

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DOMOTIL 10 mg comprimate orodispersabile

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil conține domperidonă 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat orodispersabil conține dioxid de sulf 0,00002 mg și sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil

Comprimate orodispersabile, rotunde, de culoare albă, cu aroma de lămâie, cu un diametru de 5 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

Se recomandă ca acest medicament să se administreze înainte de mese. Dacă este administrat după mese, absorbția medicamentului este întârziată într-o anumită măsură.

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)*

Doza recomandată este de un comprimat orodispersabil de 10 mg de cel mult trei ori pe zi.

Doza maximă nu trebuie să depășească 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. La acești pacienți, sunt recomandate alte forme farmaceutice.

Grupe speciale de pacienți

*Pacienți cu vârsta > 60 ani*

Pacienții cu vârsta mai mare de 60 de ani trebuie să consulte un profesionist din domeniul sănătății înainte de a lua Domotil.

*Insuficiență hepatică*

DOMOTIL 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 DOMOTIL trebuie redus la una sau două pe zi, în funcție de severitatea insuficienței și poate fi necesară reducerea dozei. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați periodic (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Comprimatul orodispersabil se dizolvă rapid în gură cu ajutorul salivei și poate fi luat cu sau fără apă. Dacă este luat fără apă, comprimatul trebuie pus pe limbă și dizolvat în gură înainte de înghițire. După înghițire se poate bea un pahar cu apă.

### **4.3 Contraindicații**

Acest medicament este contraindicat în următoarele situații:

- hipersensibilitate la domperidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- tumoră hipofizară secretantă de prolactină (prolactinom);
- atunci când stimularea motilității gastrice poate fi nocivă, de exemplu, la pacienți cu hemoragie gastro-intestinală, obstrucții mecanice sau perforație;
- 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 insuficiența cardiacă congestivă (vezi pct. 4.4);
- administrare concomitentă cu medicamentele care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5), cu excepția apomorfinei;
- administrare concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (indiferent de efectele de prelungire QT ale acestora) (vezi pct. 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Efecte cardiovasculare

Domperidona a fost 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 raportări se refereau la pacienți cu factori de risc intricati, anomalii electrolitice și tratamente concomitente, care este posibil să fi fost factori contributivi (vezi pct. 4.5 și 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 cu vârsta mai mare de 60 de ani, la pacienții care au luat doze mai mari de 30 mg și la pacienții care au luat concomitent medicamente pentru prelungirea intervalului QT sau inhibitori ai CYP3A4.

Pacienții cu vârsta mai mare de 60 de ani trebuie să consulte un profesionist în domeniul sănătății înainte de a lua Domotil.

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

Domperidona este contraindicată în cazul pacienților cu prelungire existentă cunoscută a intervalelor 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 imediat medicul.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat orice simptome cardiace.

##### Utilizarea concomitentă de apomorfina

Este contraindicată administrarea concomitentă a domperidonei cu medicamente care prelungesc intervalul QT, inclusiv apomorfina, cu excepția cazului în care, beneficiul administrării concomitente cu apomorfina depășește riscurile și doar dacă sunt strict îndeplinite precauțiile necesare pentru administrarea concomitentă prezente în rezumatul caracteristicilor produsului pentru apomorfina. Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru apomorfina.

##### Insuficiență renală

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

##### Excipienți

Comprimetele orodispersabile conțin dioxid de sulf care poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Atunci când se utilizează concomitent medicamente antiacide sau antisecretoare gastrice, acestea nu trebuie administrate simultan cu formulările orale de domperidonă.

##### Administrarea concomitentă cu levodopa

Deși nu este necesară ajustarea dozei de levodopa, a fost observată o creștere (de maxim 30-40%) a concentrațiilor plasmatică, atunci când domperidona a fost administrată concomitent cu levodopa.

Administrarea concomitentă a medicamentelor anticolinergice pot antagoniza efectul anti-dispeptic al Domotilului.

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 (risc de torsada vârfurilor):

- 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, fluconazol, 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);
- anumite alte medicamente (de exemplu, bepridil, difemanil, metadonă)(vezi pct. 4.3).
- apomorfina, cu excepția cazului când beneficiul administrării concomitente depășește riscurile și doar dacă sunt strict îndeplinite precauțiile necesare pentru administrarea concomitentă. Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru apomorfina.).

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

- inhibitori de proteaze (de exemplu, ritonavir, saquinavir, telaprevir);
- antifungice azolice sistemice (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol);
- anumite macrolide (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).

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

Principala cale de metabolizare a domperidonei este via CYP3A4. Datele *in vitro* sugerează că administrarea concomitentă de medicamente care inhibă semnificativ activitatea acestei enzime poate determina concentrații plasmatice crescute ale domperidonei. Studiile de interacțiune farmacocinetică/farmacodinamică *in vivo* cu ketoconazol administrat pe cale orală și respectiv cu eritromicină administrată pe cale orală la subiecți sănătoși, au confirmat că aceste medicamente inhibă marcat metabolizarea prin prim pasaj hepatic a domperidonei, mediată de CYP3A4.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### *Sarcina*

După punerea pe piață, sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea domperidonei la gravide. DOMOTIL 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 în funcție de greutate. După expunerea prin intermediul laptelui matern, nu poate fi exclusă apariția de 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

În urma utilizării domperidonei s-au observat amețeli și somnolență (vezi pct. 4.8); prin urmare pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă, să nu utilizeze utilaje și să nu participe în activități care solicită atenție sporită și coordonare până când stabilesc modul în care Domotil îi afectează.

#### 4.8 Reacții adverse

Siguranța domperidonei a fost evaluată la 1275 de pacienți cu dispepsie, boală de reflux gastro-esofagian (BRGE), sindrom de colon iritabil (SCI), greață și vărsături sau alte afecțiuni înrudite, în cadrul a 31 de studii dublu-orb, controlate cu placebo. Toți pacienții aveau vârsta de cel puțin 15 ani și au primit cel puțin o doză de domperidonă (domperidonă sub formă de bază). Doza medie totală, zilnică, a fost de 30 mg (interval de la 10 mg la 80 mg) și durata medie de expunere a fost de 28 de zile (interval de la 1 la 28 de zile). Au fost excluse studiile cu gastropareză diabetică sau simptome secundare chimioterapiei sau parkinsonismului.

Se folosesc următorii termeni și frecvențe:

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	Reacții adverse Frecvență
----------------------------	------------------------------

	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacții anafilactice, (incluzând șoc anafilactic)
<b>Tulburări psihice</b>		Pierdere a libidoului Anxietate Agitație Nervozitate	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Amețeli Somnolență Cefalee Reacții extrapiramidale	Convulsii Sindromul picioarelor neliniștite*
<b>Tulburări oculare</b>			Criză oculogiră
<b>Tulburări cardiace</b>			Aritmii ventriculare Prelungirea intervalului QTc Torsada vârfurilor Moarte subită de cauză cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Xerostomie	Diaree	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Prurit Erupții cutanate tranzitorii Urticarie	Angioedem
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			Retenție urinară
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânilor</b>		Galactoree Dureri la nivelul sânilor Sensibilitate la nivelul sânilor	Ginecomastie Amenoree
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Astenie	
<b>Investigații diagnostice</b>			Anomalii ale testelor hepatice Hiperprolactinemie

\*sindrom al picioarelor neliniște exacerbate la pacienții cu boala Parkinson.

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, au fost observate, de asemenea și: acatizie, galactoreea, ginecomastie, umflare a sânilor, depresie, hipersensibilitate, tulburări de lactație și menstruație neregulată.

### Copii și adolescenți

În experiența de după punerea pe piață, nu au existat diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță la adulți față de cel de la copii și adolescenți, cu excepția reacțiilor adverse extrapiramidale care au avut loc cu predilecție la nou-născuți și sugari (până la vârsta de 1 an) și a altor reacții adverse legate de sistemul nervos central cum sunt convulsii și agitație, care au fost în principal raportate la sugari și copii.

S-a raportat în unele studii epidemiologice, un risc crescut de aritmii ventriculare grave și moarte subită de cauză cardiacă (vezi pct. 4.4).

### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, către 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](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Semne și simptome

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

### Tratament

În cazul unui supradozaj, trebuie administrat imediat tratamentul simptomatic standard. Nu există un antidot specific pentru domperidonă, dar în cazul unei supradoze mari, poate fi util lavajul gastric în decurs de o oră de la ingestie, precum și administrarea cărbunelui activat. Trebuie efectuată monitorizarea ECG, din cauza posibilității de prelungire a intervalului QT.

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.

### Mecanism de acțiune

Domperidona este un antagonist dopaminergic, cu proprietăți antiemetice. Domperidona nu traversează cu ușurință 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 în ziua a patra, pentru 20 mg de domperidonă administrată de patru ori pe zi. 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 relevant clinic asupra duratei intervalului QTc 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 plasmatice maxime apărând la aproximativ 1 oră după administrare. Valorile C<sub>max</sub> 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.

Biodisponibilitatea absolută mică a domperidonei (de aproximativ 15%) este datorată metabolizării extensive la primul pasaj în peretele intestinal și ficat.

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 administrarea anterioară concomitentă de cimetidină sau bicarbonat de sodiu.

Timpul la care se atinge concentrația maximă este ușor prelungit iar ASC crește într-o oarecare măsură atunci când domperidona este administrată după masă.

### 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 plasmatice. 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.

#### Eliminare

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.

#### Grupe speciale de pacienți

##### 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. DOMOTIL este contraindicat 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 m<sup>2</sup>), timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al domperidonei a crescut de la 7,4 la 20,8 ore, dar nivelurile plasmatice 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 de DOMOTIL 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 CI50 care inhibă curentul prin canalele ionice K<sub>Ir</sub>, 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**

Celuloză microcristalină  
Crospovidonă  
Aromă de lămâie\*  
Stearat de magneziu  
Zaharină sodică  
Laurilsulfat de sodiu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

\* compoziția aromei de lămâie: maltodextrină (amidon), gumă accacia, butilhidroxianisol (E 320), dioxid de sulf (E 220), alfa-pinen, beta-pinen, mircen, limonen, gama-terpinen, neral și geranial.

### **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 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 1, 2, 3, 4, 6 sau 10 blistere din PVC-PVDC/Al, a 10 comprimate orodispersabile fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Labormed Pharma SA  
Bd. Theodor Pallady nr. 44B,  
sector 3, București,  
România

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13099/2020/01-02-03-04-05-06

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Aprilie 2020

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2020