

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

PERMOTIL 10 mg compresse

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni compressa contiene 12,72 mg di domperidone maleato, equivalente a 10 mg di domperidone.

Ogni compressa contiene 54.48 mg di lattosio monoidrato e contiene meno di 23 mg di sodio (1 mmol), cioè essenzialmente 'senza sodio'

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Compresse.

Compresse bianche, circolari, biconvesse con l'iscrizione "DM10" su un lato.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

PERMOTIL 10 mg compresse è indicato per alleviare i sintomi di nausea e vomito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

PERMOTIL 10 mg, compresse deve essere utilizzato alla minima dose efficace per la durata più breve necessaria per il controllo di nausea e vomito.

Si raccomanda l'assunzione orale di PERMOTIL 10 mg compresse prima dei pasti. In caso di assunzione dopo i pasti, l'assorbimento del medicinale è piuttosto rallentato.

I pazienti devono cercare di assumere ogni dose all'orario prestabilito. Se una dose è dimenticata, questa deve essere tralasciata e si deve riprendere il programma di dosaggio consueto. Non si deve assumere una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Di norma, la durata di trattamento massima non deve essere superiore a una settimana.

Adulti e adolescenti (di età uguale o superiore a 12 anni e di peso pari o superiore a 35 kg):

Una compressa da 10 mg fino a tre volte al giorno per una dose massima di 30 mg al giorno.

Neonati, lattanti, bambini (età inferiore a 12 anni) e adolescenti di peso inferiore a 35 kg

A causa della necessità di precisione nel dosaggio le compresse non sono idonee per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 35 kg.

Compromissione epatica

PERMOTIL 10 mg compresse è controindicato in caso di compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.3). Non è tuttavia necessario modificare il dosaggio in caso di compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Dato che l'emivita di eliminazione di domperidone è prolungata in presenza di compromissione renale grave, in caso di somministrazione ripetuta la frequenza di dosaggio di PERMOTIL 10 mg compresse deve essere ridotta a una o due volte al giorno a seconda della gravità della compromissione e può essere necessario ridurre il dosaggio.

4.3 Controindicazioni

Domperidone è controindicato nelle seguenti situazioni:

- ipersensibilità al principio attivo domperidone maleato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Tumori pituitari a rilascio di prolattina (prolattinoma).

- nei pazienti affetti da compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).
- nei pazienti con noto prolungamento degli intervalli di conduzione cardiaci, in particolare dell'intervallo QTc, nei pazienti affetti da significativi disturbi elettrolitici e patologie cardiache preesistenti, ad esempio insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4).
- somministrazione concomitante di tutti i farmaci noti per prolungare l'intervallo QT ad eccezione dell'apomorfina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (indipendentemente dai rispettivi effetti sul prolungamento dell'intervallo QT) (vedere paragrafo 4.5).

PERMOTIL 10 mg compresse non deve essere usato in tutti quei casi in cui una stimolazione della motilità gastrica può risultare dannosa: emorragie gastrointestinali, ostruzione meccanica o perforazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Precauzioni per l'uso

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Utilizzo durante l'allattamento

La quantità totale di domperidone escreta nel latte materno umano è presumibilmente inferiore a 7 µg al giorno, in corrispondenza del più elevato regime di dosaggio raccomandato. Non è noto se ciò possa risultare dannoso per il neonato. Pertanto, l'assunzione di PERMOTIL 10 mg compresse non è raccomandata alle madri che allattano al seno.

Popolazione pediatrica

Effetti collaterali di tipo neurologico sono rari (vedi paragrafo "Effetti indesiderati"). Considerato che le funzioni metaboliche e la barriera ematoencefalica non sono completamente sviluppate nei primi mesi di vita, il rischio di effetti collaterali di tipo neurologico è più elevato nei bambini piccoli. Pertanto, si raccomanda di determinare accuratamente la dose e monitorare attentamente neonati, lattanti e bambini.

Il sovradosaggio può causare sintomi extrapiramidali nei bambini, ma occorre tenere in considerazione altre cause.

Le compresse non sono adatte all'uso in bambini con peso inferiore a 35 kg.

Utilizzo in pazienti con patologie epatiche

Poiché il domperidone è prevalentemente metabolizzato nel fegato, PERMOTIL 10 mg compresse non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica.

Compromissione renale

L'emivita di eliminazione di domperidone viene prolungata in caso di insufficienza renale grave. In caso di somministrazione ripetuta, la frequenza di dosaggio di domperidone deve essere ridotta a una o due volte al giorno a seconda della gravità della compromissione. Può inoltre essere necessario ridurre il dosaggio.

Effetti cardiovascolari:

Domperidone è stato associato al prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma. Durante la sorveglianza post-commercializzazione, sono stati riscontrati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT e *torsioni di punta* nei pazienti che assumono domperidone. Tali casi includevano pazienti con fattori di rischio confondenti, disturbi elettrolitici e trattamento concomitante che potrebbero essere stati fattori contribuenti (vedere paragrafo 4.8).

Studi epidemiologici hanno dimostrato che domperidone era associato a un maggiore rischio di gravi aritmie ventricolari o morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.8). È stato osservato un

maggiore rischio nei pazienti di età superiore a 60 anni, nei pazienti che assumono dosi quotidiane superiori a 30 mg e nei pazienti che assumono in concomitanza farmaci che prolungano l'intervallo QT o inibitori del CYP3A4.

Domperidone deve essere utilizzato alla dose minima efficace in adulti e bambini.

Domperidone è controindicato nei pazienti con noto prolungamento esistente degli intervalli di conduzione cardiaca, in particolare dell'intervallo QTc, nei pazienti con significativi disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, iperpotassiemia, ipomagnesemia), o bradicardia, o nei pazienti affetti da patologie cardiache preesistenti, quali insufficienza cardiaca congestizia a causa del maggiore rischio di aritmia ventricolare (vedere paragrafo 4.3). Disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, iperpotassiemia, ipomagnesemia) o bradicardia sono noti per essere condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

Utilizzo con apomorfina:

Domperidone è controindicato in associazione con farmaci che prolungano il QT inclusa apomorfina, a meno che il beneficio della co-somministrazione con apomorfina non superi i rischi e solo se sono strettamente soddisfatte le precauzioni raccomandate per la co-somministrazione specificate nell'RCP di apomorfina. Fare riferimento all'RCP di apomorfina.

Il trattamento con domperidone deve essere interrotto in presenza di segni o sintomi associati ad aritmia cardiaca e i pazienti devono consultare il medico.

Si deve consigliare ai pazienti di segnalare tempestivamente eventuali sintomi cardiaci.

Somministrazione contemporanea di levodopa

Sebbene non sia ritenuto necessario un aggiustamento del dosaggio di levodopa, è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica di levodopa (max 30-40%) quando domperidone è somministrato contemporaneamente a levodopa (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Domperidone è metabolizzato prevalentemente attraverso il sistema enzimatico CYP3A4. Dati di studi *in vitro* suggeriscono che l'utilizzo concomitante di farmaci che inibiscono significativamente questo enzima può determinare un incremento dei livelli plasmatici di domperidone.

Maggiore rischio di occorrenza del prolungamento dell'intervallo QT a causa di interazioni farmacodinamiche e/o farmacocinetiche.

L'assunzione concomitante delle seguenti sostanze è controindicata

Medicinali che prolungano l'intervallo QTc

- anti-aritmici di classe IA (ad esempio disopiramide, idrochinidina, chinidina)
- anti-aritmici di classe III (ad esempio amiodarone, dofetilide, dronedarone, ibutilide, sotalolo)
- alcuni antipsicotici (ad esempio aloperidolo, pimozide, sertindolo)
- alcuni antidepressivi (ad esempio citalopram, escitalopram)
- alcuni antibiotici (ad esempio eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina, spiramicina)
- alcuni agenti antifungini (ad esempio pentamidina)
- alcuni agenti antimalarici (in particolare alofantrina, lumefantrina)
- alcuni farmaci gastro-intestinali (ad esempio cisapride, dolasetron, prucalopride)
- alcuni antistaminici (ad esempio meclizina, mizolastina)
- alcuni farmaci utilizzati nel trattamento di tumori (ad esempio toremifene, vandetanib, vincamina)
- alcuni farmaci di altro tipo (ad esempio bepridil, diphemanil, metadone)

- Apomorfina, a meno che il beneficio della co-somministrazione non superi i rischi e solo se sono strettamente soddisfatte le precauzioni raccomandate per la co-somministrazione. Fare riferimento all'RCP di apomorfina.
(vedere paragrafo 4.3).

Potenti inibitori del CYP3A4 (indipendentemente dai relativi effetti di prolungamento dell'intervallo QT), ad esempio:

- inibitori della proteasi
 - antifungini azolici sistemici
 - alcuni macrolidi (eritromicina, claritromicina e telitromicina)
- (vedere paragrafo 4.3).

L'assunzione concomitante delle seguenti sostanze non è raccomandata

Moderati inibitori del CYP3A4, ad esempio diltiazem, verapamil e alcuni macrolidi.
(vedere paragrafo 4.3)

L'assunzione concomitante delle seguenti sostanze richiede cautela nell'uso

Si deve prestare cautela in caso di farmaci che inducono bradicardia e ipopotassiemia, nonché con i seguenti macrolidi coinvolti nel prolungamento dell'intervallo QT: azitromicina e roxitromicina (la claritromicina è controindicata in quanto è un potente inibitore del CYP3A4).

Il suddetto elenco di sostanze è indicativo e non esaustivo.

Studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica condotti *in vivo* in soggetti sani con forme orali di ketoconazolo o di eritromicina confermano una marcata inibizione da parte di questi farmaci del metabolismo di primo passaggio del domperidone mediato dal citocromo CYP3A4.

Con la somministrazione concomitante di 10 mg di domperidone nella formulazione orale quattro volte al giorno e di 200 mg di ketoconazolo due volte al giorno, è stato osservato un prolungamento medio del QTc di 9,8 msec nel periodo in osservazione, con un intervallo di valori che variava da 1,2 a 17,5 msec. Con la somministrazione concomitante di 10 mg di domperidone quattro volte al giorno e di 500 mg di eritromicina nella formulazione orale tre volte al giorno, è stato osservato un prolungamento medio del QTc di 9,9 msec, con un intervallo di valori che variava da 1,6 a 14,3 msec. In ciascuno di questi studi di interazione il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC) del domperidone risultavano aumentati approssimativamente di tre volte allo stato stazionario.

In questi studi la monoterapia con domperidone orale 10 mg quattro volte al giorno ha determinato un incremento medio del QTc di 1,6 msec (studio con ketoconazolo) e di 2,5 msec (studio con eritromicina), mentre la monoterapia con ketoconazolo (200 mg due volte al giorno) e la monoterapia con eritromicina (500 mg tre volte al giorno) ha portato ad un aumento del QTc, rispettivamente, di 3,8 e 4,9 msec nel periodo di osservazione.

Levodopa:

Aumento dei livelli plasmatici di levodopa (max 30-40%) (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati post-marketing sull'uso del domperidone in gravidanza sono limitati. Uno studio sui ratti ha dimostrato una tossicità riproduttiva ad un'alta dose tossica per la madre. Il rischio potenziale nell'uomo è sconosciuto. Perciò PERMOTIL 10 mg compresse deve essere usato in gravidanza solo se gli effetti terapeutici ne giustificano l'utilizzo.

Allattamento al seno

Domperidone viene escreto nel latte umano e i bambini allattati al seno ricevono meno dello 0,1% della dose regolata in base al peso materno. Il verificarsi di effetti avversi, in particolare di effetti cardiaci, non può essere escluso dopo l'esposizione attraverso il latte materno. In tal caso occorre decidere se cessare l'allattamento al seno o cessare/sospendere la terapia a base di domperidone valutando i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i benefici della terapia per la madre. Si deve agire con cautela in caso di fattori di rischio che prolungano l'intervallo QTc nei neonati allattati al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

PERMOTIL 10 mg compresse non influenza in modo significativo la capacità di guidare e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono classificate come segue sulla base della frequenza: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- *Disturbi del sistema immunitario*: molto raro: reazioni allergiche incluse anafilassi, shock anafilattico, reazioni anafilattiche, orticaria ed angioedema.
- *Patologie endocrine*: raro: incremento dei livelli ematici di prolattina
- *Disturbi psichiatrici*: molto raro: agitazione, nervosismo.
- *Patologie del sistema nervoso*: molto raro: effetti collaterali extrapiramidali, convulsioni, sonnolenza, cefalea. Non nota: sindrome delle gambe senza riposo *.
* esacerbazione della sindrome delle gambe senza riposo in pazienti con malattia di Parkinson.
- *Patologie cardiache*: Non nota: aritmie ventricolari, prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta e morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.4).
- *Patologie gastrointestinali*: raro: disturbi gastrointestinali, inclusi casi molto rari di crampi intestinali transitori; molto raro: diarrea.
- *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*: molto raro; prurito, eruzione cutanea.
- *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*: raro; galattorrea, ginecomastia, amenorrea.
- *Esami diagnostici*: molto raro: risultati anomali nei test di funzionalità epatica.

Dato che l'ipofisi è al di fuori della barriera emato-encefalica, il domperidone può causare un aumento dei livelli di prolattina. In rari casi questa iperprolattinemia può indurre effetti indesiderati neuro-endocrinologici come galattorrea, ginecomastia e amenorrea.

Effetti indesiderati extrapiramidali sono molto rari in neonati e bambini, ed eccezionali negli adulti. Questi effetti indesiderati si risolvono spontaneamente e completamente non appena si interrompe il trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Casi di sovradosaggio sono stati segnalati prevalentemente nei bambini e nei lattanti. I sintomi da sovradosaggio possono includere agitazione, alterazioni della coscienza, convulsioni, disorientamento, sonnolenza e manifestazioni extrapiramidali.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il domperidone. In caso di sovradosaggio, è opportuno somministrare immediatamente il trattamento sintomatico standard. Si deve effettuare un monitoraggio tramite ECG a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

Farmaci anticolinergici e anti-parkinson possono essere utili nel controllo delle reazioni extrapiramidali. La lavanda gastrica e l'impiego di carbone attivo possono risultare utili. Si raccomanda di tenere il paziente in stretta osservazione medica e l'impiego di un'adeguata terapia di supporto.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: procinetici, codice ATC: A03FA03.

Il domperidone è un antagonista della dopamina con proprietà anti-emetiche. Il domperidone non attraversa facilmente la barriera emato-encefalica. Nei pazienti che utilizzano il domperidone, specialmente negli adulti, gli effetti collaterali extrapiramidali sono molto rari, ma il domperidone promuove il rilascio di prolattina dall'ipofisi. Il suo effetto anti-emetico può essere dovuto ad una combinazione di effetti periferici (gastrocinetici) e di antagonismo dei recettori della dopamina nella zona "trigger" dei chemorecettori, che si trovano nell'area postrema, all'esterno della barriera emato-encefalica. Studi sugli animali, unitamente alle basse concentrazioni ritrovate nel cervello, indicano un predominante effetto periferico del domperidone sui recettori della dopamina.

Studi sull'uomo hanno dimostrato che il domperidone per via orale aumenta la pressione del tratto esofageo inferiore, migliora la motilità antro-duodenale ed accelera lo svuotamento gastrico. Non si riscontrano effetti sulla secrezione gastrica.

In conformità alle linee guida ICH—E14 è stato eseguito uno studio approfondito sull'intervallo QT. Tale studio comprendeva un placebo, un comparatore attivo e un controllo positivo ed è stato condotto su soggetti sani con un dosaggio di domperidone fino a 80 mg al giorno in dosi da 10 o 20 mg somministrate 4 volte al giorno. Tale studio ha identificato una differenza massima dell'intervallo QT corretto (QTc) tra domperidone e placebo in media LS (Least Squares) nel cambiamento da baseline di 3.4 msec per 20 mg di domperidone somministrato 4 volte al giorno il Giorno 4. L'intervallo di confidenza a due vie del 90% (da 1,0 a 5.9 msec) non ha superato i 10 msec. In tale studio non sono stati osservati effetti rilevanti sull'intervallo QTc quando domperidone veniva somministrato a una dose fino a 80 mg/giorno (ad esempio più di due volte la dose massima raccomandata).

Tuttavia, due precedenti studi sull'interazione tra farmaci hanno dimostrato evidenze di prolungamento dell'intervallo QTc quando domperidone veniva somministrato come monoterapia (10 mg 4 volte al giorno). La massima differenza media a tempi corrispondenti dell'intervallo QT corretto secondo Fridericia (QTcF) tra domperidone e placebo è stata rispettivamente di 5,4 msec (IC95%: da -1,7 a 12,4) e 7,5 msec (IC95%: 0,6 a 14,4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Domperidone viene rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale, con concentrazioni di picco nel plasma registrate circa 1 ora dopo il dosaggio. I valori C_{max} e AUC di domperidone sono aumentati proporzionalmente con dosaggio compreso tra 10 mg e 20 mg. Un accumulo di 2 o 3 volte dell'AUC di domperidone è stato osservato con dosaggio ripetuto quattro volte al giorno (ogni 5 ore) di domperidone per 4 giorni.

Sebbene la biodisponibilità di domperidone sia aumentata nei soggetti normali se assunto al termine di un pasto, i pazienti con disturbi gastro-intestinali devono assumere domperidone 15 – 30 minuti prima del pasto. La riduzione dell'acidità gastrica altera l'assorbimento di domperidone. La biodisponibilità orale viene ridotta tramite la previa somministrazione concomitante di cimetidina e bicarbonato di sodio.

Compromissione epatica

Nei soggetti affetti da compromissione epatica moderata (punteggio di Pugh da 7 a 9, classificazione Child-Pugh B), l'AUC e il Cmax di domperidone è rispettivamente 2,9- e 1,5 volte superiore rispetto ai soggetti sani.

La frazione non legata viene aumentata del 25% e l'emivita di eliminazione terminale viene prolungata da 15 a 23 ore. I soggetti affetti da compromissione epatica lieve presentano un'esposizione sistemica leggermente inferiore rispetto ai soggetti sani in base ai valori Cmax e AUC, senza alcun cambiamento dei legami alle proteine o dell'emivita terminale. I soggetti affetti da compromissione epatica grave non sono stati studiati. Domperidone è controindicato nei pazienti affetti da compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Nei soggetti affetti da compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min/1,73 m²) l'emivita di eliminazione di domperidone è aumentata da 7,4 a 20,8 ore ma i livelli del farmaco nel plasma sono risultati inferiori rispetto ai volontari sani.

Dato che viene escreta una quantità molto ridotta di farmaco non modificato (circa l'1%) attraverso i reni, è improbabile che la dose di un'unica somministrazione debba essere regolata nei pazienti affetti da insufficienza renale.

Tuttavia, in caso di somministrazione ripetuta, la frequenza di dosaggio deve essere ridotta a una o due volte al giorno a seconda della gravità del disturbo e può essere necessario ridurre il dosaggio.

Distribuzione

Il domperidone orale non mostra fenomeni di accumulo o di induzione del proprio metabolismo; un livello del picco plasmatico dopo 90 minuti di 21 ng/ml dopo due settimane di somministrazione orale di 30 mg/die era per lo più uguale a quello di 18 ng/ml dopo la prima dose. Il domperidone è legato alle proteine plasmatiche nella misura del 91-93%. Studi sulla distribuzione con sostanze radiomarcate negli animali hanno dimostrato una vasta distribuzione tissutale, ma una bassa concentrazione nel cervello. Piccole quantità di sostanza attraversano la placenta nei ratti.

Biotrasformazione

Il domperidone subisce un rapido ed esteso metabolismo epatico, attraverso la idrossilazione e l'N-dealchilazione. Esperimenti *in vitro* sul metabolismo con inibitori diagnostici hanno rilevato che il CYP3A4 è la forma di citocromo P-450 maggiormente coinvolta nella N-dealchilazione del domperidone, mentre CYP3A4, CYP1A2 e CYP2E1 sono coinvolti nella idrossilazione aromatica del domperidone.

Eliminazione

Le escrezioni urinarie e fecali ammontano rispettivamente al 31% e 66% della dose orale. La proporzione del farmaco escreta imm modificata è piccola (10% della escrezione fecale e circa l'1% dell'escrezione urinaria). L'emivita plasmatica dopo una dose orale singola è di 7-9 ore in soggetti sani, ma è prolungata in pazienti con grave insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi elettrofisiologici *in vitro* e *in vivo* indicano per domperidone un rischio complessivo moderato di prolungamento dell'intervallo QTc nell'uomo. In esperimenti *in vitro* su cellule isolate transfettate con hERG e su miociti isolati di cavie, i rapporti di esposizione erano compresi tra 26 e 47 volte, sulla base di valori IC50 che inibiscono le correnti attraverso canali ionici IKr rispetto alle concentrazioni libere nel plasma nell'uomo dopo la somministrazione della dose massima quotidiana di 10 mg somministrata 3 volte al giorno.

I margini di sicurezza per il prolungamento della durata del potenziale d'azione in esperimenti *in vitro* su tessuti cardiaci isolati sono stati 45 volte superiori alle concentrazioni libere nel plasma nell'uomo alla dose massima quotidiana (10 mg somministrati 3 volte al giorno). I margini di sicurezza in modelli proaritmici *in vitro* (cuore isolato e perfuso di Langendorff) sono stati da 9 a 45 volte superiori alle concentrazioni libere nel plasma nell'uomo alla dose massima quotidiana (10 mg somministrati 3 volte al giorno). In modelli *in vivo* i livelli privi di effetto per il prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc) nei cani e l'induzione di aritmie in un modello di coniglio

sensibilizzato per torsioni di punta sono stati rispettivamente di oltre 22 volte e 435 volte superiori alle concentrazioni libere nel plasma nell'uomo alla dose massima quotidiana (10 mg somministrati 3 volte al giorno). Nel modello con cavia anestetizzata a seguito di infusioni endovenose, non sono stati registrati effetti sull'intervallo QT corretto (QTc) a concentrazioni totali nel plasma di 45,4 ng/ml, che sono 3 volte superiori rispetto ai livelli del plasma totale nell'uomo alla dose massima quotidiana (10 mg somministrati 3 volte al giorno). La rilevanza di quest'ultimo studio per l'uomo a seguito dell'esposizione a domperidone somministrato per via orale è incerta. In presenza di inibizione del metabolismo tramite CYP3A4 le concentrazioni libere nel plasma di domperidone possono triplicare.

A un dosaggio tossico elevato per la madre (più di 40 volte la dose umana raccomandata) sono stati riscontrati effetti teratogenici nel ratto. Non è stata osservata alcuna teratogenicità nei topi e nei conigli.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, amido di mais, povidone K 30 (E1201), sodio laurilsolfato, cellulosa microcristallina (E460), silice colloidale anidra (E551) e magnesio stearato (E470B).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters PVC/Al; 10 compresse per blister.

Confezioni da 10,20,30,50 o 100 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

SOFAR SpA, Via Firenze, 40 – 20060 Trezzano Rosa (MI) - Italia

8. Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

10 mg 10 compresse – AIC n. 036670014

10 mg 20 compresse – AIC n. 036670026

10 mg 30 compresse – AIC n. 036670038

10 mg 50 compresse – AIC n. 036670040

10 mg 100 compresse – AIC n. 036670053

9. Data della prima autorizzazione/Rinnovo dell'Autorizzazione

Marzo 2011

10. Data di revisione del testo

GG/MM/AAAA