SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gastroperidon®, 10 mg, tablete
INN: domperidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 12,72 mg domperidon-maleata, što odgovara 10 mg domperidona.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Jedna tableta sadrži 54,48 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Okrugle, bikonveksne tablete bele boje, sa utisnutom oznakom „Dm 10“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Gastroperidon se koristi za ublažavanje simptoma mučnine i povraćanja.

4.2. Doziranje i način primene

Treba primenjivati najniže efikasne doze leka Gastroperidon u najkraćem mogućem periodu koji je potreban za kontrolu mučnine i povraćanja.

Lek Gastroperidon se primenjuje oralno. Preporučuje se primena pre obroka. Ukoliko se uzme nakon obroka, resorpcija leka je nešto odložena.

Pacijenti treba da pokušaju da primenjuju svaku dozu leka po unapred utvrđenom rasporedu. Ako se predviđena doza preskoči, treba je izostaviti i primeniti sledeću dozu leka po rasporedu režima doziranja. Ne treba duplirati dozu da bi se nadoknadila propuštena doza.

Uobičajeno, maksimalno trajanje terapije ne treba da bude duže od 7 dana.

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji i telesne mase 35 kg ili više)
Jedna tableta leka Gastroperidon od 10 mg do 3 puta dnevno. Maksimalna dnevna doza je 30 mg.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Primena leka Gastroperidon je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije neophodno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
S obzirom da je kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega produženo poluvreme eliminacije domperidona, prilikom ponovljene primene, treba smanjiti učestalost primene leka Gastroperidon na jednom do dva puta dnevno, u zavisnosti od stepena oštećenja. Moguće je da će biti potrebno i smanjenje doze.

Pedijatrijska populacija
Efikasnost leka Gastroperidon kod dece mlađe od 12 godina nije ustanovljena (videti odeljak 5.1).

Efikasnost leka Gastroperidon kod adolescenata starijih od 12 godina i telesne mase manje od 35 kg nije ustanovljena.

4.3. Kontraindikacije

Primena domperidona je kontraindikovana u sledećim situacijama:
- Poznata preosetljivost na domperidon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (navedenih u odeljku 6.1);
- Prolaktin-oslobađajući tumor hipofize (prolaktinom);
- Kada stimulacija želudačne pokretljivosti može biti štetna npr. kod pacijenata sa gastrointestinalnom hemoragijom, mehaničkom opstrukcijom ili perforacijom;
- Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2);
- Kod pacijenata sa poznatim postojećim produženjem sprovodnih intervala srca, naročito QTc intervala, kao i kod pacijenata sa značajnim poremećajem vrednosti elektrolita ili sa postojećim bolestima srca kao što je kongestivna srčana insuficijencija (videti odeljak 4.4);
- Kod pacijenata koji istovremeno primenjuju lekove koji produžavaju QT interval, sa izuzetkom apomorfina (videti odeljke 4.4 i 4.5);
- Kod pacijenata koji istovremeno primenjuju snažne CYP3A4 inhibitore (nezavisno od njihovog uticaja na produženje QT intervala) (videti odeljak 4.5);
- Kod potvrđenog feohromocitoma ili sumnje na postojanje feohromocitoma zbog rizika od epizode teške hipertenzije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oštećenje funkcije bubrega
Poluvreme eliminacije domperidona je produženo u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega. Kod ponovljene primene, učestalost doziranja domperidona treba da bude smanjena na jednom do dva puta dnevno, u zavisnosti od ozbiljnosti oštećenja. Moguće je da će biti potrebno i smanjenje doze.

Kardiovaskularni efekti
Domperidon je povezan sa produženjem QT intervala na elektrokardiogramu. Tokom postmarketinškog praćenja leka, kod pacijenata koji su primali domperidon veoma retko su prijavljeni slučajevi produženja QT intervala i *torsades de pointes*. Ove prijave su uključivale i pacijente sa dodatnim faktorima rizika, poremećajima elektrolita i istovremenom terapijom sa drugim lekovima, što mogu biti faktori koji doprinose pojavi neželjenih efekata (videti odeljak 4.8).

Epidemiološke studije su pokazale da je domperidon povezan sa povećanim rizikom od ozbiljnih ventrikularnih aritmija ili iznenadne srčane smrti (videti odeljak 4.8). Veći rizik je primećen kod pacijenata starijih od 60 godina, kod pacijenata koji primenjuju domperidon u dnevnim dozama većim od 30 mg, kao i kod pacijenata koji istovremeno sa domperidonom uzimaju lekove koji produžavaju QT interval ili lekove koji su CYP3A4 inhibitori.

Domperidon treba primenjivati u najnižim efikasnim dozama.

Usled rizika od pojave ventrikularnih aritmija, domperidon je kontraindikovan kod pacijenata kod kojih je već utvrđeno produženje sprovodnog intervala srca, naročito QTc intervala, kod pacijenata sa

postojećim produženjem sprovođenja srčanih impulsa, naročito QTc-a, sa značajnim poremećajem vrednosti elektrolita (hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezemija), ili sa bradikardijom, ili kod pacijenata sa postojećim bolestima srca kao što je kongestivna srčana insuficijencija (videti odeljak 4.3). Za poremećaje vrednosti elektrolita (hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezemija) ili za bradikardiju je od ranije poznato da su stanja koja povećavaju rizik od pojave aritmija.

Terapiju domperidonom treba obustaviti ukoliko se pojave znaci ili simptomi koji mogu biti povezani sa srčanim aritmijama, a pacijenti treba da konsultuju svog lekara.

Pacijente treba savetovati da blagovremeno prijave bilo koji simptom koji se odnosi na probleme sa srcem.

Istovremena primena sa apomorfinom
Primena domperidona je kontraindikovana sa lekovima koji produžavaju QT interval uključujući apomorfin, osim ukoliko korist od istovremene primene sa apomorfinom prevazilazi rizik, i samo ukoliko su preporučene mere opreza za istovremenu primenu koje se navode u relevantnom Sažetku karakteristika leka za apomorfin striktno ispunjene. Molimo da obratite pažnju i na infomacije navedene u relevantnom Sažetku karakteristika leka za apomorfin.

Lek Gastroperidon tablete sadrže laktozu monohidrat.
Ove tablete sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze, ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ukoliko se antacidi ili antisekretorni lekovi već primenjuju, njih ne treba uzimati istovremeno sa lekom Gastroperidon, odnosno treba ih uzimati posle obroka, a ne pre obroka.

Istovremena primena sa levodopom
Iako se smatra da nije neophodno prilagođavanje doze levodope, primećeno je povećanje plazma koncentracije (maksimalno 30-40%) kada se domperidon primenjuje istovremeno sa levodopom.

Glavni put metabolizma domperidona je preko izoenzima CYP3A4. *In vitro* podaci ukazuju da istovremena upotreba lekova koji u velikoj meri inhibiraju ovaj izoenzim može dovesti do povećanih koncentracija domperidona u plazmi.

Usled farmakodinamskih i/ili farmakokinetičkih interakcija, povećan je rizik za produženje QT intervala.

Istovremena primena sledećih lekova je kontraindikovana
Lekovi koji produžavaju QTc interval (rizik od pojave *torsades de pointes*):
- antiaritmici klase IA (npr. dizopiramid, hidrokvinidin, kvinidin);
- antiaritmici klase III (npr. amjodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol);
- određeni antipsihotici (npr. haloperidol, pimozid, sertindol);
- određeni antidepresivi (npr. citalopram, escitalopram);
- određeni antibiotici (npr. eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, spiramicin);
- određeni antimikotici (npr. flukonazol, pentamidin);
- određeni antimalarici (naročito halofantrin, lumefantrin);
- određeni gastro-intestinalni lekovi (npr. cisaprid, dolasetron, prukaloprid);
- određeni antihistaminici (npr. mekvitazin, mizolastin);
- određeni lekovi koji se koriste u terapiji kancera (npr. toremifen, vandetanib, vinkamin);
- određeni drugi lekovi (npr. bepridil, difemanil, metadon);
- apomorfin, osim ukoliko korist od istovremene primene prevazilazi rizik i samo ukoliko su preporučene mere opreza za istovremenu primenu koje se navode u relevantnom Sažetku

karakteristika leka za apomorfin striktno ispunjene. Molimo da obratite pažnju i na infomacije navedene u relevantnom Sažetku karakteristika leka za apomorfin (videti odeljak 4.3).

Snažni CYP3A4 inhibitori (nezavisno od njihovog uticaja na produženje QT intervala), na primer:
- inhibitori proteaze (npr. ritonavir, sakvinavir, telaprevir);
- sistemski antimikotici iz grupe azola (npr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol);
- određeni makrolidni antibiotici (klaritromicin i telitromicin) (videti odeljak 4.3);

Istovremena primena sledećih lekova nije preporučena
- Umereni inhibitori CYP3A4, npr. diltiazem, verapamil ili neki makrolidni antibiotici.

Istovremena primena sledećih lekova zahteva oprez prilikom primene
Sa oprezom treba primenjivati lekove koji mogu dovesti do bradikardije i hipokalemije, kao i sledeće lekove iz grupe makrolidnih antibiotika koji utiču na produženje QT intervala: azitromicin i roksitromicin (klaritromicin je kontraindikovan jer je snažan CYP3A4 inhibitor).

Lista lekova koja je data gore je reprezentativna, i nije konačna.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Postmarketinški podaci o primeni domperidona kod trudnica su ograničeni. Studije na pacovima su pokazale reproduktivnu toksičnost pri visokoj, toksičnoj dozi za majke. Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Domperidon, u toku trudnoće, treba da se koristi samo kada se opravdano očekuje terapijska korist.

Dojenje
Domperidon se izlučuje u majčino mleko, pri čemu odojče dobija manje od 0,1% majčine doze, prilagođena telesnoj masi majke. Nakon izlaganja majčinom mleku, ne može se isključiti pojava neželjenih efekata, naročito na nivou srca. Prilikom donošenja odluke da li prekinuti dojenje ili prekinuti (odn. ne započeti) terapiju domperidonom treba uzeti u obzir korist dojenja za dete kao i korist terapije za majku. Ukoliko odojče ima faktore rizika za produženje QTc intervala, treba postupiti sa dodatnim oprezom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nakon primene domperidona kod pacijenata se javila vrtoglavica i somnolencija (videti odeljak 4.8). Zbog ovoga pacijente treba savetovati da ne upravljaju vozilima ili rukuju mašinama, kao i da ne obavljaju druge aktivnosti koje zahtevaju mentalnu budnost i koordinaciju dok ne utvrde kako domperidon deluje na njih.

4.8. Neželjena dejstva

Bezbednost primene domperidona je ispitana u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju. Klinička ispitivanja su sprovedena na 1275 pacijenata sa dispepsijom, gastro-ezofagealnim refluksom (engl. *gastro-oesophageal reflux disorder*, GORD), sindromom iritabilnog creva (engl. *Irritable Bowel Syndrome*, IBS), mučninom i povraćanjem ili drugim srodnim stanjima u 31 dvostruko slepim, placebo kontrolisanim studijama. Svi pacijenti su imali najmanje 15 godina i dobili su najmanje jednu dozu domperidona. Srednja ukupna dnevna doza je 30 mg (raspon od 10 do 80 mg), i srednja vrednost trajanja izloženosti leku bila je 28 dana (opseg od 1 do 28 dana). Studije kod dijabetesne gastropareze ili sekundarnih simptoma kod hemioterapije ili parkinsonizma su bile isključene.

Neželjena dejstva leka klasifikovana su, prema učestalosti, na sledeći način: veoma česta (≥1/10), česta (≥1/100, <1/10), povremena (≥1/1000, <1/100), retka (≥1/10000, <1/1000), veoma retka (<1/10000), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klase organskih sistema	**Neželjena reakcija na lek Učestalost**		
	Često	**Povremeno**	**Nepoznato**
Poremećaji imunskog sistema			anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok)
Psihijatrijski poremećaji		Gubitak libida, anksioznost, agitacija, nervoza	
Poremećaji nervnog sistema		Vrtoglavica, somnolencija, glavobolja, ekstrapiramidalni poremećaj	Konvulzije, sindrom nemirnih nogu*
Poremećaji oka			Nevoljno okretanje očne jabučice
Kardiološki poremećaji			Ventrikularne aritmije, produženje QTc intervala, *torsade de pointes*, iznenadna srčana smrt (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	Suva usta	Dijareja	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, svrab, urtikarija	Angioedem
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Urinarna retencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Galaktoreja, bol u dojkama, osetljivost dojki	Ginekomastija, amenoreja
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Astenija	
Ispitivanja			Promenjeni rezultati funkcionalnih testova jetre, povećane koncentracije prolaktina u krvi

*egzacerbacija sindroma nemirnih nogu kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću.

U 45 studija, domperidon se primenjivao u većim dozama, u cilju ispitivanja dužeg trajanja dejstva i dodatnih indikacija, kao što je dijabetesna gastropareza, učestalost neželjenih reakcija (osim suvoće usta) je bila znatno veća. To se posebno odnosi na farmakološke očekivane događaje, koji su u vezi sa povećanim koncentracijama prolaktina. Kao dopuna prethodno navedenim neželjenim reakcijama, takođe su prijavljene i akatizija, iscedak iz dojke, povećanje dojki, otečene dojke, depresija, preosetljivost, poremećaj u laktaciji i neredovna menstruacija.

Ekstrapiramidalni poremećaj se javlja prvenstveno kod novorođenčadi i odojčadi. Drugi efekti povezani sa centralnim nervnim sistemom, kao što su konvulzije, agitacija i pospanost, prvenstveno se javljaju kod odojčadi i dece.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi
Predoziranje je prijavljeno pre svega kod odojčadi i dece. Simptomi predoziranja su agitacija, izmenjena svest, konvulzije, dezorijentacija, pospanost i ekstrapiramidalne reakcije.

Lečenje
Ne postoji specifični antidot za domperidon, ali u slučaju predoziranja, treba odmah primeniti standardnu simptomatsku terapiju. Preporučuje se stalni medicinski nadzor i davanje pomoćne terapije. Treba primeniti EKG monitoring, jer postoji mogućnost za produženje QT intervala. Preporučuje se pažljivo medicinsko praćenje i primena suportivne terapije. U kontroli ekstrapiramidalnih reakcija mogu biti od pomoći antiholinergički lekovi i antiparkinsonici.

Preporučljivo je kontaktirati centar za kontrolu trovanja, radi dobijanja najnovijih preporuka za preduzimanje mera kod predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za gastrointestinalne poremećaje; propulzivi
ATC šifra: A03FA03

Domperidon je antagonist dopamina sa anti-emetičkim delovanjem. Domperidon ne prolazi lako krvno-moždanu barijeru. Kod pacijenata koji uzimaju domperidon, posebno kod odraslih, ekstrapiramidalne neželjene reakcije su veoma retke, ali domperidon stimuliše oslobađanje prolaktina iz hipofize. Njegovo anti-emetičko dejstvo može biti posledica kombinacije perifernih (gastrokinetičkih) dejstava i antagonizma na dopaminskim receptorima u hemoreceptorskoj okidačkoj zoni, smeštenoj van krvno-moždane barijere u *area postrema*. Studije na životinjama, kao i male koncentracije detektovane u mozgu, ukazuju na predominantno dejstvo domperidona na periferne dopaminske receptore. Studije na humanoj populaciji su pokazale da oralno primenjen domperidon povećava pritisak u nižim delovima ezofagusa, poboljšava antroduodenalni motilitet i ubrzava pražnjenje želuca. Na gastričnu sekreciju nema uticaja.

U skladu sa ICH-E14 smernicom, sprovedena je opsežna studija o QT intervalu. Studija je uključivala placebo, aktivnog komparatora i pozitivnu kontrolu. Studija je sprovedena na zdravim dobrovoljcima koji su primali do 80 mg domperidona dnevno, podeljeno u 4 doze od 10 ili 20 mg. Ovom studijom je utvrđena maksimalna razlika QTc intervala između domperidon grupe i placebo grupe u srednjim vrednostima najmanjih kvadrata u promeni od početnih vrednosti za 3,4 milisekunde u slučaju primene domperidona 4 puta po 20 mg dnevno u 4. danu. Dvostrani 90% CI (1,0 do 5,9 milisekundi) nije prelazio

10 milisekundi. U ovoj studiji nisu primećeni klinički značajni efekti na QTc interval prilikom primene domperidona u dozi do 80 mg/dnevno (što je više nego dvostruko veća doza od maksimalno preporučene dnevne doze).

Ipak, dve prethodne studije koje su proučavale interakcije između lekova dale su izvesne dokaze o produženju QTc intervala prilikom primene domperidona kao monoterapije (10 mg, 4 puta dnevno). Najveća razlika u srednjoj vrednosti QTcF vremena između domperidona i placeba je bila 5,4 milisekundi (95% CI: -1,7 do 12,4) odnosno 7,5 milisekundi (95% CI: 0,6 do 14,4), ovim redom.

Kliničke studije kod novorođenčadi i dece od 12 godina i mlađe
Multicentrična, dvostruko-slepa, randomizovana, placebo-kontrolisana, paralelna, prospektivna studija je sprovedena radi procene bezbednosti i efikasnosti domperidona na 292 deteta uzrasta od 6 meseci do 12 godina (prosečan uzrast 7 godina) sa akutnim gastroenteritisom. Pored oralne rehidratacione terapije (ORT), randomizovani ispitanici su dobijali oralnu suspenziju domperidona u dozi od 0,25 mg/kg dnevno (do maksimalnih 30 mg domperidona dnevno), ili placebo, 3 puta dnevno, u trajanju do 7 dana. Ova studija nije postigla primarni cilj, tj. nije dokazala da je kombinacija suspenzije domperidona i oralne rehidratacione terapije efektivnija od kombinacije placeba i oralne rehidratacione terapije u smanjenju procenta ispitanika sa epizodama povraćanja tokom prva 48 sati nakon prve administracije (videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Oralno primenjen domperidon se brzo resorbuje i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi nakon otprilike 60 minuta. U opsegu doza od 10 mg do 20 mg, vrednosti C_{max} i PIK domperidona su se povećavale srazmerno dozi. Dvostruka do trostruka akumulacija PIK vrednosti domperidona je uočena prilikom ponovljenog doziranja domperidona 4 puta dnevno (odn. na svakih 5 sati) u trajanju od 4 dana.

Iako se bioraspoloživost domperidona povećava kada se kod zdravih pacijenata primeni posle obroka, pacijenti sa gastrointestinalnim smetnjama treba da uzimaju lek 15-30 minuta pre obroka. Smanjena kiselost želuca negativno utiče na resorpciju domperidona. Oralna bioraspoloživost se smanjuje ukoliko se prethodno istovremeno uzme cimetidin ili natrijum-bikarbonat.

Distribucija
Domperidon se vezuje za proteine plazme 91-93%. Studije distribucije na životinjama, sa radioaktivno obeleženim lekom, pokazale su široku distribuciju u tkiva, ali nisku koncentraciju u mozgu. Kod pacova, male količine leka prolaze placentu.

Biotransformacija
Domperidon podleže brzom, ekstenzivnom hepatičkom metabolizmu reakcijama hidroksilacije i N-dealkilovanja. *In vitro* metabolički eksperimenti sa dijagnostičkim inhibitorima pokazali su da je CYP3A4 najzastupljeniji izoenzim citohroma P-450 uključen u N-dealkilovanje domperidona, dok su CYP3A4, CYP1A2 i CYP2E1 uključeni u aromatičnu hidroksilaciju domperidona.

Eliminacija
Izlučivanje putem urina i fecesa iznosi do 31%, odnosno, 66% oralno unete doze. Količina leka izlučena u nepromenjenom obliku je mala (10% količine izlučene fecesom i oko 1% količine izlučene urinom). Poluvreme eliminacije posle pojedinačne oralne doze, kod zdravih ispitanika iznosi 7-9 sati, dok je kod pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom produženo.

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre (*Pugh* vrednost od 7 do 9, *Child-Pugh* klasa B), PIK i C_{max} domperidona su 2,9 puta, odnosno 1,5 puta veći nego kod zdravih osoba. Slobodna frakcija leka je povećana za 25%, a terminalno poluvreme eliminacije je produženo sa 15 na 23 sata. Ispitanici sa blagim oštećenjem funkcije jetre imaju nešto manju sistemsku izloženost nego zdravi ispitanici,

zasnovano na C_{max} i PIK, bez promene u vezivanju za proteine ili u terminalnom poluvremenu eliminacije. Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivani. Primena domperidona je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega
Kod ispitanika sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 mL/min/1,73 m^2), poluvreme eliminacije domperidona se povećalo sa 7,4 sati na 20,8 sati, ali su koncentracije leka u plazmi bile manje nego kod zdravih ispitanika. Pošto se veoma malo neizmenjenog leka izlučuje putem bubrega (oko 1%), malo je verovatno da prilikom primene pojedinačne doze treba prilagoditi dozu kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Ipak, prilikom ponovljenog doziranja leka, učestalost doziranja treba smanjiti na jednom do dva puta dnevno, u zavisnosti od stepena oštećenja funkcije bubrega, a po potrebi se može smanjiti i doza.

Pedijatrijska populacija
Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za pedijatrijsku populaciju.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* i *in vivo* ukazuju na postojanje umerenog ukupnog rizika da domperidon izazove produženje QTc intervala u humanoj populaciji. U eksperimentima *in vitro* na izolovanim ćelijama markiranim sa hERG (engl. *human Ether-à-go-go-Related Gene*) i na izolovanim miocitima zamorca, odnosi izloženosti kretali su se od 26 puta do 47 puta, bazirano na IC_{50} vrednostima inhibitornih struja kroz IKr jonske kanale, u poređenju sa slobodnim koncentracijama u plazmi u humanoj populaciji, nakon primene maksimalne dnevne doze od: 10 mg, tri puta dnevno. Bezbednosne granice pri kojima je dolazilo do produženja trajanja akcionog potencijala u *in vitro* eksperimentima na izolovanom tkivu srca, prevazilazile su za 45 puta slobodne koncentracije u plazmi u humanoj populaciji pri maksimalnoj dnevnoj dozi od 10 mg, tri puta dnevno. Koncentracije koje su prevazilazile granicu bezbednosti u *in vitro* eksperimentima na pro-aritmijskim modelima (izolovano *Langedorff*-ovo perfuzovano srce), bile su od 9 do 45 puta veće od slobodnih koncentracija u plazmi u humanoj populaciji, pri maksimalnoj dnevnoj dozi od 10 mg, tri puta dnevno. U *in vivo* modelima, koncentracije leka koje nisu imale efekat na produženje QTc intervala kod pasa, i koncentracije leka koji su indukovali aritmije kod kunića senzibilisanog za *torsades de pointes*, bili su veći za više od 22 puta, odnosno 435 puta, od slobodnih koncentracija u plazmi u humanoj populaciji, pri maksimalnoj dnevnoj dozi od 10 mg, tri puta dnevno. U modelu anesteziranog zamorca, nakon primene spore intravenske infuzije, nije bilo efekta na QTc pri ukupnoj koncentraciji leka u plazmi od 45,4 nanograma/mL, što je 3 puta veća vrednost od ukupne koncentracije u plazmi u humanoj populaciji pri maksimalnoj dnevnoj dozi (10 mg, tri puta dnevno). Značaj kasnije studije za ljude, koja je ispitivala izloženost nakon oralno primenjenog domperidona, nije utvrđen.

U slučaju inhibicije metabolizma putem CYP3A4, slobodne koncentracije domperidona u plazmi mogu se povećati do 3 puta.

Kod pacova su registrovani teratogeni efekti pri primeni velikih doza, toksičnih za majku (doze veće od 40 puta od preporučene humane doze). Kod miševa i kunića, teratogeni efekat nije zapažen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- laktoza, monohidrat;
- skrob, kukuruzni;
- povidon;
- natrijum-laurilsulfat;
- celuloza, mikrokristalna;

- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 003465488 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.05.2009.
Datum poslednje obnove dozvole: 03.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2025.