

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

COSTI (КОСТИ) 10 mg таблетки

2. Качествен и количествен състав

Всяка таблетка съдържа 10 mg домперидон (*domperidone*) Е.Р.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетка.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Възрастни

Облекчаване на симптомите на гадене и повръщане, усещане за раздуване на епигастриума, дискомфорт в горната част на корема и връщане на стомашно съдържимо.

Деца

Облекчаване на симптомите на гадене и повръщане.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-2292 / 18.06.081.
Одобрено: 16/15.07.



4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчително е пероралният прием на Costi да бъде преди хранене. Ако се вземе след храна, в известна степен, се забавя резорбцията му.

Възрастни и юноши (над 12 години, с телесно тегло 35 kg или повече):

Първоначалната продължителност на лечението е четири седмици. Пациентите трябва да бъдат прегледани отново след четири седмици и повторно да бъде преценена необходимостта от продължаване на лечението.

1 до 2 таблетки от 10 mg, три до четири пъти дневно, като максималната дневна доза е 80 mg.

Таблетките са неподходящи за употреба при деца с телесно тегло по-ниско от 35 kg.

4.3. Противопоказания

Costi е противопоказан при следните състояния:

- Известна свръхчувствителност към домперидон или към някое от помощните вещества;
- Пролактин-секретиращ тумор на хипофизната жлеза (пролактином).

Costi не трябва да се прилага в случаи, при които стимулирането на стомашния мотилитет може да е опасно: стомашно-чревен кръвоизлив, механична обструкция или перфорация.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения при употреба



Употреба по време на кърмене:

При най-високия препоръчителен дозов режим общото количество домперидон, екскретирано в човешката кърма е по-малко от 7µg дневно. Не е установено дали това е опасно за новороденото. Затова, кърменето не се препоръчва при майки, които приемат Costi.

Употреба при чернодробни увреждания:

Тъй като домперидон се метаболизира предимно в черния дроб, Costi не трябва да употребява от пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречна недостатъчност:

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин > 6 mg/100 ml, т.е. > 0.6 mmol/l), елиминационният полуживот на домперидон се удължава от 7.4 на 20.8 часа, но плазмените нива на лекарството са по-ниски от тези при здрави доброволци. Поради това, че много малка част от лекарството се отделя през бъбреците в непроменен вид, обикновено не се изисква промяна в дозировката при еднократно приложение на пациенти с бъбречна недостатъчност. Въпреки това, при повторно приложение, честотата на приемане трябва да се намали на един до два пъти дневно, в зависимост от тежестта на увреждането, а може да е необходимо да бъде намалена и дозата. Такива пациенти, на продължително лечение, трябва да бъдат проследявани редовно.

Употреба с кетоконазол:

В проучване за лекарствени взаимодействия е съобщено леко удължаване на QT интервала (средно по-малко от 10 msec) при употреба с кетоконазол перорално. Въпреки, че значимостта на това проучване не е напълно изяснена, трябва да се



имат предвид алтернативни терапевтични възможности, ако е необходимо противогъбично лечение (виж също точка 4.5).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Основният метаболитен път на домперидон е чрез CYP3A4. *In vitro* данни показват, че едновременната употреба с лекарства, които значително инхибират този ензим, може да доведе до повишаване на плазмените нива на домперидон. Изпитванията *in vivo* за взаимодействие с кетоконазол показват, че той подчертано инхибира CYP3A4-медиацията на първо преминаване на домперидон.

Фармакокинетично проучване показва, че AUC и максималната плазмена концентрация на домперидон се увеличават с фактор 3 при съвместно приложение с кетоконазол перорално (в стационарно състояние). Установен е слаб ефект на удължаване на QT интервала (средно по-малко от 10 msec) при тази комбинация, като този ефект е по-изразен отколкото наблюдавания при самостоятелно приложение на кетоконазол. Ефектът на удължаване на QT интервала не се установява при самостоятелно приложение на домперидон при пациенти без съпътстващи заболявания, дори при високи перорални дози (до 160 mg/дневно).

Резултатите от това проучване за междулекарствени взаимодействия трябва да се имат предвид при предписване на домперидон съвместно със силни CYP3A4 инхибитори, например: кетоконазол, ритонавир и еритромицин (виж също точка 5.2).

4.6. Бременност и кърмене

Данните от постмаркетингови проучвания за употребата на домперидон при бременни жени са ограничени. Изследвания при плъхове показват репродуктивна токсичност при високи, токсични за майката, дози. Потенциалният риск при хора не е известен. Затова, Costi трябва да се използва по време на бременност, само когато употребата му е оправдана от очакваната терапевтична полза.



Лекарството се отделя в млякото на кърмещи плъхове (предимно под формата на метаболити: пикови концентрации от 40 и 800 ng/ml след перорално и интравенозно приложение на 2.5 mg/kg, съответно). При кърмещи жени концентрациите на домперидон в кърмата са 10 до 50% по-ниски от съответните плазмени концентрации и не се очаква да надвишат 10ng/ml. Общото количество на отделения в човешката кърма домперидон се очаква да бъде по-малко от 7 µg на ден при най-високия препоръчителен дозов режим. Не е известно дали това е вредно за новороденото. Затова за майки приемачи Costi не се препоръчва кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Costi не повлиява или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са разделени по честота, като е следвана следната установена практика: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), вкл. отделни съобщения.

Нарушения на имунната система: Много редки; алергична реакция, като например анафилаксия, анафилактичен шок, анафилактична реакция, уртикария и ангиоедем.

Нарушения на ендокринната система: рядко; повишени нива на пролактин.

Нарушения на нервната система: много редки; екстрапирамидни нежелани ефекти.

Стомашно-чревни нарушения: редки; стомашно-чревни разстройства, включващи много редки преходни чревни спазми; много рядко: диария.



Нарушения на кожата и подкожната тъкан: много редки; сърбеж, обрив, уртикария.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: редки; галакторея, гинекомастия, аменорея.

Тъй като хипофизата се намира извън кръвно-мозъчната бариера, е възможно домперидон да предизвика повишение на нивата на пролактина. В редки случаи, тази хиперпролактинемия може да доведе до нервно-ендокринологични нежелани ефекти, каквито са галактореята, гинекомастията и аменореята.

Много рядко се наблюдават екстрапирамидни нежелани ефекти при новородени и деца, и по изключение, при възрастни. Тези нежелани ефекти преминават спонтанно и напълно скоро след като лечението бъде прекратено.

4.9. Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране може да включват сънливост, дезориентация и екстрапирамидни реакции, особено при деца.

Лечение

Няма специфичен антидот за домперидон, но в случай на предозиране може да се направи стомашна промивка както и да се даде активен въглен. Препоръчват се внимателно медицинско наблюдение и поддържаща терапия.

Антихолинергични и антипаркинсонови лекарства могат да помогнат при контролирането на екстрапирамидните реакции.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: A03F A 03

Фармакотерапевтична група: пропульсиви.



Домперидон е антагонист на допамина с антиеметични свойства. Домперидон трудно преминава през хемато-енцефалната бариера. При употреба на домперидон, особено при възрастни, много рядко се наблюдават екстрапирамидни нежелани ефекти, но той стимулира отделянето на пролактин от хипофизата. Неговите антиеметични свойства може да се дължат както на комбинирането на периферни (гастро-кинетични ефекти), както и на антагонизъм към допаминовите рецептори в хеморецепторната тригерна зона, която се намира извън кръвно-мозъчната бариера в *area postrema*. Опитите с животни, както и ниските концентрации, открити в мозъка, показват преобладаващия периферен ефект на домперидон върху допаминовите рецептори.

Проучванията при хора показват, че при перорален прием, домперидон повишава езофагеалното налягане в долната част на хранопровода, подобрява антро-дуоденалния мотилитет и ускорява изпразването на стомаха. Няма ефект върху стомашната секреция.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

При лица, на гладно, домперидон се резорбира бързо след перорално приложение, като пикови плазмени концентрации се достигат след 30 до 60 минути. Причина за ниската абсолютна бионаличност на пероралния домперидон (приблизително 15%) е екстензивният метаболизъм на първо преминаване в чревната стена и черния дроб. Въпреки че при здрави лица, бионаличността на домперидон се повишава при прием след хранене, пациенти със стомашно-чревни оплаквания трябва да приемат домперидон 15-30 минути преди хранене. Понижената стомашна киселинност намалява резорбцията на домперидон. Бионаличността на перорално приетия домперидон се понижава при предшестваш прием на циметидин и натриев бикарбонат. При перорален прием на лекарството, след хранене, времето на максимална резорбция е леко удължено, а AUC се увеличава в известна степен.



Разпределение

Перорално приет домперидон не дава признаци на кумулиране и не индуцира собствен метаболизъм; максимално плазмено ниво след 90 минути от 21 ng/ml, след двуседмично перорално приложение на доза от 30 mg дневно, е почти равно на това след първата доза - 18 ng/ml. Домперидон се свързва с плазмените белтъци в 91-93%. Изследванията за разпределение с радиоактивно белязан продукт при животни показват широко разпределение в тъканите, но ниски концентрации в мозъка. При плъхове малко количество от лекарството преминава през плацентата.

Метаболизъм

Домперидон се метаболизира бързо и почти напълно в черния дроб, чрез хидроксилиране и N-деалкилиране. In vitro експерименти за метаболизма, проведени с диагностични инхибитори показват, че CYP3A4 е основната форма на цитохром P-450, включена в N-деалкилирането на домперидон, докато CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участват в ароматното хидроксилиране на домперидон.

Екскреция

Излъчването чрез урината и изпражненията достига съответно 31 и 66% от пероралната доза. Количеството лекарство, което се екскретира непроменено е малко (10% от фекалното излъчване и приблизително 1% от излъчването чрез урината). Плазменият полуживот след еднократна перорална доза е 7-9 часа при здрави лица, но е удължен при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Електрофизиологически изследвания, in vitro и in vivo, показват наличието на общ умерен риск, домперидон да доведе до удължаване на QT интервала при хора. При



in vitro изследвания върху изолирани клетки, прехвърлени с HERG и върху изолирани миоцити от морско свинче, съотношението е около 10, въз основа на стойностите на IC₅₀ инхибиращи потока през йонните канали, в сравнение с свободните плазмени концентрации при хора, след приложение на максималната дневна доза от 20 mg (q.i.d.). Въпреки това, границите на безопасност при in vitro експерименти върху изолирани сърдечни тъкани и при модели in vivo (куче, морско свинче, зайци, чувствителни към torsades de pointes) надвишават свободните плазмени концентрации при хора на максимална дневна доза (20mg q.i.d.) повече от 50 пъти. При наличие на инхибиране на метаболизма чрез CYP3A4, свободните плазмени концентрации на домперидон могат да се покачат над 10 пъти.

При висока, токсична за майката доза (над 40 пъти по-висока от препоръчителната доза за хора) са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове. Тератогенност не е наблюдавана при мишки и зайци.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетките Costi също съдържат като помощни вещества:

царевично нишесте,
микрочестална целулоза,
натриев нишестен глюколат,
кроскармелоза натрий,
силициев диоксид, колоиден,
магнезиев стеарат,
еритрозин натрий.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.



6.3. Срок на годност

Пет (5) години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на сухо място, при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Комбинирани блистери от поливинилхлорид и алуминиево фолио, с десет таблетки.

Картонена кутия, съдържаща двадесет и тридесет таблетки и информация за пациента.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

Само за перорално приложение.

7. Притежател на разрешението за употреба

Medochemie Ltd, 3505 Limassol, 1-10 Astronafton Street, Кипър

8. Номер(а) на разрешението за употреба

20010412

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешение: 02.05.2001 г.

Дата на последно подновяване:

10. Дата на актуализиране на текста: юни 2008

