

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dompicare 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg domperidon.

Hjälpämne med känd verkan: 116 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på ena sidan, längd cirka 11,2 mm och 3,9 mm bred.

Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Symtomlindring vid illamående och kräkning, fyllnadskänsla i epigastriet, obehag i övre abdomen och sura uppstötningar.

Ungdomar (över 12 år och med en vikt på minst 35 kg)

Symtomlindring vid illamående och kräkning.

4.2 Dosering och administreringssätt

Det rekommenderas att detta läkemedel intas före måltid. Vid intag efter måltid kommer absorptionen av läkemedlet att fördröjas något.

Vuxna och ungdomar (över 12 år och med en vikt på minst 35 kg):

Den initiala behandlingstiden är fyra veckor. Patienterna ska utvärderas efter fyra veckor och behovet av fortsatt behandling ska omprövas.

10 mg (1/2 tablett) till 20 mg (1 tablett) 3 till 4 gånger dagligen med ett maximalt dagligt intag på 80 mg.

Pediatrisk population

Dompicare tabletter ska inte användas av barn under 12 år och barn som väger mindre än 35 kg.

Användning till patienter med leverinsufficiens:

Inga data finns tillgängliga från patienter med leverinsufficiens. Eftersom domperidon i hög grad metaboliseras i levern ska detta läkemedel inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.4.

Användning till patienter med njurinsufficiens:

Eftersom mycket litet av oförändrat läkemedel utsöndras via njurarna är det osannolikt att en engångsdos behöver justeras till patienter med njurinsufficiens. Vid upprepad behandling ska doseringstätheten reduceras till en eller två gånger dagligen beroende på svårighetsgraden av insufficiens och dosen kan behöva reduceras. Dessa patienter ska kontrolleras regelbundet vid förlängd behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Detta läkemedel är kontraindicerat vid följande tillstånd:

- Överkänslighet mot domperidon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Prolaktinutsöndrande hypofysstumör (prolaktinom)

Detta läkemedel ska inte användas när stimulering av gastrisk motilitet kan vara skadligt:

- Gastrointestinal blödning, mekanisk obstruktion eller perforation.

4.4 Varningar och försiktighet**Användning vid amning:**

Den totala mängden domperidon som utsöndras i human bröstmjolk antas vara mindre än 7 mikrogram per dag vid den högsta rekommenderade doseringen. Det är inte känt om detta kan vara skadligt för barnet. Läkemedlet rekommenderas därför inte till ammande kvinnor.

Leverinsufficiens:

Eftersom domperidon i stor utsträckning metaboliseras i levern ska läkemedlet inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion.

Njurinsufficiens:

Hos patienter med allvarlig njurinsufficiens ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) ska doseringen justeras (se avsnitt 4.2) på grund av reducerad eliminering (se avsnitt 5.2).

Kardiovaskulära effekter:

Vissa epidemiologiska studier har visat att domperidon kan sättas i samband med en ökad risk för allvarliga ventrikellarrytmier eller plötslig hjärtdöd (se avsnitt 4.8). Risken kan vara högre hos patienter över 60 år eller vid doser på mer än 30 mg. Domperidon ska därför användas i den lägsta effektiva dosen till vuxna och barn.

Användning av domperidon och andra läkemedel som förlänger QTc-intervallen fordrar att försiktighet iaktas hos patienter som redan har en förlängning av hjärtledningsintervall, speciellt QTc, patienter med signifikanta elektrolytstörningar eller underliggande hjärtsjukdomar såsom hjärtinsufficiens.

Interaktioner med andra läkemedel:

Samtidig administrering av oralt ketokonazol, erytromycin eller andra potenta CYP3A4-hämmare som förlänger QTc-intervallet ska undvikas.

Data för domperidons effekt på andra läkemedels metabolism saknas. Därför ska samtidig användning av domperidon och läkemedel med snävt terapeutiskt index ske med försiktighet.

Beträffande ytterligare interaktioner se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.

Försiktighet vid användningen:

De filmdragerade tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**Effekter av andra läkemedel på domperidon**

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för domperidon är genom CYP3A4. *In vitro*-data indikerar att samtidig användning av läkemedel som signifikant hämmar detta enzym kan leda till ökade plasmanivåer av domperidon.

Separata farmakokinetik/farmakodynamik-interaktionsstudier *in vivo* med oralt ketokonazol eller oralt erytromycin hos friska försökspersoner bekräftade en tydlig hämning av domperidons CYP3A4-medierade första passage-metabolism genom dessa läkemedel.

Resultaten av denna interaktionsstudie ska tas med i beräkningen när domperidon förskrivs samtidigt med potenta CYP3A4-hämmare. Potenta CYP3A4-hämmare omfattar: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, klaritromycin, telitromycin, erytromycin, ketokonazol, itraconazol och nefazodon (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Systemisk exponering av domperidon kan reduceras av inducerare av CYP3A4 såsom rifampicin, karbamazepin, efavirenz och johannesört.

In vitro och *in vivo*-studier pekar på en potentiell risk för att domperidon passerar blod-hjärnbarriären när det ges samtidigt som andra substanser som är hämmare av P-glycoprotein. Den potentiella risken hos människa är inte känd. Inte desto mindre ska samtidig behandling med domperidon och läkemedel som är P-glycoproteinhämmare (t ex verapamil, kinidin, ketokonazol och klaritromycin) ske med försiktighet.

Med kombinationen oralt domperidon 10 mg fyra gånger dagligen och ketokonazol 200 mg två gånger dagligen sågs ett medelvärde för QTc-förlängning på 9,8 msek under observationsperioden, med individuella förändringar i intervallet 1,2 till 17,5 msek. Med kombinationen domperidon 10 mg fyra gånger dagligen och oralt erytromycin 500 mg tre gånger dagligen var medelvärdet för QTc-förlängning 9,9 msek under observationsperioden med individuella förändringar i intervallet 1,6 till 14,3 msek. Både C_{max} och AUC för domperidon vid steady state ökade cirka trefaldigt i var och en av dessa interaktionsstudier. I dessa studier resulterade domperidon, 10 mg som oral monoterapi fyra gånger dagligen, i en ökning av medel-QTc på 1,6 msek (ketokonazolstudien) och 2,5 msek (erytromycinstudien), medan ketokonazol som monoterapi (200 mg två gånger dagligen) och erytromycin som monoterapi (500 mg tre gånger dagligen) gav ökning i QTc på 3,8 respektive 4,9 msek under observationsperioden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data angående domperidons effekter på human fertilitet.

Graviditet

Det finns begränsade data efter lansering av läkemedlet från användning av domperidon till gravida kvinnor. En studie på råttor har visat reproduktionstoxicitet vid hög, maternell toxisk dos. Den potentiella risken för människa är okänd. Detta läkemedel ska därför endast användas under graviditet när det är berättigat med ledning av de förväntade terapeutiska fördelarna.

Amning

Läkemedlet utsöndras i bröstmjolk hos råttor (till största delen som metaboliter: maximal koncentration på 40 och 800 ng/ml efter oral respektive iv administrering av 2,5 mg/kg). Koncentrationerna av domperidon i bröstmjolk från ammande kvinnor är 10 till 50 % av den motsvarande plasmakoncentrationen och förväntas inte överstiga 10 ng/ml. Den totala mängden domperidon som utsöndras i human bröstmjolk förväntas vara mindre än 7 mikrogram per dag vid högsta rekommenderade dosering. Det är inte känt om det är skadligt för det nyfödda barnet. Läkemedlet rekommenderas därför inte till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande frekvenser används för beskrivning av förekomst av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10,000$ till $< 1/1,000$), mycket sällsynta ($< 1/10,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem (MedDRA- klassificering)	Frekvens av biverkan		
	Sällsynt	Mycket sällsynt	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk shock, angioödem, allergisk reaktion.	
Endokrina systemet	Ökade prolaktinnivåer		
Psykiska störningar		Agitation, nervositet.	
Centrala och perifera nervsystemet		Extrapyramidala effekter, kramper, somnolens, huvudvärk.	

Hjärtat			QTc förlängning, ventrikulära arrytmier, plötslig hjärtdöd.
Magtarmkanalen	Gastrointestinala rubbningar inkluderande mycket sällsynta övergående intestinala kramper.	Diarré	
Hud och subkutan vävnad		Urticaria, pruritus, hudutslag.	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Galaktorré, gynekomasti, amenorré.		
Undersökningar		Onormala leverfunktionstester	

Eftersom hypofysen är utanför blodhjärnbarriären kan domperidon orsaka förhöjda prolaktinnivåer. I sällsynta fall kan denna hyperprolaktinemi leda till neuroendokrina biverkningar såsom galaktorré, gynekomasti och amenorré.

Extrapyramidala biverkningar är mycket sällsynta hos nyfödda och spädbarn och ses endast i undantagsfall hos vuxna. Dessa biverkningar är fullständigt reversibla så snart som behandlingen avbryts.

Andra effekter relaterade till det centrala nervsystemet såsom kramper, agitation och somnolens är också mycket sällsynta och primärt rapporterade hos barn.

4.9 Överdoser

Symptom

Överdoser har rapporterats främst hos småbarn och barn. Symptom på överdosering kan inkludera agitation, förändrad medvetandegrad, kramper, desorientering, dåsigheit och extrapyramidala reaktioner.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot domperidon men i händelse av överdosering kan ventrikeltömning och administrering av medicinskt kol användas. Noggrann medicinsk övervakning och understödande behandling rekommenderas.

Antikolinergika, läkemedel mot Parkinson kan vara bejärliga för att kontrollera extrapyramidala reaktioner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Motilitetsstimulerande medel, ATC-kod: A03F A03

Domperidon är en dopaminantagonist med antiemetiska egenskaper. Domperidon passerar inte blodhjärnbarriären. Hos användare av domperidon, särskilt hos vuxna, är extrapyramidala

biverkningar mycket sällsynta, men domperidon främjar frisläppning av prolaktin från hypofysen. Dess antiemetiska effekt kan bero på en kombination av perifera (gastrokinetiska) effekter och dopaminreceptorantagonism i triggerzonen för kemoreceptorer, belägna utanför blodhjärnbarriären i area postrema. Djurstudier, i tillägg till de låga koncentrationer som återfunnits i hjärnan, indikerar en företrädesvis perifer effekt av domperidon på dopaminreceptorer.

Studier på människa ha visat att oralt domperidon ökar trycket i nedre esofagus, förbättrar antroduodenal motilitet och påskyndar ventrikeltömning men har ingen effekt på gastrisk sekretion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos fastande försökspersoner absorberas domperidon snabbt efter oral administrering med maximal plasmakoncentration efter 30 till 60 minuter. Den låga absoluta biotillgängligheten för oralt domperidon (ca 15 %) beror på en omfattande första passage-metabolism i tarmväggen och i levern. Även om domperidons biotillgänglighet ökar hos normala försökspersoner vid intag efter en måltid ska patienter med gastrointestinala besvär inta domperidon 15-30 minuter före måltid. Tiden till maximal.

Distribution

Oralt domperidon förefaller inte ackumuleras eller inducera sin egen metabolism; en maximal plasmanivå efter 90 minuter på 21 ng/ml efter två veckors administrering av 30 mg per dag var nästan i samma storleksordning som 18 ng/ml efter den första dosen. Hos människa är den skenbara distributionsvolymen 5,7 L/kg efter iv administrering. Domperidon är till 91-93 % bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Domperidon genomgår snabb och omfattande metabolism i levern genom hydroxylering och N-dealkylering. Metabolismstudier *in vitro* med diagnostiska hämmare visade att CYP3A4 är den huvudsakliga formen av cytokrom P-450 involverad i N-dealkylering av domperidon, medan CYP3A4, CYP1A2 och CYP2E1 är involverade i aromatisk hydroxylering av domperidon.

Utsöndring

Utsöndring via urin och feces utgör 31 respektive 66 % av den orala dosen. Andelen oförändrat läkemedel är liten (10 % av utsöndringen i feces och ca 1 % av urinutsöndringen). Halveringstiden i plasma efter en oral engångsdos är 7-9 timmar hos friska försökspersoner men är förlängd hos patienter med allvarlig njurinsufficiens.

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga farmakokinetiska studier på patienter med nedsatt leverfunktion. Domperidon elimineras huvudsakligen genom metabolism och försiktighet ska därför iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med allvarlig njurinsufficiens (GFR <30 ml/min/1,73 m²) ökade eliminationshalveringstiden för domperidon från 7,4 till 20,8 timmar, men plasmanivåerna var lägre än hos friska frivilliga se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Elektrofysiologiska studier *in vitro* och *in vivo* indikerar en måttlig risk för att domperidon ska förlänga QT-intervallet hos människa. I *in vitro* experiment på isolerad hERG transfekterade celler och i isolerade myocyter från marsvin, låg exponeringsförhållandet på mellan 5 och 30 gånger, baserat på IC50-värden som hämmar IKr-jonströmmar, jämfört med fria plasmakoncentrationen hos människa, efter oral administrering av maximal daglig dos på 20 mg (fyra gånger dagligen). Exponeringsmarginalerna till förlängning av aktionspotentialdurationen i *in vitro* experiment på isolerad hjärtvävnad, översteg den fria plasmakoncentrationen i människa, med 17 gånger, vid en maximal daglig dos på 20 mg fyra gånger dagligen. Säkerhetsmarginaler i pro-arrytmiska modeller *in vitro* (isolerad Langendorff perfuserat hjärta) och modeller *in vivo* (hubd, marsvin, kanin sensitiserad för torsades de points) översteg den fria plasmakoncentrationen hos människa med mer än 17 gånger, vid maximal daglig dos (20 mg fyra gånger dagligen). I närvaro av hämning av metaboliseringen via CYP3A4 kan den fria plasmakoncentrationen av domperidon öka upp till 10 gånger.

Vid en hög, maternell toxisk dos (mer än 40 gånger den rekommenderade dosen hos människa) sågs teratogena effekter på råttor. Inga teratogena effekter sågs på möss och kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Povidon

Majsstärkelse

Krospovidon

Natriumlaurilsulfat

Mikrokrystallin cellulosa

Hydrerad ricinolja

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/Aluminium).

Förpackningsstorlekar

10, 20, 30, 40, 60, 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

NordicInfu Care AB
Box 1225
131 28 Nacka Strand

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47977

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-05-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2013-05-16