

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOTILIUM 1 mg/ml oral süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde : Bir ml oral solüsyon, etken madde olarak 1 mg domperidon içerir.

Yardımcı maddeler :

Sorbitol	350.00 µl
Metil parahidroksibenzoat	1.80 mg
Propil parahidroksibenzoat	0.20 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MOTILIUM aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

- Epigastrik bölgede dolgunluk, erken doygunluk hissi, abdominal şişkinlik, üst abdominal bölgede ağrı, geğirme, gaz şişkinliği, flatulans, bulantı-kusma, mide yanması (mide içeriğinin ağza geri gelmesi ile birlikte ya da tek başına) gibi mide boşalmasında gecikme, gastroözofajiyal reflü ve özofajit bulgularıyla birlikte bulunan dispeptik semptom kompleksi.
- Fonksiyonel, organik, enfeksiyöz, diyetten ya da radyoterapi ve ilaç tedavilerinden ileri gelen bulantı ve kusmalar.
- Parkinson hastalığında da kullanılan dopamin agonistlerinden (L-dopa ve bromokriptin gibi) ileri gelen bulantı ve kusmalar.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler ve adolesanlar (12 yaşından büyük, 35 kg veya üzeri)

Günlük maksimum doz 80 ml olacak şekilde, günde üç veya dört kez 10-20 ml (ml'sinde 1mg domperidon içeren oral süspansiyon).

Tedavi süresine semptomların durumuna göre, tedavi eden doktor karar verecektir.

Uygulama şekli

Oral MOTILIUM' un yemeklerden önce alınması önerilmektedir. Yemeklerden sonra alındığında, ilacın emilimi bir miktar gecikmektedir.

Ölçekli pipetin kullanımı için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği: Böbrek ya da karaciğer yetmezliği durumlarında dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon: Günlük maksimum doz 2.4 mg/kg olacak şekilde (günde 80 mg'ı geçmeyecek şekilde), günde üç veya dört kez 0.25 – 0.5 mg/kg.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3 Kontrendikasyonlar

MOTILIUM aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Domperidon veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma).
- Oral ketokonazol, eritromisin ya da QTc aralığını uzatan flukonazol, vorikonazol, klaritromisin, amiodaron ve telitromisin gibi diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımı (4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri bölümüne bakınız).

MOTILIUM, gastrointestinal kanama, mekanik obstrüksiyon veya perforasyon gibi gastrik motilite artışının tehlikeli olabileceği durumlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antasit ve antisekretuarlar ilaçlar MOTILIUM ile birlikte kullanıldığında, yemeklerden önce değil sonra alınmalıdır; bu ilaçlar MOTILIUM süspansiyon ve tablet ile aynı anda alınmamalıdır.

Kullanım tedbirleri

MOTILIUM Oral süspansiyon sorbitol içerdiğinden nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Oral süspansiyon, metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoat içermektedir. Parahidroksibenzoatlar alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş tipte) sebebiyet verebilir.

Laktasyon sırasında kullanım

Önerilen en yüksek doz rejiminde anne sütüne geçen domperidonun toplam miktarının günde 7 µg'dan az olduğu sanılmaktadır. Bu miktarın yenidoğan için zararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle MOTILIUM almakta olan annelerin çocuklarını emzirmesi önerilmemektedir.

Bebeklerde kullanımı

Nörolojik yan etkiler nadirdir. (4.8 İstenmeyen etkilere bakınız). Yaşamın ilk aylarında metabolik fonksiyonlar ve kan-beyin bariyeri henüz tam gelişmediği için küçük çocuklarda nörolojik yan etki riski daha yüksektir. Bu nedenle, yenidoğanlar, bebekler, yeni yürümeye başlayanlar ve küçük çocuklarda dozun uygun şekilde belirlenmesi ve sıkı takip edilmesi önerilmektedir. Doz aşımı çocuklarda nörolojik yan etkilere neden olabilir, ancak diğer nedenler de göz önüne alınmalıdır.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanımı

Domperidon büyük oranda karaciğerde metabolize olduğundan, karaciğer bozukluğu olan hastalarda, MOTILIUM kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı

Ciddi böbrek yetmezliği olan (serum kreatinin değeri > 6 mg / 100 ml, > 0.6 m mol/l) hastalarda, domperidonun eliminasyon yarılanma ömrü 7.4 saatten 20.8 saate uzar, ancak plazma düzeyleri sağlıklı bireylerde olduğundan düşüktür. İlacın çok küçük bir bölümü değişmeden idrar ile atıldığından ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda tek bir uygulamanın dozunun değiştirilmesi gerekli değildir. Ancak tekrarlı uygulamalarda, böbrek yetmezliğinin ciddiyetine bağlı olarak, doz azaltılması gerekebilir. Bu durumda doz günde bir yada iki keze indirilmelidir. Genel olarak uzun süreli tedavilerde hasta düzenli olarak değerlendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte uygulandığında antikolinergik ilaçlar, MOTILIUM' un anti-dispeptik etkisini antagonize edebilir.

Antasit ve anti-sekretuar ilaçlar, oral biyoyararlanımı azalttığından, MOTILIUM tablet ve süspansiyon ile aynı anda alınmamalıdır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız).

Domperidonun ana metabolik yolu CYP3A4'tür. *In vitro* ve insan çalışmalarından elde edilen veriler bu enzimi önemli ölçüde inhibe eden ilaçların eşzamanlı kullanımının domperidon plazma düzeylerinin artmasına neden olabileceğini göstermiştir. Güçlü CYP3A4 inhibitör örnekleri arasında:

- Flukonazol*, itrakonazol, ketokonazol* ve vorikonazol* gibi azol antifungaller,
- Klaritromisin* ve eritromisin* gibi makrolid antibiyotikler,
- Amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ve sakonavir gibi HIV proteaz inhibitörleri,
- Diltiazem ve verapamil gibi kalsiyum antagonistleri,
- Amiodaron*,
- Aprepitant,
- Nefazodon ,
- Telitromisin* yer almaktadır.

(*QTc aralığını da uzatır. Bkz. 4.3, Kontrendikasyonlar)

Sağlıklı kişilerde oral ketokonazol veya oral eritromisinle ayrı ayrı yapılan farmakokinetik/farmakodinamik etkileşim çalışmalarında bu ilaçların, domperidonun CYP3A4 aracılığı ile ilk geçiş metabolizmasında belirgin bir inhibisyon oluşturduğu doğrulanmıştır.

Günde dört kez domperidon 10 mg ve günde iki kez ketokonazol 200 mg kombinasyonu ile, ve farklı zaman noktalarında 1.2-17.5 milisaniye arasında değişen gözlem dönemi süresince QTc'nin ortalama 9.8 milisaniye uzadığı görülmüştür. Günde dört kez domperidon 10 mg ve günde üç kez eritromisin 500 mg kombinasyonu ile, farklı zaman noktalarında 1.6-14.3

milisaniye arasında değişen gözlem dönemi süresince QTc'nin ortalama 9.9 milisaniye uzadığı görülmüştür. Domperidonun kararlı durum Cmax ve AUC değerleri bu etkileşim çalışmalarında yaklaşık üç kat artmıştır (Bakınız 4.3 Kontrendikasyonlar).

Domperidonun artan plazma konsantrasyonlarının QTc üzerinde gözlenen etkiye ne ölçüde katkıda bulunduğu bilinmemektedir.

Bu çalışmalarda günde dört kez domperidon 10 mg monoterapisi QTc'de ortalama 1,6 milisaniye (ketokonazol çalışması) ve 2.5 milisaniye'lik (eritromisin çalışması) bir artışla sonuçlanmıştır. Bu arada ketokonazol monoterapisi (günde iki kez 200 mg) ve eritromisin monoterapisi (günde üç kez 500 mg) ise gözlem döneminde QTc'de sırasıyla ortalama 3.8 ve 4.9 milisaniye artışla sonuçlanmıştır.

Sağlıklı kişilerde yürütölen başka bir çok dozlu çalışmada, günde dört kez domperidon 40 mg monoterapisiyle, kararlı durumda QTc'de önemli bir artış kaydedilmemiştir (toplam 160 mg'lık günlük doz, maksimum günlük dozun iki katıdır). Bu çalışmalardaki domperidon plazma konsantrasyonları, etkileşim çalışmalarının kombinasyon kollarındaki plazma domperidon konsantrasyonlarıyla en azından benzer düzeydedir.

Teorik olarak MOTILIUM, gastro-kinetik etkileri nedeniyle, birlikte oral yolla uygulanan ilaçların, özellikle kontrollü salınan ya da enterik kaplı formüllerin emilimini etkileyebilir. Ancak digoksin ya da parasetamol uygulanan ve sabit kan düzeylerine erişilmiş bireylerde, birlikte domperidon kullanımı, bu ilaçların kan düzeylerini etkilemez.

MOTILIUM ayrıca;

- nöroleptiklerin etkilerini arttırmaz,
- dopamin agonistlerinin (bromokriptin, L-dopa) merkezi etkilerini inhibe etmeden, sindirim sorunları, bulantı, kusma gibi istenmeyen periferik etkilerini baskılar.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MOTILIUM'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerine yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkn. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

MOTILIUM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda pazarlama sonrası domperidon kullanımına ilişkin sınırlı sayıda veri mevcuttur. İnsanlar açısından potansiyel riski bilinmemektedir. Bu nedenle MOTILIUM gebelik sırasında ancak beklenen terapötik yararın doğrulanabileceği durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren sıçanlarda ilaç anne sütüne geçmektedir (çoğunluğu metabolitler şeklinde: 2.5 mg/kg oral yolla ve intravenöz uygulandığında elde edilen en yüksek konsantrasyonlar sırasıyla, 40 ng/ml ve 800 ng/ml). Emziren kadınlarda domperidonun anne sütündeki konsantrasyonu plazma konsantrasyonlarının %10 – 50'sine karşılık gelmekte ve 10 ng/ml'yi geçmesi beklenmemektedir. Önerilen en yüksek doz rejiminde anne sütüne geçen domperidonun toplam miktarının günde 7 µg'dan az olması beklenmektedir. Bu konsantrasyonun yeni doğana zararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu yüzden, MOTILIUM kullanan annelerin emzirmeleri önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarla yapılan bir çalışma, anne tarafından alınan yüksek toksik dozda, reproduktif toksisite olduğunu göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MOTILIUM'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi ya hiç yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonu sıklıkları aşağıdaki kriterlere göre derecelendirilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: anaflaktik şok dahil anaflaktik reaksiyonlar, anjiyonötik ödem, alerjik reaksiyon

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Prolaktin düzeylerinde artış

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek : Ajitasyon, sinirlilik hali

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Ekstrapiramidal yan etkiler, konvülsiyon, somnolans, başağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Gastrointestinal bozukluklar, çok seyrek görülen geçici barsak krampları dahil

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Çok seyrek: Ürtiker, kaşıntı, deri döküntüsü

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Galaktore, jinekomasti, amenore

Araştırmalar

Çok seyrek : Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Hipofiz kan beyin bariyerinin dışında olduğundan, domperidon prolaktin düzeylerinde artışa neden olabilir. Nadir olgularda bu hiperprolaktinemi galaktore, jinekomasti ve amenore gibi nöro-endokrinolojik yan etkilere neden olabilir.

Ekstrapiramidal olaylar yenidoğanlar ve bebeklerde çok nadir, erişkinlerde olağan dışıdır. Tedavi kesilince bu yan etkiler kendiliğinden ve tamamen düzelir.

Diğer merkezi sinir sistemine bağlı konvülsiyon, ajitasyon ve somnolans çok seyrek olarak genellikle yeni doğmuş bebeklerde ve çocuklarda bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Doz aşımı genellikle yeni doğmuş bebeklerde ve çocuklarda bildirilmiştir. Doz aşımı semptomları olarak ajitasyon, değişen bilinç, konvülsiyon, dezoryantasyon, somnolans ve ekstrapiramidal reaksiyonlar görülebilir.

Tedavi

Domperidonun spesifik antidotu yoktur, ancak doz aşımı durumunda gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması yararlı olabilir. Hastanın yakın tıbbi gözetim altında tutulması ve destekleyici tedavi önerilmektedir. Antikolinergikler veya anti-parkinson ilaçlar ekstrapiramidal reaksiyonların kontrol edilmesinde yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Propulsifler

ATC kodu : A03FA03

Domperidon, anti-emetik özelliklere sahip bir dopamin antagonistidir. Domperidon, kan beyin engelini kolaylıkla geçemez. Domperidon kullananlarda, özellikle erişkinlerde, ekstrapiramidal yan etkiler çok nadir görülür, fakat domperidon hipofiz bezinden prolaktin salımını artırır. Anti-emetik etkisi, periferdeki (gastrokinetik) etkilerine ve kan-beyin engelini dışında, area postrema'da yer alan kemoreseptör triger zondaki dopamin reseptörlerini antagonize etmesine bağlıdır. Hayvan çalışmaları, beyin dokusunda elde edilen düşük konsantrasyonlar ile birlikte, domperidonun özellikle dopamin reseptörleri üzerinde periferik etkili olduğunu göstermektedir.

İnsanlarda yapılan çalışmalar oral domperidonun alt özofagus basıncını yükselterek antroduodenal motiliteyi iyileştirdiğini ve gastrik boşaltımı hızlandırdığını göstermiştir. Mide sekresyonlarına etkisi yoktur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Domperidon, aç karına oral yolla alındığında, hızla emilerek, 30 ile 60 dakika arasında plazmada en yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Oral yolla alınan domperidonun mutlak biyoyararlanımının düşük olması (yaklaşık %15), barsak duvarı ve karaciğerdeki yoğun ilk geçiş metabolizmasına bağlıdır. Normal bireylerde yemeklerden sonra alındığında domperidonun biyoyararlanımı artmakla birlikte, gastro-intestinal yakınmaları olanlar, domperidonu yemeklerden 15-30 dakika önce almalıdır. Mide asidinin azalması domperidonun emilimini bozar. Önceden alınan simetidin ya da bikarbonat oral biyoyararlanımı azaltır. Yemeklerden sonra oral yolla alındığında, doruk plazma seviyesine ulaşma süresi hafifçe uzar ve eğri altında kalan alan (AUC) hafifçe artar.

Dağılım:

Oral yolla alınan domperidon birikmez ve kendi metabolizmasını arttırmaz; ilk uygulamadan sonra elde edilen en yüksek plazma düzeyi olan 18 ng/ml ile, iki hafta süre ile günde 30 mg uygulama sonrası, 90 dakika sonra elde edilen en yüksek plazma düzeyi, 21 ng/ml, yaklaşık olarak aynıdır. Domperidon %91-93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Radyoaktif işaretli ilaç ile hayvanlarla yapılan çalışmalarda, dokulara büyük oranda dağıldığı, ancak beyin dokusunda düşük konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda, plasentaya az miktarda geçer.

Biyotransformasyon:

Domperidon karaciğerde hidroksilasyon ve N-dealkilasyon ile hızla ve büyük oranda metabolize olur. Diyagnostik inhibitörlerle yapılan in vitro metabolizma testleri CYP3A4'ün domperidonun N-dealkilasyonunda yer alan en önemli P-450 sitokrom formu olduğunu, ayrıca CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2E1'in de domperidonun aromatik hidroksilasyonunda yer aldığını göstermiştir.

Eliminasyon:

Oral yolla alındığında idrar ile %31, feçes ile %66 oranında atılır. Değişmeden atılan ilaç oranı küçüktür (feçes ile atılanın %10'u, idrar ile atılanın yaklaşık %1'i). Sağlıklı bireylerde

oral yolla tek doz alındığında, plazma yarılanma ömrü 7-9 saattir, ancak ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda bu süre uzar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömrü uzamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Domperidon karaciğerde yüksek oranda metabolize olduğundan, karaciğer bozukluğu olan hastalarda MOTILIUM kullanırken dikkatli olunmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Anne tarafından alınan yüksek toksik dozda (insanlar için önerilen dozun 40 katından fazla), sıçanlarda teratojenik etkiler görülmüştür. Farelerde ve tavşanlarda hiçbir teratojenite gözlenmemiştir.

In vitro ve *in vivo* elektrofizyolojik çalışmalar yüksek konsantrasyonlarda domperidonun QTc aralığını uzatabileceğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz

Sodyum karboksimetil selüloz

Sorbitol solüsyonu %70 (a/a) kristalleşmeyen solüsyon

Metil parahidroksibenzoat

Polisorbat 20

Propil parahidroksibenzoat

Sodyum sakarin

Sodyum hidroksit

Saf su.

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

15-30⁰ C arasında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

MOTILIUM süspansiyon şu malzeme kullanılarak ambalajlanmaktadır:

- 5 ml'lik pipetiyle beraber PP, çocuklardan koruma amaçlı vidalı kapaklı 200 ml'lik bal rengi amber cam şişelerde.

Şişeler: 200 ml, bal rengi amber şişe, Ph.Eur. tür III

Vidalı kapak: İçi ve dışı PP, çocuklardan koruma amaçlı.

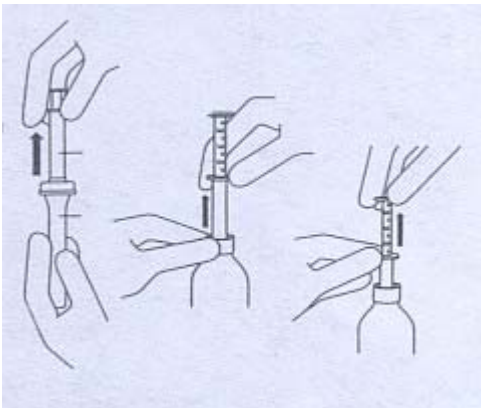
Pipet: 5 ml, şunlardan oluşur:

- Vidalı kapak: HDPE, beyaz
- Başlık: LDPE, saydam
- Piston kolu: Polistiren, beyaz
- Gövde: HDPE, beyaz
- Piston: LDPE, saydam

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler 'Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri' ne uygun olarak imha edilmelidir.

Çocuklar için kg ölçekli pipetin kullanışı:



Kullanmadan önce şişeyi çalkalayınız.

Şişe, çocuk korumalı bir kapak ile gelir ve şu şekilde açılmalıdır:

- Plastik kapağı aşağıya doğru bastırarak saatin aksi yönünde çeviriniz ve açınız.

Pipeti kullanmak için yapılması gerekenler:

- Pipeti, şişenin içine daldırınız.
- Alt taraftaki halkayı sabit tutarak, üst pipet halkasını yukarı doğru çekmek suretiyle istenen dozaja (veya çocuk için ağırlığına) göre ayarlayınız.
- Alt taraftaki halkayı tutarak, tüm pipeti şişeden çıkarınız.
- Pipeti boşaltınız.
- Şişeyi kapayınız.
- Pipeti su ile temizleyiniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13

34810 Kavacık – Beykoz / İSTANBUL

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

190 / 56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 19.03.1999

Son yenileme tarihi: 13.10.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

09.11.2010