

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Domperidone Mylan Generics 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di domperidone.

Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Domperidone Mylan Generics è indicato per alleviare i sintomi di nausea e vomito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Domperidone Mylan Generics deve essere utilizzato alla dose minima efficace per la durata più breve necessaria per controllare la nausea e il vomito.

Si raccomanda di prendere Domperidone Mylan Generics prima dei pasti. Se preso dopo i pasti, l'assorbimento del farmaco risulta piuttosto rallentato.

I pazienti devono cercare di prendere ogni dose all'orario prestabilito. Se una dose programmata è stata dimenticata, questa deve essere tralasciata e deve essere ripreso lo schema di dosaggio consueto. Non si deve assumere una dose doppia per compensare quella dimenticata.

Di solito, la durata massima del trattamento non deve superare una settimana.

Adulti e adolescenti (di 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.

A causa della necessità di un dosaggio accurato, le compresse non sono adatte per l'uso nei bambini e negli adolescenti con peso inferiore a 35 kg. Vedere anche il paragrafo 4.4.

Compromissione epatica

Domperidone Mylan Generics 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

Dal momento che l'emivita di eliminazione del domperidone è prolungata in caso di compromissione renale grave, in caso di somministrazione ripetuta, la frequenza di dosaggio di Domperidone Mylan Generics 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:

- Ipsersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tumori pituitari a rilascio di prolattina (prolattinomi).
- nei casi in cui una stimolazione della motilità gastrica potrebbe risultare dannosa: emorragie gastrointestinali, ostruzione meccanica o perforazione.
- Nei pazienti affetti da compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).
- Nei pazienti con prolungamento noto degli intervalli di conduzione cardiaca, in particolare QTc, nei pazienti con significativi disturbi elettrolitici e con malattie cardiache preesistenti, come l'insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4).
- Co-somministrazione con farmaci noti per prolungare il QT, **ad eccezione dell'apomorfina (cfr. paragrafi 4.4 e 4.5)**
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (indipendentemente dai loro effetti sul prolungamento dell'intervallo QT) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale

In caso di compromissione renale grave l'emivita di eliminazione del domperidone è prolungata. In caso di somministrazione ripetuta, la frequenza di dosaggio di domperidone deve essere ridotta a 1 o 2 assunzioni giornaliere in funzione della gravità della compromissione renale. Può essere necessario ridurre la dose (vedere paragrafo 5.2).

Tali pazienti in terapia prolungata devono essere seguiti con regolarità.

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 paragrafo 4.5).

Effetti cardiovascolari

Domperidone è stato associato ad un prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma.

Durante la sorveglianza post-commercializzazione, vi sono stati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta in pazienti che assumevano domperidone. Questi casi includevano pazienti con fattori di rischio confondenti, disturbi elettrolitici e un trattamento concomitante che potrebbero essere stati fattori contribuenti (vedere paragrafo 4.8).

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.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che il domperidone era associato ad un aumentato rischio di gravi aritmie ventricolari o morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.8). E' stato osservato un rischio maggiore in pazienti di età superiore a 60 anni, nei pazienti che prendevano dosaggi giornalieri maggiori di 30 mg e in pazienti che assumevano contemporaneamente farmaci che prolungano l'intervallo QT o inibitori del CYP3A4.

Domperidone deve essere usato alla dose minima efficace negli adulti e negli adolescenti.

Domperidone è controindicato in pazienti con preesistente prolungamento degli intervalli di conduzione cardiaca, in particolare dell'intervallo QTc, in pazienti con significativi squilibri elettrolitici (ipokaliemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia) o bradicardia, o in pazienti con malattie cardiache preesistenti, come insufficienza cardiaca congestizia, a causa di un aumentato rischio di aritmia ventricolare (vedere paragrafo 4.3).

Disturbi elettrolitici (ipokaliemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia) o la bradicardia sono note essere condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

Il trattamento con domperidone deve essere interrotto se si verificano segni o i sintomi che possono essere associati ad aritmia cardiaca e i pazienti devono consultare il medico.

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

Uso durante l'allattamento

Il verificarsi di eventi avversi, in particolare di effetti cardiaci, non può essere escluso in seguito a esposizione attraverso il latte materno. In tal caso occorre decidere se cessare l'allattamento al seno o cessare/evitare la terapia a base di domperidone valutando i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i benefici della terapia per la madre (vedere paragrafo 4.6).

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

Questo medicinale contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Quando farmaci antiacidi o antisecretori sono usati in concomitanza, questi non devono essere assunti simultaneamente alle formulazioni orali di Domperidone Mylan Generics, ad esempio devono essere assunti dopo i pasti e non prima dei pasti.

Co-somministrazione con levodopa

Anche se non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose di levodopa, è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica di levodopa (massimo 30-40%) quando il domperidone è assunto in associazione con levodopa.

Aumento del rischio di insorgenza di prolungamento dell'intervallo QT, a causa di interazioni

farmacodinamiche e/o farmacocinetiche.

L'uso concomitante delle seguenti sostanze è controindicato:

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, pimozone, 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 medicinali gastro-intestinali (ad esempio, cisapride, dolasetron, prucalopride)
- alcuni antistaminici (ad esempio, mequitazina, mizolastina)
- alcuni farmaci utilizzati per il trattamento di tumori (ad esempio, toremifene, vandetanib, vincamina)
- alcuni altri medicinali (ad esempio, bepridil, difemanil, metadone) (vedere paragrafo 4.3).
- 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.

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

- inibitori della proteasi (ad esempio ritonavir, saquinavir, telaprevir)
- antimicotici azolici sistemici (ad esempio itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo)
- alcuni macrolidi (eritromicina, claritromicina e telitromicina) (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante delle seguenti sostanze non è raccomandato

Inibitori moderati 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 con medicinali che inducono bradicardia e ipopotassiemia, così come con i seguenti macrolidi coinvolti nel prolungamento dell'intervallo QT: azitromicina e roxitromicina (claritromicina è controindicata in quanto è un potente inibitore del CYP3A4).

L'elenco delle sostanze soprariportato è rappresentativo e non esaustivo.

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 QTc di 9,8 msec, con variazioni individuali comprese 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 Fertilità, gravidanza e 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 Mylan Generics 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).

Il domperidone viene escreto nel latte umano e i bambini allattati al seno ricevono meno dello 0,1% della dose materna adattata al peso. Dopo l'esposizione attraverso il latte materno non può essere esclusa la comparsa di effetti avversi, in particolare effetti cardiaci. In tal caso occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con domperidone tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i benefici della terapia per la madre. Si deve usare 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 Domperidone Mylan Generics 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 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.

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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$, $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- Disturbi del sistema immunitario:

Molto rari: reazioni allergiche

Non nota: shock anafilattico, reazione anafilattica.

- Patologie endocrine:

Rari: aumento dei livelli di prolattina.

- Disturbi psichiatrici:

Non comune: perdita della libido, ansia, agitazione, nervosismo.

- Patologie del sistema nervoso:

Non comune: sonnolenza, mal di testa, capogiro, disturbi extrapiramidali;

Non nota: convulsioni, sindrome delle gambe senza riposo (esacerbazione della sindrome delle gambe senza riposo nei pazienti con morbo di Parkinson).

- Patologie dell'occhio:

Non nota: crisi oculogira.

- Patologie cardiache:

Non nota: aritmie ventricolari, prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta, morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie gastrointestinali:

Comune: bocca secca;

Non comune: diarrea;

Rari): disordini gastrointestinali, inclusi crampi intestinali passeggeri.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: orticaria, prurito, rash;

Non nota: angioedema.

- Patologie renali e urinarie.

Non nota: ritenzione urinaria.

- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: dolore mammario, tensione mammaria, galattorrea;

Non nota: ginecomastia, amenorrea.

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: astenia.

- Esami diagnostici:

Non nota: esami anormali per la funzione epatica.

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.

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 collaterali di tipo neuro-endocrino come galattorrea, ginecomastia e amenorrea.

Gli effetti collaterali 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.

Altri effetti indesiderati relativi al sistema nervoso centrale quali convulsioni, agitazione e sonnolenza sono anche molto rari e riportati principalmente nei neonati e nei bambini.

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

Sintomi da sovradosaggio sono stati riportati principalmente nei neonati e nei bambini. I sintomi di sovradosaggio possono includere agitazione, alterazione dello stato di coscienza, convulsioni, disorientamento, sonnolenza e reazioni extrapiramidali.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il domperidone.

In caso di sovradosaggio, deve essere somministrato immediatamente un trattamento sintomatico standard. Deve essere effettuato un monitoraggio ECG, a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

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: A03FA03

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 antro-duodenale 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. Questo studio comprendeva un placebo, un confronto attivo e un controllo positivo ed è stato condotto su soggetti sani che prendevano fino a 80 mg al giorno di domperidone, somministrati 4 volte al giorno in dosi da 10 o 20 mg. Questo studio ha evidenziato una differenza massima di QT corretto (QTc) tra domperidone e placebo nelle medie LS (Least Squares) della variazione rispetto al basale di 3,4 msec per 20 mg di domperidone somministrati 4 volte al giorno il 4° giorno. L'intervallo di confidenza (CI) 90% a due vie (1,0-5,9 msec) non superava i 10 msec. In questo studio, non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sull'intervallo QTc quando domperidone è stato somministrato ad una dose fino a 80 mg/die (cioè, più del doppio della dose massima raccomandata).

Tuttavia, due precedenti studi di interazione farmaco-farmaco avevano mostrato alcune prove di prolungamento dell'intervallo QTc quando domperidone era somministrato in monoterapia (10 mg 4 volte al giorno). La più grande differenza media - tempo corrispondente dell'intervallo QT corretto secondo Fridericia (QTcF) tra domperidone e placebo era di 5,4 msec (95 % CI: -1,7 a 12,4) e di 7,5 msec (IC 95%: 0,6-14,4), rispettivamente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Domperidone viene rapidamente assorbito dopo somministrazione per via orale, raggiungendo le concentrazioni plasmatiche di picco 1 ora circa dopo l'assunzione.

I valori di C_{max} e di AUC di domperidone aumentano proporzionalmente nel *range* di dose tra 10 mg e 20 mg. È stato osservato un aumento nell'AUC di domperidone di 2- 3 volte, con somministrazioni di domperidone ripetute quattro volte al giorno (ogni 5 ore) per 4 giorni.

Sebbene la biodisponibilità del domperidone risulti aumentata in soggetti normali se assunto dopo un pasto, i pazienti con disturbi gastro-intestinali devono prendere il medicinale 15-30 minuti prima di un pasto.

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.

Una ridotta acidità gastrica altera l'assorbimento di domperidone. La biodisponibilità orale è ridotta da una precedente somministrazione concomitante di cimetidina e di bicarbonato di sodio.

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.

Biotrasformazione

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.

Compromissione epatica

In soggetti con compromissione epatica moderata (punteggio Pugh 7-9, Classe Child-Pugh B), l'AUC e la Cmax di domperidone sono rispettivamente 2,9 e 1,5 volte superiori rispetto ai soggetti sani.

La frazione non legata è aumentata del 25 % e l'emivita di eliminazione è prolungata da 15 a 23 ore.

I soggetti con compromissione epatica lieve hanno un'esposizione sistemica leggermente inferiore rispetto ai soggetti sani sulla base dei valori di Cmax e di AUC, senza alcun cambiamento nel legame con le proteine o nell'emivita terminale.

I soggetti con compromissione epatica grave non sono stati studiati. Domperidone è controindicato in pazienti con compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

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

Dal momento che una quantità molto piccola di farmaco immodificato (circa 1 %) viene escreta per via renale, è improbabile che la dose di una singola somministrazione necessiti di essere aggiustata in pazienti con 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 della compromissione e può essere necessario ridurre il dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di elettrofisiologia *in vitro* ed *in vivo* indicano per il domperidone un rischio complessivo moderato di allungamento 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, quando sono stati confrontati i valori IC50 che inibiscono le correnti attraverso i

canali ionici IKr rispetto alle concentrazioni della forma libera plasmatica nell'uomo alla dose massima giornaliera (10 mg somministrati 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 le concentrazioni plasmatiche della forma libera che si raggiungono nell'uomo alla dose massima (10 mg somministrati 3 volte al giorno).

I margini di sicurezza in modelli pro-aritmici *in vitro* (cuore isolato e perfuso di Langendorff) superavano da 9 fino a 45 volte le concentrazioni plasmatiche della forma libera nell'uomo alla massima dose giornaliera (10 mg somministrati 3 volte al giorno).

Nei modelli *in vivo* i livelli senza effetto sul prolungamento QTc nei cani e l'induzione di aritmie in un modello di coniglio sensibilizzato per *torsione di punta* superavano le concentrazioni plasmatiche della forma libera nell'uomo alla dose massima giornaliera (10 mg somministrati 3 volte al giorno) di oltre 22 e, rispettivamente, 435 volte.

Nel modello con cavia anestetizzata a seguito di infusioni endovenose lente, non si sono riscontrati effetti sull'intervallo QTc alle concentrazioni plasmatiche totali di 45,4 ng / ml, che sono 3 volte superiori ai livelli plasmatici totali nell'uomo alla dose massima giornaliera (10 mg somministrati 3 volte al giorno). La rilevanza di quest'ultimo studio per l'uomo a seguito di esposizione a domperidone somministrato per via orale è incerta.

In presenza di inibizione del metabolismo via CYP3A4 le concentrazioni plasmatiche libere di domperidone possono aumentare fino a 3 volte.

Effetti teratogeni sono stati osservati 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, povidone, sodio laurilsolfato, cellulosa microcristallina, silice colloidale idrata, carmellosa sodica, olio vegetale idrogenato, magnesio stearato.

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 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco da 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“10 mg compresse – 30 compresse” AIC n. 035810011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Marzo 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco