

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Domperidon STADA 10 mg raspadljive tablete za usta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg domperidona.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži <10 ppm sumporovog dioksida (E220) i maltodekstrin (izvor glukoze).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljive tablete za usta. Bijela okrugla tableta, promjera 5 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Domperidon STADA je indiciran za ublažavanje simptoma mučnine i povraćanja. Domperidon STADA je indiciran u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne mase od 35 kg ili više.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Tablete domperidona trebaju se uzimati pri najnižoj učinkovitoj dozi, tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu mučnine i povraćanja.

Oralne tablete domperidona preporučuje se uzimati prije obroka. Ako se uzimaju nakon obroka, apsorpcija lijeka je u određenoj mjeri odgođena.

Bolesnici trebaju pokušati uzimati svaku dozu u predviđeno vrijeme. Ako se predviđena doza propusti, propuštenu dozu potrebno je preskočiti i nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena.

Maksimalno trajanje liječenja obično ne bi trebalo biti dulje od tjedan dana.

#### Doziranje

Odrasle osobe i adolescenti (u dobi od 12 ili više godina i tjelesne mase od 35 ili više kg)

Jedna tableta od 10 mg do tri puta na dan, uz maksimalnu dozu od 30 mg na dan.

### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost domperidona u djece mlađe od 12 godina nije utvrđena (vidjeti dio 5.1).

Djelotvornost domperidona u adolescenata i djece starije od 12 godina i tjelesne težine manje od 35 kg nije utvrđena.

### Oštećenje funkcije jetre

Domperidon je kontraindiciran kod umjerenog do teškog oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Međutim, kod blagog oštećenja funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

### Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom da je kod teškog oštećenja funkcije bubrega produljeno poluvrijeme eliminacije domperidona nakon ponovljene primjene, učestalost doziranja domperidona treba se smanjiti na jedanput do dvaput dnevno, ovisno o težini oštećenja, a moguća je i potreba za smanjenjem doze.

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Raspadljive tablete za usta brzo se raspadaju u ustima pomoću sline, te se mogu uzimati s ili bez vode.

Ako se uzima bez vode, tableta se mora postaviti na jezik i raspasti u ustima prije gutanja. Čaša vode može se popiti nakon toga, ako je potrebno.

## **4.3. Kontraindikacije**

Domperidon je kontraindiciran u sljedećim situacijama:

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Tumor hipofize koji luči prolaktin (prolaktinom).
- Kada bi stimulacija pokretljivosti probavnog sustava mogla biti štetna, npr. u bolesnika s gastrointestinalnim krvarenjem, mehaničkom opstrukcijom ili perforacijom.
- U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).
- U bolesnika s poznatim postojećim produljenjem intervala srčane provodljivosti, osobito QTc, bolesnika sa značajnim poremećajem elektrolita ili podležećim srčanim oboljenjem poput kongestivnog zatajenja srca (vidjeti dio 4.4).
- Istodobna primjena s lijekovima koji produljuju QT interval, uz iznimku apomorfina (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Istodobna primjena s potentnim inhibitorima CYP3A4 (neovisno o njihovom učinku na QT interval) (vidjeti dio 4.5).

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### **Oštećenje funkcije bubrega**

S obzirom da je poluvrijeme eliminacije domperidona produljeno je kod teškog oštećenja funkcije bubrega, kod ponovljene primjene učestalost doziranja domperidona treba smanjiti na jedanput ili dvaput dnevno, ovisno o težini stanja, a možda će biti potrebno i smanjenje doze.

### **Kardiovaskularni učinci**

Domperidon je povezan s produljenjem QT intervala na elektrokardiogramu. Tijekom praćenja nakon puštanja lijeka u promet, u bolesnika koji su uzimali domperidon bilo je vrlo rijetkih slučajeva produljenja QT intervala i *torsades de pointes*. Ovi slučajevi uključuju bolesnike s nepovoljnim rizičnim faktorima, abnormalnostima elektrolita i istodobno primjenjivanim lijekovima, što su mogli biti doprinoseći faktori (vidjeti dio 4.8).

Epidemiološka ispitivanja pokazala su da je domperidon povezan s povećanim rizikom od ozbiljnih ventrikularnih aritmija ili iznenadne srčane smrti (vidjeti dio 4.8). Viši rizik primijećen je u bolesnika starijih od 60 godina, u bolesnika koji su uzimali dnevne doze veće od 30 mg i u bolesnika koji su istodobno uzimali lijekove koji produžuju QT interval ili inhibitore CYP3A4.

Domperidon treba primjenjivati pri najnižoj učinkovitoj dozi.

Domperidon je kontraindiciran u bolesnika s poznatim postojećim produljenjem intervala srčane provodljivosti, osobito QTc intervala, u bolesnika sa značajnim poremećajem elektrolita (hipokalijemija, hiperkalijemija, hipomagnezijemija), ili bradikardijom, ili u bolesnika s podležećim srčanim bolestima poput kongestivnog zatajenja srca, zbog povišenog rizika od ventrikularne aritmije (vidjeti dio 4.3). Poznato je da su poremećaji elektrolita (hipokalijemija, hiperkalijemija, hipomagnezijemija) ili bradikardija stanja koja povećavaju rizik od aritmije.

Liječenje domperidonom treba se prekinuti ako se jave znakovi ili simptomi koji se mogu povezati sa srčanom aritmijom, a bolesnici se moraju savjetovati sa svojim liječnikom.

Bolesnicima treba savjetovati da hitno prijave bilo koje srčane simptome.

#### *Uporaba s apomorfinom:*

Domperidon je kontraindiciran u kombinaciji s lijekovima koji produljuju QT-interval, uključujući apomorfin, osim ako korist istodobne primjene s apomorfinom nadmašuje rizike te samo ako su u potpunosti poduzete preporučene mjere opreza za istodobnu primjenu navedene u sažetku opisa svojstava lijeka apomorfin. Za više informacija vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka apomorfin.

#### **Pomoćne tvari**

Pomoćna tvar sumporov dioksid (E220) rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Pomoćna tvar maltodekstrin sadrži izvor glukoze. Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Kada se istodobno primjenjuju antacidi ili antisekretorni lijekovi, ne bi se smjeli uzimati u isto vrijeme kada i formulacije domperidona za oralnu primjenu, tj. trebali bi se uzeti nakon, a ne prije obroka.

#### Istodobna primjena s levodopom

Iako se smatra da nije potrebna prilagodba doze levodope, zabilježen je porast koncentracije u plazmi (najviše 30% - 40%) kada se domperidon uzimao istodobno s levodopom.

Glavni metabolički put domperidona je preko CYP3A4. *In vitro* podaci ukazuju da istodobna primjena lijekova koji značajno inhibiraju ovaj enzim može rezultirati povišenom razinom domperidona u plazmi.

Povišen rizik od produljenja QT intervala, zbog farmakodinamičkih i/ili farmakokinetičkih interakcija.

#### **Istodobna primjena sljedećih lijekova je kontraindicirana**

Lijekovi koji produljuju QTc interval (rizik od torsades de points)

- antiaritmici skupine IA (npr., disopiramid, hidrokinidin, kinidin)
- antiaritmici skupine III (npr., amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- određeni antipsihotici (npr., haloperidol, pimoqid, sertindol)
- određeni antidepresivi (npr., citalopram, escitalopram)
- određeni antibiotici (npr., eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, spiramicin)
- određeni fungicidi (npr., flukonazol, pentamidin)
- određeni antimalarici (osobito halofantrin, lumefantrin)
- određeni gastrointestinalni lijekovi (npr., cisaprid, dolasetron, prukaloprid)

- određeni antihistaminici (npr., mekvitazin, mizolastin)
- određeni lijekovi za liječenje raka (npr., toremifen, vandetanib, vinkamin)
- određeni drugi lijekovi (npr., bepridil, difemanil, metadon)
- apomorfina, osim ako korist istodobne primjene nadmašuje rizike te samo ako su u potpunosti poduzete preporučene mjere opreza za istodobnu primjenu. Za više informacija vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka apomorfina.(vidjeti dio 4.3).

Potentni inhibitori CYP3A4 (neovisno o njihovom učinku na produljenje QT intervala), tj.:

- inhibitori proteaze (npr. ritonavir, sakvinavir, telaprevir)
  - sistemski azolni antifungicidi (npr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol)
  - određeni makrolidni antibiotici (npr. klaritromicin i telitromicin)
- (vidjeti dio 4.3).

#### **Istodobna primjena sljedećih lijekova se ne preporučuje**

Umjereni inhibitori CYP3A4 tj. diltiazem, verapamil i neki makrolidi.

#### **Pri istodobnoj primjeni sljedećih lijekova potreban je oprez**

Potreban je oprez prilikom istodobne primjene s lijekovima koji induciraju bradikardiju i hipokalijemiju, kao i sa sljedećim makrolidima uključenima u produljenje QT intervala: azitromicin i roksitromicin (klaritromicin je kontraindiciran jer je on potentni inhibitor CYP3A4).

Popis lijekova naveden iznad je reprezentativan, a ne isključujući.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni domperidona u trudnica iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Ispitivanje na štakorima pokazalo je reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama, toksičnima za majku. Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Stoga, lijek se u trudnoći treba primjenjivati samo kada je to opravdano očekivanim terapijskim učinkom.

##### Dojenje

Domperidon se izlučuje u mlijeko u ljudi i dojenčad primi manje od 0,1% majčine doze prilagođene prema tjelesnoj težini. Nakon izlaganja putem majčinog mlijeka, ne može se isključiti pojava nuspojave, osobito srčanih učinaka. Potrebno je odlučiti o prekidu dojenja ili prekidu/privremenom prekidu liječenja domperidonom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku. Potreban je oprez u slučaju rizika od produljenja QTc intervala u dojenčadi.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kod primjene domperidona zabilježene su omaglica i somnolencija (vidjeti dio 4.8). Stoga je potrebno savjetovati bolesnike da ne voze i ne rade sa strojevima i da se ne uključuju u aktivnosti za koje je nužna mentalna budnost i koordinacija, sve dok se ne utvrdi kako lijek utječe na njih.

#### **4.8. Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost domperidona procijenjena je u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. Klinička ispitivanja uključila su 1275 bolesnika s dispepsijom, gastroezofagealnom refluksnom bolesti (GERB), sindromom iritabilnog crijeva (IBS), mučninom i povraćanjem ili drugim povezanim stanjima u 31 dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Svi bolesnici bili su u dobi od najmanje 15 godina i primili su najmanje jednu dozu domperidona (osnovni domperidon). Medijan ukupne dnevne doze bio je 30 mg (u rasponu od 10 mg do 80 mg), dok je medijan trajanja izloženosti bio 28 dana (u rasponu od 1 do 28 dana).

Ispitivanja kod dijabetičke gastropareze ili simptoma nastalih kemoterapijom ili parkinsonizma su isključena.

#### Tablični popis nuspojava

Korištene su sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\,000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

Kada se učestalost ne može procijeniti na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, navodi se kao „Nepoznato“.

Organski sustav	Nuspojava		
	Učestalost		
	Često	Manje često	Nepoznato
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok)
<b>Psijatrijski poremećaji</b>		Gubitak libida Anksioznost Agitacija Nervoza	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Omaglica Somnolencija Glavobolja Ekstrapirimalni poremećaj	Konvulzije Sindrom nemirnih nogu*
<b>Poremećaji oka</b>			Okulogirična kriza
<b>Srčani poremećaji</b>			Ventrikularne aritmije Produljenje QTc intervala Torsade de Pointes Iznenadna srčana smrt (vidjeti dio 4.4)
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Suhoća usta	Proljevi	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Osip Pruritus Urtikarija	Angioedem
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			Retencija urina
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>		Galaktoreja Bol u dojčkama Osjetljivost dojki	Ginekomastija Amenoreja
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Astenija	
<b>Pretrage</b>			Abnormalne pretrage funkcije jetre Povišena razina prolaktina u krvi

\* pogoršanje sindroma nemirnih nogu u bolesnika s Parkinsonovom bolešću

U 45 kliničkih ispitivanja u kojima se domperidon koristio u većim dozama, dulje vrijeme i za dodatne indikacije, uključujući dijabetičku gastroparezu, učestalost nuspojava (osim suhoće usta) bila je znatno veća. To je bilo posebno očito za farmakološki predvidljive događaje povezane s povećanim

prolaktinom. Uz gore navedene reakcije, zabilježene su i akatizija, iscjedak iz dojke, povećanje grudi, oticanje dojke, depresija, preosjetljivost, poremećaj laktacije i neredovite menstruacije.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

### **Simptomi**

Predožiranje je primarno prijavljeno u dojenčadi i djece. Simptomi predožiranja mogu uključiti agitaciju, promjene svijesti, konvulzije, dezorijentaciju, somnolenciju i ekstrapiramidalne reakcije.

### **Liječenje**

Nema specifičnog antidota za domperidon. U slučaju predožiranja, potrebno je odmah primijeniti standardno simptomatsko liječenje. Zbog mogućeg produljenja QT intervala, potrebno je pratiti EKG. Preporučuje se strogi liječnički nadzor i potporno liječenje. U kontroliranju ekstrapiramidalnih poremećaja mogu pomoći antikolinergici i antiparkinsonici.

Preporučuje se kontaktirati centar za toksikologiju radi dobivanja važećih preporuka za upravljanje predožiranjem.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

**Farmakoterapijska skupina:** Propulzivi, ATK oznaka: A03FA03

#### Mehanizam djelovanja

Domperidon je antagonist dopamina s antiemetičkim svojstvima. Domperidon ne prelazi lako krvno-moždanu barijeru. U osoba koje uzimaju domperidon, osobito odraslih, ekstrapiramidalni poremećaji su vrlo rijetki, ali domperidon potiče otpuštanje prolaktina iz hipofize. Njegov antiemetički učinak može biti posljedica kombinacije perifernih (gastro-kinetičkih) učinaka i anatagonizma dopaminskog receptora u zoni stimulacije kemoreceptora, koja se nalazi van krvno-moždane barijere u području aree postreme. Ispitivanja na životinjama, zajedno s niskim koncentracijama nađenim u mozgu, upućuju na pretežno periferni učinak domperidona na dopaminske receptore.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja u ljudi su pokazala da peroralni domperidon povećava niži ezofagealni tlak, poboljšava antroduodenalnu pokretljivost i ubrzava pražnjenje želuca. Nema učinka na želučanu sekreciju.

Temeljito ispitivanje QT intervala provedeno je u skladu sa smjernicama ICH-E14. Ovo je ispitivanje uključivalo placebo, aktivni komparator i pozitivnu kontrolu i bilo je provedeno na zdravim ispitanicima sa dozama domperidona od 10 ili 20 mg primijenjenima 4 puta na dan, do 80 mg na dan. U ovom ispitivanju 4. dan je pronađena maksimalna razlika QTc intervala između domperidona i placeba u srednjoj vrijednosti promjene od početnih vrijednosti dobivenoj metodom najmanjih kvadrata od 3,4 ms za 20 mg domperidona primijenjenog 4 puta na dan. 90 %-tni dvostrani interval pouzdanosti (CI: 1,0 do 5,9 ms) nije prelazio 10 ms. U ovom ispitivanju, nisu primijećeni klinički značajni učinci na QTc interval kod primjene domperidona do 80 mg/dan (što je npr. više nego dvostruka maksimalna preporučena doza).



Ipak, dva prethodna ispitivanja interakcija između lijekova pokazala su neke dokaze produljenja QTc intervala kad je domperidon primjenjivan kao monoterapija (10 mg, 4 puta na dan). Najveća vremenski usklađena srednja razlika QTcF intervala između domperidona i placeba bila je 5,4 ms (95 % CI: -1,7 do 12,4), odnosno 7,5 ms (95 % CI: 0,6 do 14,4).

#### Kliničko ispitivanje u dojenčadi i djece ≤12 godina

Multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano prospektivno ispitivanje paralelnih skupina provedeno je kako bi se procijenila sigurnost i djelotvornost domperidona u 292 djece s akutnim gastroenteritisom u dobi od 6 mjeseci do 12 godina (medijan 7 godina). Uz oralno rehidracijsko liječenje (ORL), randomizirani ispitanici primali su domperidon oralnu suspenziju od 0,25 mg/kg (do maksimalno 30 mg domperidona/dan) ili placebo, 3 puta dnevno, do 7 dana. Ovo ispitivanje nije postiglo primarni cilj, koji je trebao pokazati da je suspenzija domperidona uz ORL učinkovitija od placeba i ORT-a u smanjenju epizoda povraćanja tijekom prvih 48 sati nakon prve primjene liječenja (vidjeti dio 4.2).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Domperidon se brzo apsorbira nakon peroralne primjene, uz vršne koncentracije u plazmi približno 1 sat nakon doziranja. Vrijednosti C<sub>max</sub> i AUC domperidona povećavaju se proporcionalno dozi u rasponu doza od 10 do 20 mg. Dvostruka ili trostruka akumulacija AUC domperidona primijećena je prilikom primjene ponovljenih doza domperidona četiri puta dnevno (svakih 5 sati) tijekom 4 dana.

Iako se bioraspoloživost domperidona u zdravih osoba povećava ako se uzima nakon obroka, bolesnici s gastrointestinalnim tegobama trebaju uzimati domperidon 15 – 30 minuta prije obroka. Smanjena kiselost želuca smanjuje apsorpciju domperidona. Bioraspoloživost oralnog domperidona smanjuje se prethodnom istodobnom primjenom cimetidina i natrijevog bikarbonata.

### Distribucija

91% do 93% domperidona vezano je na proteine u plazmi. Ispitivanja distribucije na životinjama, s radioaktivno obilježenim lijekom, nisu pokazala raspodjelu u tkivima, ali jesu nisku koncentraciju u mozgu. Male količine lijeka prelaze placentu u štakora.

### Biotransformacija

Domperidon podliježe brzom i opsežnom metabolizmu u jetri, putem hidroksilacije i N-dealkilacije. *In vitro* ispitivanja biotransformacije s dijagnostičkim inhibitorima pokazala su da je CYP3A4 glavni oblik citokroma P-450 uključen u N-dealkilaciju domperidona, dok su u aromatsku hidroksilaciju domperidona uključeni CYP3A4, CYP1A2 i CYP2E1.

### Eliminacija

Do 31% oralne doze izlučuje se urinom, dok se do 66% oralne doze izlučuje fecesom. Udio lijeka koji se izlučuje u nepromijenjenom obliku je mali (10% fekalne ekskrecije i približno 1% urinarne ekskrecije). Nakon jednokratne peroralne doze, poluvijek lijeka je 7 do 9 sati u zdravih ispitanika, ali je produljen u bolesnika s ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega.

## **Posebne populacije**

### Oštećenje funkcije jetre

U ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Pugh indeks 7 do 9, Child-Pugh stadij B), AUC vrijednost domperidona je 2,9 puta viša, a vrijednost C<sub>max</sub> 1,5 puta viša nego u zdravih ispitanika.

Slobodna frakcija je povećana za 25 %, a terminalni poluvijek eliminacije produljen s 15 na 23 sata. S obzirom na vrijednosti C<sub>max</sub> i AUC, ispitanici s blagim oštećenjem funkcije jetre imaju nešto nižu sistemsku izloženost nego zdravi ispitanici, bez promjene u vezanju na proteine ili terminalnom poluvijeku. Osobe s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivane. Domperidon je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

### Oštećenje funkcije bubrega

U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), eliminacijski poluvijek domperidona povećan je sa 7,4 na 20,8 sati, ali su razine lijeka u plazmi bile niže nego u zdravih dobrovoljaca.

Budući da se vrlo malo lijeka (približno 1%) izlučuje u nepromijenjenom obliku putem bubrega, nije vjerojatno da je potrebna prilagodba jednokratne doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Međutim, tijekom ponovljenog doziranja, učestalost doziranja treba se smanjiti na jedanput ili dvaput dnevno, ovisno o težini stanja, a može biti potrebno i smanjiti dozu.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Elektrofiziološka ispitivanja domperidona *in vitro* i *in vivo* ukazuju na sveukupno umjeren rizik za produljenje QTc intervala u ljudi. U *in vitro* eksperimentima na izoliranim stanicama u koje je transfekcijom unesen gen hERG i na izoliranim stanicama miocita zamorca, izloženost je bila 26 do 47 puta veća na osnovu vrijednosti  $IC_{50}$  koje inhibiraju struju kroz IKr ionske kanale, u odnosu na koncentracije slobodnog lijeka u plazmi kod ljudi poslije primjene maksimalne dnevne doze od 10 mg 3 puta na dan. U eksperimentima *in vitro* na izoliranim srčanim tkivima, sigurnosne granice za produljenje trajanja akcijskog potencijala bile su 45 puta veće od koncentracija slobodnog lijeka u plazmi ljudi pri maksimalnoj dnevnoj dozi (10 mg 3 puta na dan). U *in vitro* proaritmijским modelima (izolirano perfundirano srce po Langendorffu) sigurnosne granice su bile 9 do 45 puta veće od koncentracija slobodnog lijeka u plazmi ljudi pri maksimalnoj dnevnoj dozi (10 mg 3 puta na dan). U *in vivo* modelima, razine na kojima nema učinka na produljenje QTc intervala u pasa, i induciranja aritmija u modelu kunića senzibiliziranog na torsade de pointes, prelazile su više od 22 puta, odnosno 435 puta koncentracije slobodnog lijeka u humanoj plazmi pri maksimalnoj dnevnoj dozi (10 mg 3 puta na dan). U modelu anesteziranih zamoraca nakon sporih intravenskih infuzija, nije bilo učinaka na QTc interval pri ukupnim koncentracijama u plazmi od 45,4 ng/mL, što je 3-struko više od ukupnih razina u humanoj plazmi pri maksimalnoj dnevnoj dozi (10 mg 3 puta na dan). Važnost ovog posljednjeg ispitivanja za ljude nakon izloženosti peroralno primijenjenom domperidonu nije jasna.

U prisutnosti inhibicije metabolizma putem CYP3A4, koncentracije slobodnog domperidona u plazmi se mogu povisiti do 3 puta.

Pri visoko toksičnoj dozi za ženke štakora (više od 40 puta većoj od preporučene doze za ljude) uočeni su teratogeni učinci u štakora. Nije uočena teratogenost u miševa i kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Mikrokristalična celuloza

Krospovidon

Aroma limuna\*

Magnezijev stearat

Saharinnatrij

Natrijev laurilsulfat

Silicijev dioksid, hidrofobni, koloidni

\*Aroma limuna sastoji se od: maltodekstrina (izvor glukoze), arapske gume, butiliranog hidroksianizola, sumporovog dioksida (E220), alfa-pinena, beta-pinena, mircena, limonena, gamma-terpinena, nerala i geranijala.

### **6.2. Inkompatibilnosti**



Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Veličine pakiranja od 10, 20, i 30 tableta.

Pakiranja s PVC-PVDC/Al blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

STADA d.o.o.  
Hercegovačka 14  
10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-083826960

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19.09.2016.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 25.01.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25.01.2023.