

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diedafont 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene domperidone 10 mg

Eccipienti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere par. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse. Di colore bianco, compresse circolari e biconvesse, con incisione su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Sollievo dai sintomi quali nausea, vomito, senso di ripienezza epigastrica, fastidio al tratto addominale superiore, rigurgito del contenuto gastrico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda l'assunzione orale di Domperidone prima dei pasti. In caso di assunzione dopo i pasti, l'assorbimento del farmaco è piuttosto rallentato.

La durata iniziale del trattamento è di 4 settimane. Dopo 4 settimane i pazienti devono essere rivisti e la necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata.

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

1 - 2 compresse da 10 mg da 3 a 4 volte al giorno con una dose massima giornaliera di 80 mg.

Le compresse non sono adatte all'uso in bambini di età inferiore a 12 anni e, comunque, di peso inferiore a 35 kg.

Vedere il paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

4.3 Controindicazioni

Domperidone è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Tumori pituitari a rilascio di prolattina (prolattinomi).

Domperidone non deve essere utilizzato nei casi in cui una stimolazione della motilità gastrica potrebbe risultare dannosa: emorragie gastrointestinali, ostruzione meccanica o perforazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Utilizzo in pediatria

Effetti indesiderati di tipo neurologico (vedere "Effetti indesiderati") sono rari. Poiché durante i primi mesi di vita le funzioni metaboliche e la barriera emato-encefalica non sono pienamente sviluppati, il rischio di effetti indesiderati di tipo neurologico è più elevato nei bambini. Il sovradosaggio può causare sintomi extrapiramidali nei bambini, anche se altre cause devono essere prese in considerazione.

Pertanto, il medicinale non è consigliato in età pediatrica.

Utilizzo in pazienti con insufficienza epatica

Poiché il domperidone è prevalentemente metabolizzato nel fegato, questo medicinale non deve essere usato nei pazienti con insufficienza epatica.

Insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale grave (creatinina sierica >6 mg/100 ml, cioè >0,6 mmol/l) si è verificato un aumento dell'emivita di eliminazione del farmaco da 7,4 a 20,8 ore, ma i livelli plasmatici del farmaco sono apparsi più bassi che nei volontari sani. Poiché solo una quantità molto piccola di farmaco immodificato viene escreta per via renale, è improbabile che la dose di una singola somministrazione necessiti di correzione in pazienti con insufficienza renale.

Comunque, in caso di somministrazione ripetuta, la frequenza di somministrazione deve essere ridotta a 1 o 2 assunzioni giornaliere in funzione della gravità dell'insufficienza renale e può essere necessario ridurre la dose.

Tali pazienti in terapia prolungata devono essere regolarmente seguiti.

Somministrazione con potenti inibitori del CYP3A4

La co-somministrazione con ketoconazolo orale, eritromicina o altri potenti inibitori del CYP3A4 che prolungano l'intervallo QTc deve essere evitata (vedere par. 4.5).

Effetti cardiovascolari

Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che il domperidone può essere associato ad un aumentato rischio di gravi aritmie ventricolari o morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.8). Il rischio può essere più alto in pazienti con età superiore a 60 anni o a dosaggi giornalieri maggiori di 30 mg.

Domperidone deve essere usato al più basso dosaggio efficace negli adulti e nei bambini.

L'uso di domperidone e di altri medicinali, che prolungano l'intervallo QTc, richiede cautela in pazienti con preesistente prolungamento degli intervalli di conduzione cardiaca, in particolare l'intervallo QTc, in pazienti con significativi squilibri elettrolitici o con malattie cardiache rilevanti come insufficienza cardiaca congestizia.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: Le compresse contengono lattosio e devono essere utilizzate con cautela in pazienti con intolleranza al lattosio, galattosemia o malassorbimento di glucosio/galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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. Singoli studi, *in vivo*, di interazione farmacocinetica/farmacodinamica con ketoconazolo oppure eritromicina assunti per via orale in soggetti sani hanno confermato una marcata inibizione del metabolismo di primo passaggio del domperidone, tramite il CYP3A4, da parte di questi farmaci. Con l'uso concomitante di domperidone 10 mg per via orale quattro volte al giorno e ketoconazolo 200 mg due volte al giorno, è stato osservato un prolungamento medio dell'intervallo QTcdi 9,8 msec, con cambiamenti individuali compresi tra 1,2 e 17,5 msec.

Con l'uso concomitante di domperidone 10 mg quattro volte al giorno ed eritromicina orale 500 mg tre volte al giorno, il prolungamento medio dell'intervallo QTc, nel periodo di osservazione, è stato di 9,9 msec, con variazioni individuali comprese tra 1,6 e 14,3 msec.

Entrambe la C_{max} e l'AUC di domperidone allo steady state sono risultate incrementate approssimativamente di 3 volte in ciascuno di questi studi di interazione.

In questi studi la monoterapia con domperidone 10 mg somministrata per via orale quattro volte al giorno ha mostrato un incremento dell'intervallo QTc medio di 1,6 msec (studio con ketoconazolo) e 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) hanno portato ad aumenti dell'intervallo QTc di 3,8 e 4,9 msec rispettivamente, nel periodo di osservazione.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Vi sono pochi dati di post-marketing sull'utilizzo di domperidone nelle donne in gravidanza. Uno studio sui ratti ha mostrato tossicità sul sistema riproduttivo ad una dose elevata, tossica per la madre. Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Pertanto, Domperidone deve essere usato in gravidanza solo se ciò è giustificato dai benefici terapeutici attesi.

Allattamento

In ratti femmina in allattamento, il farmaco viene escreto nel latte materno (principalmente come metaboliti: concentrazione di picco pari a 40 e 800 ng/ml dopo somministrazione orale ed endovenosa, rispettivamente, di una dose di 2,5 mg/kg). Le concentrazioni di domperidone nel latte

materno di donne in allattamento vanno dal 10 al 50% delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche e ci si aspetta che non superino i 10 ng/ml. La quantità totale di domperidone escreta nel latte materno umano risulta, presumibilmente, inferiore a 7 µg al giorno, in corrispondenza del più elevato dosaggio raccomandato. Non è noto se ciò sia pericoloso per il neonato. Pertanto, l'assunzione di Domperidone non è raccomandata alle madri che allattano al seno.

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

Domperidone non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco sono di seguito elencate, in ordine di frequenza, usando la seguente convenzione: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto rari ($< 1/10000$, inclusi i casi isolati).

- *Patologie cardiache*
Frequenza non nota: aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa.
- *Disturbi del sistema immunitario*
Molto rari: reazione allergiche incluse, anafilassi, shock anafilattico, reazione anafilattica, orticaria e angioedema.
- *Patologie endocrine*
Rari: aumento dei livelli di prolattina
- *Disturbi psichiatrici*
Molto rari: agitazione, nervosismo
- *Patologie del sistema nervoso*
Molto rari: effetti collaterali extrapiramidali, convulsioni, sonnolenza, cefalea.
- *Patologie cardiache*
Non nota: prolungamento dell'intervallo QTc.
Molto rari: aritmia ventricolare.
- *Patologie gastrointestinali*
Rari: disturbi gastrointestinali inclusi crampi intestinali passeggeri
Molto rari: diarrea.
- *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*
Molto rari: orticaria, prurito, rash cutaneo.
- *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*
Rari: galattorrea, ginecomastia, amenorrea.
- *Esami diagnostici*
Molto rari: test di funzionalità epatica anormali

Poiché l'ipofisi è situata all'esterno della barriera ematoencefalica, il domperidone può causare un aumento dei livelli di prolattina. In rari casi tale iperprolattinemia può causare effetti indesiderati di tipo neuro-endocrino come galattorrea, ginecomastia e amenorrea.

Gli effetti indesiderati extrapiramidali sono molto rari nei neonati e nei bambini piccoli ed eccezionali in soggetti adulti. Tali effetti scompaiono spontaneamente e completamente con la sospensione del trattamento.

Vedere il paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi da sovradosaggio possono includere sonnolenza, disorientamento e manifestazioni extrapiramidali, specialmente nei bambini.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il domperidone ma, in caso di sovradosaggio, possono essere utili la lavanda gastrica e l'impiego di carbone attivo. Sono raccomandate stretta sorveglianza medica e terapia di supporto. I farmaci anticolinergici e antiparkinsoniani possono essere utili nel controllo delle reazioni extrapiramidali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Procinetici – Codice ATC: A03F A 03

Domperidone è un antagonista della dopamina con proprietà antiemetiche. Domperidone non attraversa facilmente la barriera ematoencefalica. Nei pazienti in trattamento con domperidone, specialmente negli adulti, effetti collaterali di tipo extrapiramidale sono molto rari, ma domperidone favorisce il rilascio di prolattina dall'ipofisi. L'effetto antiemetico di domperidone può derivare dalla combinazione di effetti periferici (gastrocinetici) e antagonismo dei recettori dopaminergici nella “chemoreceptor trigger zone”, situata all'esterno della barriera ematoencefalica nell'area postrema. Gli studi nell'animale, insieme alle basse concentrazioni rilevate nel cervello, indicano un effetto prevalentemente periferico di domperidone sui recettori dopaminergici.

Studi nell'uomo hanno dimostrato che domperidone per via orale aumenta la pressione dello sfintere esofageo inferiore, migliora la motilità antroduodenale e accelera lo svuotamento gastrico. Non ha effetti sulla secrezione gastrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In soggetti a digiuno, domperidone viene rapidamente assorbito dopo somministrazione per via orale, raggiungendo le concentrazioni plasmatiche di picco tra i 30 e i 60 minuti dall'assunzione.

La bassa biodisponibilità assoluta del domperidone per via orale (circa il 15%) è dovuta ad un esteso metabolismo di “primo-passaggio” nella parete intestinale e nel fegato. Sebbene la biodisponibilità del domperidone risulti aumentata in soggetti normali quando assunto dopo un pasto, i pazienti con disturbi gastro-intestinali devono prendere il farmaco 15-30 minuti prima del pasto. Una ridotta acidità gastrica non compromette l'assorbimento di domperidone. La biodisponibilità orale è ridotta da una precedente somministrazione concomitante di cimetidina e di bicarbonato di sodio. Il tempo al picco di assorbimento è leggermente ritardato e l'AUC è piuttosto aumentata quando il farmaco è assunto per via orale dopo un pasto.

Distribuzione

Il domperidone per via orale non mostra fenomeni di accumulo o di autoinduzione metabolica; 90 minuti dopo la somministrazione, il livello di picco plasmatico, dopo due settimane di somministrazione orale alla dose giornaliera di 30 mg, è stato di 21 ng/ml, quindi si è rivelato pressoché sovrapponibile a quello di 18 ng/ml ottenuto dopo la prima dose.

Domperidone si lega per il 91-93% alle proteine plasmatiche.

Gli studi di distribuzione, eseguiti con farmaco radiomarcato negli animali, hanno evidenziato un'ampia distribuzione tissutale ma basse concentrazioni cerebrali. Piccoli quantitativi di farmaco attraversano la placenta nei ratti.

Metabolismo

Domperidone subisce un rapido ed esteso metabolismo epatico mediante idrossilazione e N-dealchilazione.

Studi di metabolismo *in vitro* con inibitori diagnostici indicano che il CYP3A4 è la forma del citocromo P-450 maggiormente coinvolta nella N-dealchilazione di domperidone, mentre CYP3A4, CYP1A2 e CYP2E1 sono coinvolti nell'idrossilazione aromatica di domperidone.

Escrezione

L'escrezione urinaria e fecale ammontano rispettivamente al 31% e al 66% della dose orale.

La proporzione di farmaco escreta immodificata è piccola (il 10% dell'escrezione fecale e circa l'1% dell'escrezione urinaria).

L'emivita plasmatica dopo una singola dose orale è di 7-9 ore nei volontari sani ma è prolungata in pazienti con grave insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di elettrofisiologia *in vitro* ed *in vivo* hanno mostrato, per il domperidone, un generale, moderato rischio di allungamento dell'intervallo QT nell'uomo. Negli esperimenti *in vitro* su cellule isolate transfettate con HERG e su miociti isolati di cavia, il rapporto di esposizione è risultato compreso tra 5 e 30 volte, quando sono stati confrontati gli IC50 che inibiscono le correnti attraverso i canali ionici I_{Kr} e le concentrazioni della forma libera plasmatica nell'uomo dopo somministrazione della dose massima giornaliera di 20 mg (q.i.d.). I margini di esposizione per il prolungamento del potenziale di azione in esperimenti *in vitro* su cellule cardiache isolate eccede le concentrazioni plasmatiche della forma libera che si raggiungono negli umani alla dose massima (20 mg q.i.d.) di 17 volte. Comunque i margini di sicurezza in modelli pro-aritmici *in vitro* (cuore isolato e perfuso alla Langendorff) e in modelli *in vivo* (cane, cavia, coniglio sensibilizzato alla torsione di punta) superano le concentrazioni plasmatiche della forma libera nell'uomo alla massima dose giornaliera (20 mg q.i.d.) più di 17 volte. In presenza di inibizione del metabolismo via CYP3A4 le concentrazioni plasmatiche libere di domperidone possono aumentare fino a 10 volte.

Effetti teratogeni sono stati visti nel ratto ad una dose tossica elevata per la madre (più di 40 volte la dose raccomandata per l'uomo). In topi e conigli non è stata osservata teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, amido di mais, cellulosa microcristallina, povidone K30, sodio laurilsolfato, magnesio stearato, silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 30 compresse contenute in blister di PVC/alluminio

6.6 Precauzioni particolari per l'uso e la manipolazione

Nessuna particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz SpA – Largo U. Boccioni, 1 – Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 036811014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

9 Dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2012