

1.3.1	Domperidone maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tametil 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg domperidona v obliki 12,72 mg domperidonijevega maleata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 51,2 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so skoraj bele barve, okrogle, rahlo izbočene, z razdelilnim križem na eni strani. Razdelilni križ ni namenjen delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tametil je indicirano za lajšanje simptomov navzee in bruhanja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Treba je uporabiti najnižji učinkoviti odmerek zdravila Tametil za najkrajše možno trajanje zdravljenja, ki je potrebno za nadzor navzee in bruhanja.

Odrasli in mladostniki (stari 12 ali več let, s telesno maso 35 kg ali več)

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Tametil do 3-krat na dan in z največjim dovoljenim odmerkom 30 mg na dan.

Pediatrična populacija

Zaradi potrebe po natančnem odmerjanju je uporaba tablet neprimerna za uporabo pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 35 kg.

Bolniki z ledvično okvaro

Ker je razpolovna doba izločanja pri ponavljajočih se odmerkih domperidona pri hudi ledvični okvari daljša, je treba pogostost odmerjanja zdravila Tametil zmanjšati na enkrat ali 2-krat na dan, odvisno od stopnje okvare, in morda zmanjšati odmerek.

1.3.1	Domperidone maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolniki z jetrno okvaro

Zdravilo Tametil je kontraindicirano pri zmerni ali hudi okvari jeter (glejte poglavje 4.3). Sprememba odmerka pri blagi okvari jeter ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Priporočljivo je, da se zdravilo Tametil vzame pred obrokom. Če bolnik zdravilo vzame po obroku, bo absorpcija zdravila nekoliko počasnejša.

Celo tableto je treba pogoltniti s tekočino (npr. s kozarcem vode).

Bolniki se morajo potruditi, da vzamejo vsak odmerek ob predvidenem času. Če načrtovanega odmerka ne vzamejo, naj izpustijo pozabljeni odmerek in nadaljujejo po začrtanem urniku odmerjanja. Ne smejo vzeti dvojnega odmerka, da bi nadoknadili izpuščen odmerek.

Običajno zdravljenje naj ne traja dlje od enega tedna.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z znanimi obstoječimi podaljšanimi intervali prevodnosti srca, zlasti intervalom QTc, bolniki s hudimi elektrolitskimi motnjami ali drugimi srčnimi boleznimi, kot je srčna odpoved (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravil, ki podaljšujejo interval QT, z izjemo apomorfini (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 (ne glede na njihove učinke na podaljšanje QT) (glejte poglavje 4.5)

Tumor hipofize, ki izloča prolaktin (prolaktinom).

Zdravila Tametil ne smejo dobivati bolniki, ki bi jim povečana motiliteta prebavil škodila (npr. pri krvavitvi iz prebavil, mehanični zapori ali predrtju črevesa).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z ledvično okvaro

Razpolovna doba izločanja domperidona je daljša pri hudi ledvični okvari. Pri ponavljajočih se odmerkih je treba pogostost odmerjanja zmanjšati na enkrat ali dvakrat na dan, odvisno od stopnje ledvične bolezni, in morda zmanjšati tudi velikost odmerkov.

Učinki na srčno-žilni sistem

Domperidon se povezuje s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu. V nadzoru v obdobju trženja so zelo redko poročali o primerih podaljšanja QT in torsades de pointes pri bolnikih, ki jemljejo domperidon. Ta poročila so vključevala bolnike z zavajajočimi dejavniki tveganja, elektrolitskimi motnjami in sočasnim zdravljenjem, ki so lahko prispevajoči dejavniki (glejte poglavje 4.8).

Epidemiološke študije so pokazale, da je bil domperidon povezan s povečanim tveganjem hude ventrikularne aritmije ali nenadne srčne smrti (glejte poglavje 4.8). Opazili so večje tveganje pri bolnikih, starejših od 60 let, bolnikih, ki jemljejo dnevne odmerke, večje od 30 mg, in pri bolnikih, ki istočasno jemljejo zdravila za podaljšanje QT ali zaviralce CYP3A4.

Pri odraslih in otrocih je treba uporabiti najnižji učinkovit odmerek domperidona.

Domperidon je kontraindiciran pri bolnikih z znanimi obstoječimi podaljšanimi intervali prevodnosti srca, zlasti intervala QTc, pri bolnikih s hudimi elektrolitskimi motnjami (hipokaliemija,

1.3.1	Domperidone maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

hiperkaliemija, hipomagneziemija), ali bradikardijo, ali pri bolnikih z obstoječimi srčnimi boleznimi, kot je srčna odpoved zaradi povečanega tveganja za ventrikularno aritmijo (glej poglavje 4.3). Motnje ravnovesja elektrolitov (hipokaliemija, hiperkaliemija, hipomagneziemija) ali bradikardija so znane kot stanja, ki povečujejo tveganje za aritmijo.

Zdravljenje z domperidonom je treba ustaviti, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki so lahko povezani s srčno aritmijo in bolniki se morajo posvetovati z zdravnikom.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poročajo o vseh kardioloških simptomih.

Uporaba z apomorfinom:

Domperidon je kontraindiciran z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, vključno z apomorfinom, razen če korist uporabe z apomorfinom odtehta tveganje in le, če so strogo izpolnjeni vsi priporočeni varnostni ukrepi za sočasno uporabo, priporočeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila z apomorfinom. Prosimo, obrnite se na povzetek glavnih značilnosti zdravila z apomorfinom.

Pediatrična populacija

Uporaba tablet je neprimerna za uporabo pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 35 kg. Nevrološki neželeni učinki so zelo redki (glejte poglavje 4.8). Ker presnovne funkcije in krvno-možganska pregrada v prvih mesecih življenja še niso popolnoma razviti, je tveganje za nevrološke neželene učinke večje pri majhnih otrocih.

Zdravilo Tametil vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glavna presnovna pot domperidona je preko CYP3A4. *In vitro* podatki kažejo, da lahko sočasna uporaba zdravil, ki pomembno zavirajo ta encim, poveča plazemsko koncentracijo domperidona.

Ločene *in vivo* raziskave farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij s peroralno obliko ketokonazola ali peroralno obliko eritromicina pri zdravih ljudeh so potrdile, da ti zdravili močno zavirata presnovo prvega prehoda domperidona, ki poteka preko CYP3A4.

Pri peroralnem dajanju kombinacije 10 mg domperidona štirikrat na dan in 200 mg ketokonazola dvakrat na dan, je bila v obdobju spremljanja srednja vrednost podaljšanja QTc 9,8 ms, spremembe ob posameznih časovnih točkah pa so bile v razponu od 1,2 do 17,5 ms. Pri peroralnem dajanju kombinacije 10 mg domperidona štirikrat na dan in 500 mg eritromicina trikrat na dan, je bila v obdobju spremljanja srednja vrednost podaljšanja QTc 9,9 ms, spremembe ob posameznih časovnih točkah pa so bile v razponu od 1,6 do 14,3 ms. V obeh raziskavah je bilo povečanje vrednosti C_{max} in AUC za domperidon v stanju dinamičnega ravnovesja približno trikratno. V teh raziskavah je bilo tudi ugotovljeno, da je pri samostojnem zdravljenju z domperidonom (10 mg štirikrat na dan) v obdobju spremljanja srednja vrednost podaljšanja QTc 1,6 ms (raziskava s ketokonazolom) in 2,5 ms (raziskava z eritromicinom), pri samostojnem zdravljenju s ketokonazolom (200 mg dvakrat na dan) in eritromicinom (500 mg trikrat na dan) pa 3,8 oz. 4,9 ms.

Povečano tveganje za podaljšanje intervala QT zaradi farmakodinamičnih in/ali farmakokinetičnih interakcij.

Sočasna uporaba naslednjih učinkovin je kontraindicirana:

Zdravila, ki podaljšujejo interval QTc

- antiaritmiki razreda IA (npr. dizopiramid, hidrokinidin, kinidin)
- antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)

1.3.1	Domperidone maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- nekateri antipsihotiki (npr. haloperidol, pimozid, sertindol)
- nekateri antidepresivi (npr. citalopram, escitalopram)
- nekateri antibiotiki (npr. eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, spiramicin)
- nekateri antimikotiki (npr. pentamidin)
- nekateri antimalariki (zlasti halofantrin, lumefantrin)
- nekatera gastrointestinalna zdravila (npr. cisaprid, dolasetron, prukaloprid)
- določeni antihistaminiki (npr. mekitazin, mizolastin)
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo pri raku (npr. toremifen, vandetanib, vinkamin)
- nekatera druga zdravila (npr. bepridil, difemanil, metadon) (glejte poglavje 4.3)
- Apomorfin, razen če korist sočasne uporabe odtehta tveganje in le, če so strogo izpolnjeni vsi varnostni ukrepi pri sočasni uporabi. Prosimo, obrnite se na povzetek glavnih značilnosti zdravila z apomorfinom.

Močni zaviralci CYP3A4 (ne glede na njihove učinke na podaljšanja interval QT), in sicer:

- zaviralci proteaz
- sistemski azolni antimikotiki
- nekateri makrolidi (eritromicin, klaritromicin in telitromicin) (glejte poglavje 4.3)

Sočasna uporaba naslednjih učinkovin ni priporočljiva:

Zmerni zaviralci CYP3A4, t.j. diltiazem, verapamil in nekaj makrolidov. (glejte poglavje 4.3)

Sočasna uporaba naslednjih učinkovin zahteva previdnost pri uporabi

Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki povzročajo bradikardijo in hipokaliemijo, ter pri naslednjih makrolidih, ki so vpleteni v podaljšanje intervala QT: azitromicin in roksitromicin (klaritromicin je kontraindiciran, saj je močan zaviralec CYP3A4).

Zgornji seznam snovi je reprezentativen in ni popoln.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi domperidona pri nosečnicah. V raziskavi vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah je prišlo do toksičnosti pri uporabi visokega, za mater toksičnega, odmerka (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Tametil lahko nosečnice jemljejo samo, če to upravičuje pričakovana korist zdravljenja.

Dojenje

Domperidon se izloča v materino mleko in dojeni otroci prejmejo manj kot 0,1 % odmerka, prilagojenega glede na materino telesno maso. Pojava neželenih učinkov, zlasti učinkov na srce, zaradi izpostavljenosti zdravilu preko materinega mleka, ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitvev/odpoved terapije z domperidonom ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Previdnost je potrebna v primeru dejavnikov tveganja za podaljšanje interval QTc pri dojenih otrocih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tametil nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z domperidonom, so po pogostnosti

1.3.1	Domperidone maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

Bolezni imunskega sistema

- zelo redki: alergijske reakcije vključno z anafilaksijo, anafilaktičnim šokom, anafilaktično reakcijo in angioedemom

Bolezni endokrinega sistema

- redki: povečana koncentracija prolaktina

Psihiatrične motnje

- zelo redki: agitacija, nervoznost

Bolezni živčevja

- zelo redki: ekstrapiramidni neželeni učinki, parkinsonizem, tardivna diskinezija, konvulzije, glavobol, somnolenca, omotičnost

Srčne bolezni

- neznana pogostnost: ventrikularne aritmije, podaljšanje intervala QTc, "torsade de pointes", nenadna srčna smrt (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

- zelo redki: krči v trebuhu, driska
- neznana pogostnost: suha usta

Bolezni kože in podkožja

- zelo redki: urtikarija, srbečica, izpuščaj

Motnje reprodukcije in dojk

- redki: galaktoreja, ginekomastija, amenoreja, zmanjšanje libida

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- neznana pogostnost: žeja

Preiskave

- zelo redki: spremenjene vrednosti jetrnih testov

Ker se hipofiza nahaja zunaj krvno-možganske pregrade, lahko domperidon poveča koncentracijo prolaktina. V redkih primerih se lahko zaradi te hiperprolaktinemije pojavijo nevro-endokrinološki stranski učinki, kot so galaktoreja, ginekomastija in amenoreja.

Pri novorojenčkih in dojenčkih se ekstrapiramidni neželeni učinki pojavijo zelo redko, pri odraslih pa le izjemoma. Ti neželeni učinki v celoti izginejo sami od sebe takoj po prenehanju zdravljenja.

Ostali neželeni učinki na centralni živčni sistem so konvulzije, agitacija in somnolenca. Prav tako so

1.3.1	Domperidone maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zelo redki in se pojavljajo predvsem pri dojenčkih in otrocih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

O primerih dajanja prevelikih odmerkov so poročali predvsem pri dojenčkih in otrocih. Zelo veliki odmerki lahko povzročijo agitacijo, motnje zavesti, konvulzije, dezorientiranost, somnolenco in ekstrapiramidne reakcije.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerka je takoj treba izvajati standardno simptomatsko zdravljenje. Specifičnega protisredstva za domperidon ni, toda v primeru prevelikega odmerka je lahko koristno izpiranje želodca in dajanje aktivnega oglja. Priporočamo skrben zdravstveni nadzor in podporno zdravljenje. Opraviti je treba spremljanje EKG zaradi možnosti podaljšanja intervala QT. Pri obvladovanju ekstrapiramidnih reakcij lahko pomagajo antiholinergična zdravila ali zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj, propulzivi, oznaka ATC: A03FA03.

Mehanizem delovanja

Domperidon je zaviralec dopamina s podobnimi antiemetičnimi lastnostmi, kot jih imajo metoklopramid in nekateri nevroleptiki. V nasprotju s temi zdravili pa ne prehaja skozi krvnomožgansko pregrado, zato zelo redko povzroča ekstrapiramidne učinke, še posebej pri odraslih. Vzpodbuja sproščanje prolaktina iz hipofize.

Z zaviranjem perifernih dopaminskih receptorjev v prebavilih in centralnih dopaminskih receptorjev v kemoreceptorskem področju podaljšane hrbtenjače (ki leži zunaj krvnomožganske pregrade), preprečuje slabost in uravnava prebavo. Prevladuje periferni učinek na dopaminske receptorje. Tako poveča tonus spodnjega požiralnikovega sfinktra in spodbuja krčenje mišic želodca in dvanajstnika. Pospešuje praznjenje želodca in dvanajstnika, pri tem pa ne vpliva na izločanje želodčnega soka. Za razliko od metoklopramida ne deluje na periferne muskarinske sinapse in nima podobnih učinkov kot acetilholin.

Klinična učinkovitost in varnost

SmPCPIL097006_2	21.08.2017 – Updated: 26.10.2017	Page 6 of 10
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Domperidone maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V skladu s smernicami ICH-E14 je bila izvedena temeljita študija interval QT. Študija je vključevala placebo, aktivno primerjalno učinkovino in pozitivno kontrolo in je bila opravljena pri zdravih osebah z do 80 mg domperidona na dan, 10 ali 20 mg 4-krat na dan. Pri študiji je bila na 4. dan ugotovljena največja razlika intervala QTc med domperidonom in placebo z metodo najmanjšega kvadrata v spremembi izhodišča 3,4 ms za 20 mg domperidona 4-krat na dan. Dvostranski 90 % interval zaupanja (IZ) (1,0-5,9 ms) ni presegel 10 ms. Pri študiji niso opazili klinično pomembnih učinkov QTc, ko so bolniki domperidon prejemali v odmerkih do 80 mg/dan (več kot dvakratnik največjega priporočenega odmerka).

Kljub temu je bilo pri prejšnjih dveh študijah o medsebojnem delovanju zdravil odkritih nekaj dokazov podaljšanja interval QTc, ko so bolniki domperidon prejemali kot samostojno zdravljenje (10 mg 4-krat na dan). Največja časovno usklajena povprečna razlika QTcF med domperidonom in placebo je bila 5,4 ms (95 % IZ: -1,7 do 12,4) oz. 7,5 ms (95 % IZ: 0,6 do 14,4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Domperidon se po peroralni uporabi hitro absorbira, pri čemer se največja koncentracija v plazmi pojavi približno 1 uro po odmerku. Vrednosti C_{max} in AUC za domperidon so se sorazmerno povečale z odmerkom, v razponu odmerka od 10 do 20 mg. Opaženo je bilo 2 do 3-kratno povečanje vrednosti AUC domperidona pri ponavljajočih se 4-dnevnih odmerjanjih domperidona 4-krat na dan (vsakih 5 ur). Biološka uporabnost domperidona se poveča, če ga bolniki vzamejo po jedi, vendar je za želeni učinek pri bolnikih s prebavnimi težavami treba jemati zdravilo 15 do 30 minut pred jedjo. Pri zmanjšani kislosti želodčnega soka je absorpcija domperidona zavrta. Biološka uporabnost je zmanjšana zaradi predhodne istočasne uporabe cimetidina in natrijevega bikarbonata.

Porazdelitev

Največjo plazemsko koncentracijo doseže 1 uro po zaužitju. V plazmi se 91 % do 93 % domperidona veže na beljakovine. Prehaja v različna tkiva, ovira pa ga krvnomožganska pregrada, zato pride v osrednje živčevje le zelo majhna količina zdravila. Pri podganah majhna količina domperidona prehaja skozi posteljico. Koncentracija zdravila v humanem mleku je približno štirikrat manjša kot v plazmi. Domperidon se ne kopiči v telesu.

Biotransformacija

Hitro se presnavlja v jetrih s hidroksilacijo in N-dealkilacijo. Slednji proces poteka prek jetrnih encimov citokroma P-450 skupine CYP3A4. Dealkilacija poteka s pomočjo encimov skupin CYP3A4, CYP1A2 in CYP2E1.

Izločanje

Iz organizma se hitro izloči v obliki neaktivnih presnovkov, 66 % prek žolča z blatom in 31 % s sečem. Le 1 % zdravila se izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Razpolovna doba izločanja je 12 do 16 ur. Izločanje je upočasnjeno pri hudem ledvičnem odpovedovanju.

Okvara jeter

Pri osebah z zmerno okvaro jeter (lestvica po Pugh 7 do 9, razred B po Child-Pugh) so vrednosti AUC in C_{max} domperidona 2,9- oz. 1,5-krat višje kot pri zdravih osebah.

Nevezani delež se je povečal za 25 %, končna razpolovna doba izločanja pa se je s 15 ur podaljšala na 23 ur. Osebe z blago jetrno okvaro imajo nekoliko nižjo sistemsko izpostavljenost kot zdrave osebe glede na vrednosti C_{max} in AUC in ne kažejo sprememb pri vezavi na beljakovine ali pri končni razpolovni dobi. Bolnike s hudo okvaro jeter niso preučevali. Domperidon je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Ledvična okvara

1.3.1	Domperidone maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri osebah s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) se je razpolovna doba izločanja domperidona podaljšala s 7,4 na 20,8 ur, plazemske koncentracije zdravila pa so bile manjše kot pri zdravih prostovoljcih.

Ker se zelo malo nespremenjenega zdravila (približno 1 %) izloči skozi ledvice, enkratnega odmerka zdravila pri bolnikih z ledvično okvaro ni treba prilagajati.

Pri ponavljajočih se odmerkih pa je treba pogostost odmerjanja zmanjšati na enkrat ali dvakrat na dan, odvisno od stopnje ledvične bolezni, in morda zmanjšati tudi odmerek.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave akutne toksičnosti so pokazale majhno toksičnost domperidona. Po peroralnem dajanju je bila LD_{50} za miši in podgane več kot 5 g/kg, za pse pa več kot 160 mg/kg. Zelo veliki odmerki so povzročili znake, ki kažejo vpliv na centralni živčni sistem.

Večkratno dajanje domperidona podganam in psom v odmerkih od 1,8 do 15 g/kg/dan (tj. 1000- do 9000-kratni največji dnevni humani odmerek), ki je trajalo od 30 dni do 26 tednov, je povzročilo manjši prirast telesne mase, presnovne spremembe in zmanjšano maso testisov, prostate in maternice.

Raziskave učinkov domperidona na razmnoževanje podgan z odmerki, ki so bili 50- do 75-krat večji od največjega humanega dnevnega odmerka, so pokazale zmanjšan odstotek uspešnega parjenja, niso pa pokazale spremenjenega spolnega obnašanja.

Pri visokih odmerkih, ki so bili toksični za samice podgan (več kot 40-krat večji od priporočenega odmerka za ljudi), so ugotovili teratogene učinke. Pri miših in kuncih teratogenosti niso ugotovili.

Številni testi *in vitro* ter *in vivo* niso pokazali mutagenega delovanja domperidona. V dostopni literaturi ni podatkov o karcinogenem delovanju domperidona.

Elektrofiziološke raziskave *in vitro* in *in vivo* kažejo na splošno zmerno tveganje domperidona za podaljšanje intervala QT pri ljudeh. V poskusih *in vitro* na izoliranih celicah, v katere so s transfekcijo vnesli gen hERG, in na izoliranih miocitih morskih prašičkov je bila izpostavljenost od 26- do 47-krat večja, kot so bile plazemske koncentracije proste učinkovine pri ljudeh po dajanju največjega dnevnega odmerka 10 mg (trikrat dnevno).

Izpostavljenost je bila določena glede na osnovne vrednosti IC_{50} , ki zavirajo tokove preko kanalčkov IKr. Varnostne meje za podaljšanje trajanja akcijskega potenciala v poskusih *in vitro* na izoliranih srčnih tkivih so bile 45-krat večje od koncentracij proste učinkovine v plazmi pri ljudeh ob dajanju največjega dnevnega odmerka (10 mg 3-krat na dan). Varnostne meje na proaritmčnih modelih *in vitro* (perfundirano srce, izolirano po Langendorffu) so za 9- do 45-krat večje od koncentracij proste učinkovine v plazmi pri ljudeh ob dajanju največjega dnevnega odmerka (10 mg 3-krat na dan). V modelih *in vivo* so ravni brez učinka pri podaljšanju intervala QTc pri psih in indukciji aritmij v modelu kuncev, senzibiliziranem za *torsade de pointes*, bile za več kot 22-krat oz. 435-krat večje od koncentracij proste učinkovine v plazmi pri ljudeh ob dajanju največjega dnevnega odmerka (10 mg 3-krat na dan). Zaradi počasnih intravenskih infuzij v anesteziranem modelu morskega prašička ni bilo nobenih učinkov na interval QTc pri skupni koncentraciji v plazmi 45,4 ng/ml, ki je 3-krat višja od skupnih koncentracij v plazmi pri ljudeh pri največjem dnevnem odmerku (10 mg 3-krat na dan). Pomen slednje študije za ljudi po peroralno vzetem domperidonu ni jasen.

Ob zaviranju presnove prek CYP3A4 se lahko proste plazemske koncentracije domperidona povečajo do 3-krat.

Pri visokih odmerkih, ki so bili toksični za samice podgan (več kot 40-krat večji od priporočenega

1.3.1	Domperidone maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

odmerka za ljudi), so ugotovili teratogene učinke. Pri miših in kuncih teratogenosti niso ugotovili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza (E460)
predgelirani škrob
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E470b)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
polisorbat 20 (E432)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica (steklo hidrolitske odpornosti tip III), plastična zaporka (polietilen): 30 filmsko obloženih tablet, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01487/001

1.3.1	Domperidone maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 12. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 10. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4.12.2017