

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Motilium 10 mg compresse rivestite con film  
Motilium 1 mg/ml sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene domperidone 10 mg.  
La sospensione orale contiene domperidone 1 mg per ml.

#### Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film (domperidone) contiene 54,2 mg di lattosio monoidrato e meno di 1 mmol di sodio (23 mg), cioè essenzialmente “senza sodio”  
Ogni ml di sospensione orale contiene 455 mg di sorbitolo liquido non-cristallizzabile, 1,8 mg di metil paraidrossibenzoato, 0,2 mg di propil paraidrossibenzoato e meno di 1 mmol di sodio (23 mg), cioè essenzialmente “senza sodio”

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

*Comprese rivestite con film.*

Comprese circolari e biconvesse di colore bianco leggermente crema.

*Sospensione orale.*

Sospensione bianca omogenea.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Motilium è indicato per alleviare i sintomi di nausea e vomito.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Motilium 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 Motilium prima dei pasti. In caso di assunzione dopo i pasti, l'assorbimento del medicinale risulta 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 (età uguale o superiore a 12 anni e peso uguale o superiore a 35 kg)

#### *Compresse*

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

#### *Sospensione orale*

10 ml (di sospensione orale da 1 mg/ml) fino a 3 volte al giorno per un dosaggio massimo di 30 ml al giorno.

#### Compromissione epatica

Motilium 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 Motilium deve essere ridotta a una o due volte al giorno a seconda della gravità della compromissione e può essere necessario ridurre il dosaggio.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia di Motilium in bambini di età inferiore a 12 anni non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

L'efficacia di Motilium in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso inferiore a 35 kg non è stata stabilita.

### **4.3 Controindicazioni**

Motilium è controindicato nelle seguenti situazioni:

- ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- tumori pituitari con rilascio di prolattina (prolattinomi)
- nei casi in cui una stimolazione della motilità gastrica può risultare dannosa, ad esempio nei pazienti con emorragie gastrointestinali, ostruzione meccanica o perforazione
- 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 che prolungano l'intervallo QT, ad eccezione di apomorfina (cfr 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)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### 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 Motilium 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.

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, ipomagnesiemia), 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, ipomagnesiemia) o bradicardia sono noti per essere condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

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.

#### 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.

#### Precauzioni per l'uso

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

La sospensione orale contiene sorbitolo, che può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo. Sorbitolo è una fonte di fruttosio e ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF) non deve essere somministrato questo medicinale. Contiene anche metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate) ed eccezionalmente broncospasmo

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Quando farmaci antiacidi o antisecretori sono usati in concomitanza, questi non devono essere assunti simultaneamente alle formulazioni orali di Motilium (a base di domperidone), ad esempio devono essere assunti dopo i pasti e non prima dei pasti.

#### *Somministrazione concomitante con levodopa*

Anche se un aggiustamento del dosaggio di levodopa non è ritenuto necessario, è stato osservato un incremento della concentrazione plasmatica (al massimo del 30% - 40%) quando domperidone è stato assunto in concomitanza con levodopa.

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 (rischio di torsione di punta)

- 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 fluconazolo, 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, difemanile, 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 (ad esempio ritonavir, saquinavir, telaprevir)
- antifungini azolici sistemici (ad esempio itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo)
- alcuni antibiotici macrolidi (ad esempio 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.

### **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.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Vi sono pochi dati 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 non è noto.

Pertanto, Motilium deve essere usato in gravidanza solo se ciò è giustificato dai benefici terapeutici attesi.

### 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**

Sono stati osservati capogiro e sonnolenza in seguito all'uso di domperidone (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o usare macchinari o impegnarsi in altre attività che richiedono prontezza mentale e di coordinamento fino a quando non hanno stabilito l'effetto che Motilium ha su queste attività.

## **4.8 Effetti indesiderati**

La sicurezza di domperidone è stata valutata in 1.275 pazienti con dispepsia, malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD), sindrome dell'intestino irritabile (IBS), nausea e vomito o altre condizioni correlate in 31 studi clinici, in doppio cieco, controllati verso placebo. Tutti i pazienti avevano almeno 15 anni e hanno ricevuto almeno una dose di Motilium (a base di domperidone). La dose totale media giornaliera è stata di 30 mg (intervallo dai 10 agli 80 mg) e la durata media dell'esposizione è stata di 28 giorni (intervalli da 1 a 28 giorni). Sono stati esclusi gli studi in gastroparesi diabetica o sintomi secondari a chemioterapia o parkinsonismo.

Si applicano le seguenti definizioni e frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ). Dove la frequenza non può essere definita sulla base degli studi clinici si riporta "Non noto".

Classificazione per sistemi ed organi	Reazione avversa al farmaco		
	Frequenza		
	Comune	Non comune	Non noto
Disturbi del sistema			Reazione

<b>immunitario</b>			anafilattica (include shock anafilattico)
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Perdita della libido Ansia Agitazione Nervosismo	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiro Sonnolenza Mal di testa Disturbi extrapiramidali	Convulsioni Sindrome delle gambe senza riposo*
<b>Patologie dell'occhio</b>			Crisi oculogira
<b>Patologie cardiache</b>			Aritmie ventricolari Prolungamento dell'intervallo QTc Torsioni di punta Morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Bocca secca	Diarrea	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Angioedema
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Ritenzione urinaria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		Galattorrea Dolore mammario Tensione mammaria	Ginecomastia Amenorrea
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia	
<b>Esami diagnostici</b>			Risultati anomali nei test di funzionalità epatica Aumento dei livelli di prolattina nel sangue

\* Aggravamento della sindrome delle gambe senza riposo in pazienti con malattia di Parkinson

In 45 studi clinici dove domperidone è stato usato a dosi più elevate, per una maggiore durata e per indicazioni che includevano la gastroparesi diabetica, la frequenza degli eventi avversi (ad eccezione della bocca secca) è stata notevolmente superiore. Questo è stato particolarmente evidente per gli eventi farmacologicamente prevedibili e correlati all'aumento dei livelli di

prolattina. In aggiunta alle reazioni elencate sopra, sono state segnalate anche acatisia, secrezioni mammarie, aumento del volume mammario, gonfiore mammario, depressione, ipersensibilità, disturbi dell'allattamento e ciclo mestruale irregolare.

#### 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 segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

Casi di sovradosaggio sono stati riportati principalmente negli infanti e nei bambini. 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 QTc. Si raccomanda stretta sorveglianza medica e terapia di supporto. I medicinali anticolinergici e anti-parkinson possono essere utili nel controllo dei disturbi extrapiramidali.

Si consiglia di contattare un centro antiveleni per ricevere le ultime raccomandazioni per la gestione del sovradosaggio.

## **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, gli 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 nell'area postrema, all'esterno della barriera ematoencefalica. 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 antropododenale e accelera lo svuotamento gastrico. Non ha 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 (IC 95%: da -1,7 a 12,4) e 7,5 msec (IC 95%: da 0,6 a 14,4).

#### Studio clinico in neonati e bambini di età pari o inferiore a 12 anni

È stato condotto uno studio prospettico multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli, per valutare la sicurezza e l'efficacia di domperidone in 292 bambini con gastroenterite acuta di età compresa tra 6 mesi e 12 anni (età media 7 anni). Oltre al trattamento di reidratazione orale (ORT), i soggetti randomizzati hanno ricevuto domperidone sospensione orale 0,25 mg / kg (fino a un massimo di 30 mg di domperidone / die) o placebo, 3 volte al giorno, fino a 7 giorni. Questo studio non ha raggiunto l'obiettivo principale, che era quello di dimostrare che la sospensione di domperidone più ORT è più efficace del placebo più ORT nel ridurre gli episodi di vomito durante le prime 48 ore dopo la prima somministrazione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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

Gli studi di distribuzione, eseguiti con medicinale radiomarcato negli animali, hanno evidenziato un'ampia distribuzione tissutale ma basse concentrazioni cerebrali. Piccoli quantitativi di medicinale 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 ammonta rispettivamente al 31% e al 66% della dose orale. La proporzione di medicinale 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.

### Compromissione epatica

Nei soggetti affetti da compromissione epatica moderata (punteggio di Pugh da 7 a 9, classificazione Child-Pugh B), l'AUC e il  $C_{max}$  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  $C_{max}$  e AUC, senza alcun cambiamento dei legami alle proteine o dell'emivita terminale. I soggetti affetti da compromissione epatica grave non sono stati studiati. Motilium 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 m<sup>2</sup>) 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 compromissione renale.

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

## **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 cavia, i rapporti di esposizione erano compresi tra 26 e 47 volte, sulla base dei valori  $IC_{50}$  che inibiscono le correnti attraverso canali ionici IKr rispetto alle concentrazioni libere nel plasma nell'uomo dopo 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 pro-aritmici *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 di cavia anestetizzata, a seguito di infusioni endovenose lente, 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**

*Compresse rivestite con film (domperidone):*

Lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, povidone K90, amido di patata pregelatinizzato, magnesio stearato, olio idrogenato di semi di cotone, sodio laurilsolfato, ipromellosa.

*Sospensione orale*

Sorbitolo liquido non cristallizzabile (E420), cellulosa microcristallina e carbossimetilcellulosa sodica, metilidrossibenzoato (E218), propilidrossibenzoato (E216), saccarina sodica, polisorbato 20, sodio idrossido, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3 Periodo di validità**

Compresse rivestite con film (domperidone):  
3 anni.

Sospensione orale:

3 anni. Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 3 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Compresse rivestite con film, sospensione orale:* questi medicinali non richiedono particolari condizioni di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Motilium 10 mg compresse rivestite con film: 30 compresse.

Motilium 1 mg/ml sospensione orale: flacone da 200 ml - chiusura a prova di bambino.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### **Sospensione orale**

Miscelare completamente il contenuto della bottiglia con un leggero movimento di inclinazione per evitare la formazione di schiuma.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen-Cilag SpA  
Via M. Buonarroti, 23  
20093 Cologno Monzese (MI)

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Motilium 10 mg compresse rivestite con film – 30 compresse AIC n. 024953034  
Motilium 1 mg/ml sospensione orale – flacone 200 ml AIC n. 024953022.

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima Autorizzazione:  
Motilium 10 mg compresse rivestite con film: 06.06.81  
Motilium 1 mg/ml sospensione orale: 06.06.81.

Rinnovo dell'Autorizzazione: 31.06.2005/29.10.2020

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**