

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

**MOTILIUM**

### **2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Domperidonum 10 mg v jedné potahované tabletě

Pomocné látky: jedna tableta obsahuje 54,2 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta

Kulaté mírně bikonvexní potahované tablety, bílé až slabě krémové barvy, označené na jedné straně vyraženým M 10, na druhé straně po obvodu Janssen.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

1. Komplex dyspeptických potíží spojený s opožděným vyprazdňováním žaludku, gastroezofageálním refluxem a zánětem jícnu:
  - pocit plnosti v epigastriu, pocit časně nasycenosti, abdominální distenze, bolesti v epigastriu;
  - říhání, eruktace, flatulence;
  - nauzea a zvracení;
  - pálení žáhy včetně nebo bez regurgitace žaludečního obsahu do úst.
2. Nauzea a zvracení funkčního, organického, infekčního, dietetického původu nebo způsobené radioterapií nebo léky. Specifickou indikací je nauzea a zvracení navozené agonisty dopaminu, které jsou užívány při Parkinsonově chorobě (levodopa, bromokryptin).

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Motilium se doporučuje užívat před jídlem. Při užívání po jídle dochází k poněkud opožděné absorpci.

#### **Dospělí a adolescenti (děti od 12 let a s hmotností 35 kg a vyšší)**

Dávka 1 - 2 tablety 3 - 4x denně. Nejvyšší denní dávka činí 8 tablet (80 mg).

### **Děti s hmotností 35 kg a vyšší**

Dávka 0,25 - 0,5 mg/kg 3 - 4x denně. Nejvyšší denní dávka činí 2,4 mg/kg, nelze však přesáhnout 8 tablet (80 mg) za den.

Tablety nejsou vhodné pro děti s tělesnou hmotností do 35 kg.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Nádor hypofýzy uvolňující prolaktin (prolaktinom).
- Současné užívání ketokonazolu, erythromycinu nebo jiných účinných inhibitorů CYP3A4, které prodlužují QTc interval jako je flukonazol, vorikonazol, klarithromycin, amiodaron a telithromycin (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).
- Motilium se nesmí užívat v těch případech, kdy může být stimulace gastrické motility nebezpečná, např. při gastrointestinální hemoragii, mechanické obstrukci nebo perforaci.
- U pacientů se středním až těžkým renálním poškozením (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při současném užívání antacid nebo antisekretorik je zapotřebí je užívat po jídle a nikoli před jídlem, tzn. nikoli současně s přípravkem Motilium.

Potahované tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

#### *Užívání v průběhu laktace*

Celkové množství domperidonu vylučovaného do mateřského mléka se jeví být nižší než 7 µg za den při nejvyšším doporučeném dávkování. Není známo, zda je to škodlivé pro novorozence. Z tohoto důvodu se matkám užívajícím Motilium nedoporučuje kojit.

#### *Použití u dětí*

Tablety nejsou vhodné pro děti s tělesnou hmotností do 35 kg.

Neurologické nežádoucí účinky jsou vzácné (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Vzhledem k tomu, že v prvních měsících života nejsou plně vyvinuty metabolické funkce a hematoencefalická bariéra, je riziko neurologických nežádoucích účinků vyšší u malých dětí. U dětí se proto doporučuje přesně stanovit dávkování a přísně je dodržovat. Předávkování může u dětí působit neurologické nežádoucí účinky, je však zapotřebí počítat i s jinými příčinami.

#### *Použití při renální insuficienci*

Vzhledem k tomu, že u pacientů s těžkým renálním poškozením je prodloužený eliminační poločas, měla by být při opakovaném podání snížena frekvence dávkování na jednou nebo dvakrát denně podle závažnosti postižení a případně redukována dávka. Dlouhodobě léčené pacienty je zapotřebí pravidelně monitorovat (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podání anticholinergik může antidyspeptický účinek přípravku Motilium antagonizovat.

Antacida a antisekretorika by se neměla užívat zároveň s přípravkem Motilium, neboť snižují biologickou dostupnost domperidonu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Domperidon je metabolizován především prostřednictvím CYP3A4. Studie *in vitro* a údaje z použití u lidí ukazují, že současné užívání léků, které mohou tyto enzymy významně inhibovat, může navodit vzestup plazmatických hladin domperidonu. Účinné inhibitory CYP3A4 jsou např.:

- Azolové antifungální látky jako flukonazol\*, itrakonazol, ketokonazol\* a vorikonazol\*;
- Makrolidová antibiotika jako klarithromycin\* a erythromycin\*;
- Inhibitory HIV proteázy jako amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir a sachinavir;
- Antagonisté kalcia jako diltiazem a verapamil;
- Amiodaron\*;
- Aprepitant;
- Nefazodon;
- Telithromycin\*.

(\* také prodlužují QTc interval, viz bod 4.3 Kontraindikace).

Farmakokinetické/farmakodynamické studie zabývající se interakcemi s perorálním ketokonazolem nebo perorálním erythromycinem u zdravých subjektů potvrdily významnou inhibici metabolismu domperidonu, zprostředkovaného CYP3A4, těmito látkami při prvním průchodu.

U kombinace domperidonu 10 mg čtyřikrát denně a ketokonazolu 200 mg dvakrát denně bylo během zkoumaného období pozorováno střední prodloužení QTc o 9,8 ms, s individuálními změnami mezi 1,2 a 17,5 ms. U kombinace domperidonu 10 mg čtyřikrát denně a erythromycinu 500 mg třikrát denně bylo střední prodloužení QTc během zkoumaného období 9,9 ms, s individuálními změnami 1,6 – 14,3 ms. V těchto studiích se jak  $c_{max}$  tak i AUC domperidonu v rovnovážném stavu zvýšily přibližně trojnásobně (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Vliv zvýšených plazmatických koncentrací domperidonu na QTc není znám.

V těchto studiích monoterapie domperidonem 10 mg čtyřikrát denně vyústila ve střední zvýšení QTc o 1,6 ms (studie s ketokonazolem), resp. o 2,5 ms (studie s erythromycinem), zatímco monoterapie ketokonazolem (200 mg dvakrát denně) a monoterapie erythromycinem (500 mg třikrát denně) vedly během zkoumaného období ke střednímu zvýšení QTc o 3,8, resp. 4,4 ms.

V jiné studii u zdravých subjektů s více dávkami nebylo zjištěno žádné signifikantní zvýšení QTc během léčby v rovnovážném stavu při monoterapii domperidonem v dávce 40 mg čtyřikrát denně (celková denní dávka 160 mg, která činí dvojnásobek nejvyšší denní dávky). Plazmatické koncentrace domperidonu v této studii byly obdobné těm, které byly zjištěny u kombinačních ramen ve studiích zaměřených na interakce.

Vzhledem ke gastrokinetickému účinku může domperidon teoreticky ovlivnit absorpci současně perorálně podávaných léků, zvláště s retardovaným účinkem nebo enterosolventních.

Současné podání domperidonu pacientům léčeným digoxinem nebo paracetamolem však sérové hladiny těchto léků neovlivňuje.

Motilium lze podávat současně:

- s neuroleptiky, jejichž účinek nepotencuje,
- s dopaminergními agonisty (bromokryptin, levodopa), u nichž potlačuje nežádoucí periferní účinky, jako jsou poruchy trávení, nauzea a zvracení, aniž by ovlivňoval jejich účinky centrální.

## 4.6 Těhotenství a kojení

### 4.6.1 Těhotenství

Údaje vyplývající z postmarketingového sledování domperidonu u těhotných žen jsou omezené. Ve studii s laboratorními potkany byla prokázána reprodukční toxicita ve vysokých, pro samici toxických dávkách. Potenciální riziko pro člověka není známo. Z tohoto důvodu mohou Motilium užívat těhotné ženy pouze při průkazném očekávaném terapeutickém přínosu.

### 4.6.2 Kojení

Léčivo je vylučováno do mateřského mléka laboratorních potkanů v laktaci (převážně ve formě metabolitů: vrcholové koncentrace činí 40 ng/ml po perorálním podání, resp. 800 mg/ml po i.v. podání 2,5 mg/kg). Koncentrace domperidonu v mateřském mléce kojících žen činí 10 - 50 % odpovídajících plazmatických koncentrací a očekává se, že nepřekročí 10 ng/ml. Nepředpokládá se, že by celkové množství domperidonu vylučovaného do mateřského mléka bylo vyšší než 7 µg za den při nejvyšším doporučeném dávkování. Není známo, zda je toto množství škodlivé pro novorozence. Z tohoto důvodu se kojení nedoporučuje matkám užívajícím Motilium.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Motilium nemá zjevný nebo skrytý vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Údaje z klinických studií

Bezpečnost přípravku Motilium byla hodnocena ve 45 klinických studiích u 1221 pacientů s gastroparézou, dyspepsií, gastroezofageálním reflexem (GERD). Všichni pacienti byli ve věku  $\geq 15$  let a dostávali minimálně jednu dávku perorální formy přípravku Motilium. Něco málo přes polovinu (553 z 1221) byli pacienti s diabetem. Medián celkové denní dávky byl 80 mg (rozmezí 10 až 160 mg) a 230 pacientů dostávalo dávky vyšší než 80 mg. Medián trvání expozice byl 56 dnů (rozmezí 1 až 2248 dní).

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u  $\geq 1\%$  pacientů léčených perorální formou přípravku Motilium v těchto 45 klinických studiích jsou uvedeny v Tabulce 1.

<b>Tabulka 1</b> <b>Nežádoucí účinky z 45 klinických studií hlášené u <math>\geq 1\%</math> pacientů léčených přípravkem Motilium</b>	
<b>Orgánový systém</b>	<b>MOTILIUM</b>

Nežádoucí účinek	(n=1221) %
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Deprese	2,5
Úzkost	1,6
Snížení libida / ztráta libida	1,5
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Bolest hlavy	5,6
Nespavost	2,5
Akatizie	1,0
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Průjem	5,2
<b>Poruchy kůže a podkoží</b>	
Vyrážka	2,8
Pruritus	1,7
<b>Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů</b>	
Zvětšení prsů /gynekomastie	5,3
Citlivost prsů	4,4
Galaktorea	3,3
Amenorea	2,9
Bolest prsů	2,3
Nepravidelná menstruace	2,0
Poruchy laktace	1,6
<b>Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</b>	
Astenie	1,9

V Tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky ze 45 klinických studií (n=1221), které byly hlášeny u <1% pacientů léčených přípravkem Motilium.

<b>Tabulka 2</b> <b>Nežádoucí účinky hlášené u &lt;1% pacientů léčených přípravkem Motilium ve 45 klinických studiích</b>	
Orgánový systém	MOTILIUM (n=1221) %
Nežádoucí účinek	
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Hypersenzitivita	0,2
<b>Poruchy kůže a podkoží</b>	
Kopřivka	0,7
<b>Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů</b>	
Sekrece z prsů	0,8
Otok prsů	0,5

Následující nežádoucí účinek byl hlášen při dlouhodobém užívání: sucho v ústech.

### Postmarketing

Jako dodatek k nežádoucím účinkům, které byly hlášeny v klinických studiích, jsou v Tabulce 3 uvedeny nežádoucí účinky založené na základě spontánních hlášení.

Pro jednotlivé systémy orgánů jsou nežádoucí účinky uváděny dle jejich incidence s použitím této klasifikace:

Velmi časté >1/10

Časté >1/100 a <1/10

Méně časté >1/1 000 a <1/100

Vzácné >1/10 000 a <1/1 000

Velmi vzácné < 1/10 000, včetně izolovaných hlášení.

V Tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky dle hlášených hodnot ze spontánních hlášení a nepředstavují přesnější odhady, které by mohly být získány z klinických nebo epidemiologických studií.

<b>Tabulka 3</b> <b>Nežádoucí účinky zjištěné během postmarketinkového užívání přípravku Motilium;</b> <b>frekvence výskytu odvozena odhadem od počtu hodnot ze spontánních hlášení</b>	
<b>Poruchy imunitního systému</b> Velmi vzácné	Anafylaktické reakce (včetně anafylaktického šoku)
<b>Psychiatrické poruchy</b> Velmi vzácné	Agitovanost, nervozita
<b>Poruchy nervového systému</b> Velmi vzácné	Extrapyramidové poruchy, křeče
<b>Srdeční poruchy</b> Velmi vzácné	Náhlá kardiální smrt*, těžká ventrikulární arytmie
<b>Poruchy kůže podkoží</b> Velmi vzácné	Angioedém
<b>Poruchy ledvin amočových cest</b> Velmi vzácné	Zadržování moče
<b>Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde</b> Velmi vzácné	Abnormální hodnoty jaterních testů, zvýšené hladiny prolaktinu

\*založeno na epidemiologických údajích (viz níže)

Poruchy extrapyramidového systému se objevily zejména u novorozenců a kojenců. Další poruchy související s centrálním nervovým systémem, jako jsou křeče a agitovanost byly také hlášeny především u kojenců a dětí.

V některých epidemiologických studiích bylo zaznamenáno zvýšené riziko těžké ventrikulární arytmie a náhlé kardiální smrti. Rizikové faktory a přesná frekvence těchto nežádoucích účinků nemohla být definována díky omezeným údajům.

#### **4.9 Předávkování**

### *Příznaky*

K příznakům předávkování mohou patřit ospalost, dezorientace a extrapyramidové poruchy, zejména u dětí.

### *Léčba*

Zvláštní antidotum domperidonu neexistuje, avšak v případě předávkování lze doporučit výplach žaludku a podání aktivního uhlí. Doporučuje se rovněž pečlivé sledování pacienta a podpůrná léčba. Extrapyramidové reakce mohou být zvládnutelné podáním anticholinergik nebo antiparkinsonik.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

**Farmakoterapeutická skupina:** Prokinetika, domperidon.

**ATC kód:** A03FA03

Domperidon je antagonist dopaminu s antiemetickým účinkem. Domperidon jen nesnadno prostupuje hematoencefalickou bariérou. Extrapyramidové nežádoucí účinky se zejména u dospělých osob užívajících domperidon vyskytují velmi vzácně, dochází však k uvolňování prolaktinu z hypofýzy. Podstatu antiemetického účinku činí nejspíše kombinace periferního (gastrokinetického) působení a antagonistického účinku na dopaminové receptory ve spouštěcí chemoreceptorové zóně ležící v area postrema mimo hematoencefalickou bariéru. Na základě studií se zvířaty a nálezů nízkých koncentrací domperidonu v mozku lze usuzovat na převážně periferní účinek domperidonu na dopaminové receptory.

V klinických studiích bylo po perorálním podání domperidonu prokázáno zvýšení dolního ezofageálního tlaku, zlepšení antroduodenální motility a zrychlené vyprazdňování žaludku. Žaludeční sekrece nebyla ovlivněna.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### ***Absorpce***

U člověka se domperidon po perorálním podání nalačno rychle vstřebává, vrcholové plazmatické koncentrace dosahuje přibližně za 30 - 60 minut. Nízká absolutní biologická dostupnost perorálního domperidonu (přibližně 15 %) je důsledkem extenzivního metabolismu prvního průchodu střevní stěnou a játry. Biologická dostupnost domperidonu je při podání po jídle u zdravých subjektů zvýšena, avšak pacienti s gastrointestinálními poruchami mají užívat domperidon 15 - 30 minut před jídlem. Snížená žaludeční acidita narušuje absorpci domperidonu. Biologickou dostupnost domperidonu po perorálním podání snižuje předchozí současné podání cimetidinu a hydrogenuhličitanu sodného. Při užití po jídle se dosažení vrcholu absorpce mírně prodlužuje a plocha pod křivkou (AUC) poněkud zvětšuje.

#### ***Distribuce***

Perorálně podaný domperidon se pravděpodobně nekumuluje ani neindukuje vlastní metabolismus; vrcholové plazmatické hladiny 21 ng/ml po 90 minutách po dvoutýdenním podávání 30 mg denně byly téměř shodné jako po první dávce (18 ng/ml). Domperidon se z 91 - 93 % váže na plazmatické proteiny. Distribuční studie se substancí značenou

radionuklidem prokázaly u zvířat extenzivní tkáňovou distribuci, avšak nízkou koncentraci v mozku. Malé množství léčiva prochází placentou u laboratorních potkanů.

### ***Metabolismus***

Domperidon je rychle a extenzivně metabolizován v játrech hydroxylací a N-dealkylací. Metabolické experimenty *in vitro* s diagnostikovanými inhibitory prokázaly, že ze systému cytochromu P-450 má CYP3A4 hlavní podíl na N-dealkylaci domperidonu, zatímco CYP3A4, CYP1A2 a CYP2E1 jsou zodpovědné za aromatickou hydroxylaci domperidonu.

### ***Vylučování***

Po perorálním podání se vylučuje 31 % močí a 66 % stolicí. Podíl léčiva vyloučeného v nezměněné formě je nízký (10 % fekální exkrecí a asi 1 % urinární exkrecí). Plazmatický poločas po jednorázové perorální dávce činí u zdravých subjektů 7 - 9 hodin, avšak u pacientů s těžkou ledvinovou insuficiencí je prodloužen.

### **Speciální populace**

#### ***Osoby s poškozením jater***

U osob s mírnou jaterní nedostatečností (Child - Pughovo skóre 7 - 9, třída B) je hodnota AUC a  $C_{max}$  domperidonu ve vzájemném poměru 2,9krát a 1,5 krát vyšší, než u zdravých osob. Dochází ke zvýšení nevázané frakce o 25% a eliminační poločas je prodloužen z 15 na 23 hodin. Na základě posouzení hodnot AUC a  $C_{max}$  mají osoby s mírnou jaterní nedostatečností poněkud nižší systémovou expozici než zdraví jedinci a hodnoty zůstávají beze změn v protienové vazbě nebo vrcholovém poločasu. Osoby s vážným jaterním poškozením nebyly studovány (viz bod 4.3 Kontraindikace).

#### ***Osoby s poruchou funkce ledvin***

U osob s vážnou ledvinovou poruchou (sérový kreatinin > 6 mg/100 ml, tj. > 0,5 mmol) je poločas domperidonu zvýšen ze 7,4 na 20,8 hodin, ale plazmové hodnoty jsou vyšší než u zdravých jedinců s normální funkcí ledvin. Velmi malé množství (přibližně 1%) látky je vyloučeno ledvinami (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

#### ***Pediatričtí pacienti***

U této populace nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve vysokých, toxických dávkách (40násobně převyšujících doporučenou dávku pro člověka) byly prokázány teratogenní účinky u laboratorních potkanů. Teratogenita nebyla pozorována u myši a králíků.

Elektrofyzilogické studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že domperidon může ve vysokých koncentracích prodlužovat QTc interval.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**



Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý bramborový škrob, povidon 90, magnesium-stearát, hydrogenovaný bavlníkový olej, natrium-lauryl-sulfát, hypromelóza 2910/5.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/Al blistr, krabička

*Velikost balení:* 10 a 30 tablet

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Motilium, 10 tablet: výdej léčivého přípravku možný bez lékařského předpisu.

Motilium, 30 tablet: výdej přípravku vázán na lékařský předpis.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag s.r.o., Praha, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

20/813/93-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

22. 9. 1993 / 29.12. 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29.12. 2010