsist (ajuripatsist). Selle antiemeetilise toime on seletatav kombineeritud toimega: perifeerne toime (gastrokineetiline) ja dopamiiniretseptorite antagonism trigger-tsoonis asuvates kemoretseptorites, mis asuvad hematoentsefaalbarjäärast väljaspool - *area postrema*'s. Loomkatsed, koos ajus leitud väikese kontsentratsiooniga, viitavad domperidooni toimele peamiselt perifeersete dopamiini retseptorite kaudu.

### Farmakodünaamilised toimed

Inimestel läbiviidud uuringud on näidanud, et domperidoon suurendab söögitoru alaosa rõhku, soodustab gastrooduenaalset motiilsust ja kiirendab mao tühjenemist. Toime mao sekretsioonile puudub.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ICH-E14 juhiste kohaselt viidi läbi põhjalik QT uuring. Platseebot, aktiivset võrdlusravimit ja positiivset kontrolli sisaldav uuring viidi läbi tervete isikutega, kellele manustati kuni 80 mg domperidooni ööpäevas 10 mg või 20 mg annustena 4 korda ööpäevas. Selles uuringus leiti QTc-intervallide maksimaalne erinevus domperidooni ja platseebo vähimruutude keskmiste vahel 3,4 ms algväärtuse juures 4. päeval 20 mg domperidooni 4 korda ööpäevas manustamisel. Kahepoolne 90% usaldusvahemik (1,0...5,9 ms) ei ületa 10 ms. Uuringus ei täheldatud kliiniliselt olulist toimet QTc-intervallile kuni 80 mg domperidooni manustamisel ööpäevas (st rohkem kui kaks korda maksimaalsest soovitatavast annusest suuremas annuses).

Ometi on kahes eelmises ravimite koostoime uuringus näidatud domperidooni manustamisel monoterapiana (10 mg 4 korda ööpäevas) QTc-intervalli pikenemist. Suurim keskmine QTcF-intervalli erinevus domperidooni- ja platseeborühma vahel oli vastavalt 5,4 ms (usaldusvahemik 95%: -1,7... 12,4) ja 7,5 ms (usaldusvahemik 95%: 0,6...14,4).

#### Kliiniline uuring imikutel ning 12-aastastel ja noorematel lastel

Domperidooni ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks viidi läbi mitmekeskuseline, topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrollitud, paralleelrühmaga perspektiivne uuring 292 ägeda gastroenteriidiga lapsel vanuses 6 kuud kuni 12 aastat (mediaanvanus 7 aastat). Lisaks suukaudsele rehidratsioonravile (*oral rehydration treatment*, ORT) said randomiseeritud isikud domperidooni suukaudset suspensiooni koguses 0,25 mg/kg (maksimaalselt kuni 30 mg domperidooni ööpäevas) või platseebot 3 korda ööpäevas kuni 7 päeva. See uuring ei saavutanud oma peamist eesmärki, milleks oli näidata, et domperidooni suspensioon pluss ORT on 48 tunni jooksul pärast esimest manustamist oksendamise episoodide vähendamisel efektiivsem kui platseebo pluss ORT (vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Domperidoon imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, plasma kontsentratsiooni maksimum tekib ligikaudu 1 tunni pärast. Domperidooni  $C_{max}$  ja AUC väärtused suurenesid 10...20 mg annuste vahemikus proportsionaalselt. Domperidooni korduva manustamise korral neli korda ööpäevas (iga 5 tunni järel) 4 päeva jooksul täheldati domperidooni AUC 2...3-kordset akumulereerumist.

Kuigi domperidooni biosaadavus tervetel isikutel suureneb, kui ravimit võtta pärast sööki, peaksid mao-soole kaebustega patsiendid domperidooni võtma 15...30 minutit enne sööki. Vähenenud maohappesus mõjutab domperidooni imendumist. Suukaudne biosaadavus väheneb tsimetidiini ja naatriumbikarbonaadi eelneval koosmanustamisel. Kui suukaudset ravimit võetakse pärast sööki, lükkub maksimaalse imendumise aeg pisut edasi ja AUC mõnevõrra suureneb.

#### Jaotumine

Suukaudselt manustatav domperidoon ei kumuleeru ega soodusta iseenda metabolismi; plasma kontsentratsiooni maksimum pärast 90 minutit 21 ng/ml pärast kahepäevast suukaudset manustamist annuses 30 mg ööpäevas on enamvähem sama kui pärast esimest annust tekkiv 18 ng/ml. Domperidoon seondub 91...93% ulatuses plasmavalkudega. Isotoopmärgistatud ravimiga teostatud jaotumise uuringud loomadel on näidanud ulatuslikku jaotumist kudedesse, kuid samas madalat kontsentratsiooni ajukoes. Väikesed kogused ravimit läbivad rottidel platsentaarbarjääri.

#### Biotransformatsioon

Domperidoon allub kiirele ja ulatuslikule metabolismile maksas hüdroksüleerumise ja N-dealküleerumise kaudu. *In vitro* läbi viidud metabolismi katsed diagnostiliste inhibiitoritega viitavad asjaolule, et CYP3A4 – suurim tsütokroom P450 vorm, on kaasatud domperidooni N-

dealküleerumisse, kusjuures CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2E1 on seotud domperidooni aromaatses hüdrosüleerumisega.

#### Eritumine

Suukaudsest annusest eritub vastavalt 31% uriiniga ja 66% roojaga. Muutumatu kujul erituva ravimi osahulk on väike (10% roojaga ja ligikaudu 1% uriiniga eritumisest). Plasma poolväärtusaeg pärast ühekordset suukaudset annust on tervetel isikutel 7...9 tundi, kuid raske neerupuudulikkusega patsientidel on see pikenenud.

#### Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega (Pugh' skoor 7...9, Child-Pugh' hinnang B) patsientidel olid domperidooni AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 2,9 ning 1,5 korda suuremad kui tervetel isikutel.

Sidumata fraktsioon suureneb 25% võrra ja plasma poolväärtusaeg pikeneb 15...23 tunnini. Kerge maksakahjustusega isikutel on mõnevõrra väiksem süsteemne ekspositsioon võrrelduna tervete isikutega, põhinedes  $C_{max}$ -il ja AUC-l, kusjuures valkude sidumisvõime või plasma poolväärtusaeg ei ole muutunud. Raske maksakahjustusega isikuid ei ole uuritud. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel on domperidoon vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Neerukahjustus

Raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) on domperidooni poolväärtusaeg pikenenud 7,4 tunnilt 20,8 tunnini, kuid ravimi plasmataase oli väiksem kui tervetel vabatahtlikel.

Kuna väga väike osa muutumatu kujul ravimist (ligikaudu 1%) eritub neerude kaudu, on üsna ebatõenäoline et neerupuudulikkusega patsientidel peaks ühekordselt manustatavat annust muutma.

Kuid korduvmanustamisel peab manustamissagedust vähendama 1 kuni 2 korrani ööpäevas, sõltuvalt neerukahjustuse raskusest ning vähendama ka annust.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Elektrofüsioloogilised uuringud *in vitro* ja *in vivo* viitavad domperidooni üldisele mõõdukale QT-intervalli pikendamise riskile inimesel. *In vitro* katsetes isoleeritud rakkudel transfektsioonitud HERG-ga ja merisea isoleeritud müotsüütidega, olid suhted vahemikus 26...47, võrreldes vaba plasmakontsentratsiooniga inimesel pärast maksimaalse ööpäevase annuse 10 mg (3 korda ööpäevas) manustamist, põhinedes IC<sub>50</sub> väärtustel, mis inhibeerisid praeguste arusaamade järgi IKr ionikanaleid. Aktsioonipotentsiaali kestvuse pikendamise määrad *in vitro* eksperimentides isoleeritud südamekoega ületasid 45-kordselt inimese plasmakontsentratsiooni maksimaalse ööpäevase doosi (10 mg 3 korda ööpäevas) korral. Ohutuse piirid ületasid *in vitro* pro-arütmilistes mudelites (*isolated langendorff perfused heart*) plasma vaba fraktsiooni enam kui 9...45-kordselt maksimaalse ööpäevase annuse (10 mg 3 korda ööpäevas) manustamise korral inimesele.

*In vivo* mudelites koerte QTc pikendamisele mitte mõju avaldav tase ja rütmihäirete teke sensibiliseeritud *torsade de pointes*'i küülikumudelil ületas vaba plasmakontsentratsioon inimestel maksimaalse ööpäevase annuse (10 mg manustatuna 3 korda ööpäevas) korral vastavalt enam kui 22- ja 435-kordselt. Anesteseeritud merisea mudelil ei leitud pärast aeglast veenisist infusiooni plasmakontsentratsiooni juures 45,4 ng/ml, mis on 3 korda suurem plasmasisaldusest inimestel maksimumannuse korral (10 mg manustatakse 3 korda ööpäevas), mingit mõju QTc intervallile. Viimati mainitud uuringu tähtsus inimestele pärast suukaudselt manustatud domperidooni on teadmata.

Metabolismi inhibeerimise korral läbi CYP3A4 võib domperidooni vaba kontsentratsioon plasmas suurenda kuni 3 korda.



Suurtes, emasloomale toksilistes annustes (enam kui 40-korda suurem annus inimesel soovitatust) täheldati rottidel teratogeenset toimet. Hiirtel ja küülikutel teratogeensust ei täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Maisitärklis  
Povidoon K 30 (E1201)  
Naatriumlaaurüülsulfaat  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)  
Magneesiumstearaat (E470B)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10 tabletiga läbipaistvad PVC/Al blistrid.  
Pakendi suurused: 10, 20, 30, 50 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf.,  
Reykjavíkurvegi 76-78,  
220 Hafnarfjörður,  
Island

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

523706

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.10.2006  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.10.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2020