

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAXAR 10 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa orodispersibile contiene 10 mg di domperidone.

Eccipienti con effetto noto: glucosio, diossido di zolfo (E 220).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compressa di colore bianco o quasi bianco, rotonda, biconvessa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

RAXAR deve essere utilizzato alla minima dose efficace per la durata più breve necessaria per il controllo di nausea e vomito.

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)*

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

##### *Compromissione epatica*

RAXAR è controindicato in caso di insufficienza epatica moderata e grave (vedere paragrafo 4.3). Tuttavia, non è necessario un aggiustamento di dosaggio in caso di insufficienza epatica lieve (vedere paragrafo 5.2).

##### *Danno renale*

Poiché l'emivita di domperidone risulta prolungata in caso di grave insufficienza renale, per somministrazioni ripetute, occorre ridurre la frequenza di somministrazione di RAXAR a una o due volte al giorno in base alla gravità della compromissione della funzionalità renale, e può essere necessario ridurre la dose.

##### Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere questo medicinale prima dei pasti. In caso di assunzione dopo i pasti, l'assorbimento del farmaco risulta piuttosto ritardato.

La compressa orodispersibile si dissolve rapidamente in bocca con l'ausilio della saliva e può essere assunta con o senza acqua. Se assunta senza acqua, la compressa deve essere posizionata sulla lingua e disciolta in bocca prima della deglutizione. Se opportuno, si può bere successivamente un bicchiere d'acqua.

#### 4.3. Controindicazioni

Questo medicinale è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Ipersensibilità al principio attivo o a 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 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 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).

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

##### Danno 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 (ipokaliemia, iperkaliemia, 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 (ipokaliemia, iperkaliemia, 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*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene solfiti e può causare gravi reazioni di ipersensibilità e 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 a RAXAR. Pertanto 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.

Il domperidone è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4. Dati di studi in vitro suggeriscono che l'utilizzo concomitante di farmaci che inibiscono il CYP3 A4 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 torsioni 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 pentamidina, fluconazolo)
  - alcuni agenti antimalarici (in particolare alofantrina, lumefantrina)
  - alcuni farmaci gastro-intestinali (ad esempio cisapride, dolasetron, prucalopride)
  - alcuni antistaminici (ad esempio mequitazina, 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 e 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 (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 ipokaliemia, 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. Fertilità, 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, RAXAR deve essere usato in gravidanza solo se ciò è giustificato dai benefici terapeutici attesi.

### Allattamento al seno

Domperidone viene escreto nel latte 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 RAXAR ha su queste attività.

#### 4.1. Effetti indesiderati

La sicurezza di domperidone è stata valutata in studi clinici e nell'esperienza post-marketing. Gli studi clinici (31 studi in doppio cieco, controllati verso placebo) hanno incluso 1.275 pazienti con dispepsia, malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD), sindrome dell'intestino irritabile (IBS), nausea e vomito o altre condizioni correlate.

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). 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 elencate di seguito per frequenza in base alla seguente convenzione: 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 ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )			Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia			
Disturbi del sistema immunitario					Reazioni allergiche inclusi: shock anafilattico, reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, Sonnolenza, Mal di testa, Disturbi extrapiramidali			Convulsioni, Sindrome delle gambe senza riposo*
Patologie dell'occhio					Crisi oculogira
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Diarrea			
Patologie della cute e del tessuto		Prurito, Rash, Orticaria			Angioedema

sottocutaneo					
Patologie renali e urinarie					Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Galattorrea, Dolore mammario, Tensione mammaria			Ginecomastia, Amenorrea
Patologie cardiache					Aritmie ventricolari, Prolungamento dell'intervallo QTc, Torsioni di punta, Morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici		Perdita della libido, Ansia, Agitazione, Nervosismo			
Esami diagnostici					Test di funzionalità epatica anormale, Aumento dei livelli di prolattina nel sangue

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

In 45 studi clinici, domperidone è stato usato a dosi più elevate, per una maggiore durata e per indicazioni che includevano la gastroparesi diabetica. In questi studi, la frequenza degli eventi avversi (ad eccezione della bocca secca) è stata notevolmente superiore, in particolare per gli eventi farmacologicamente correlati all'aumento dei livelli di prolattina. In aggiunta alle reazioni elencate sopra, sono stati segnalati anche i seguenti effetti: acatisia, secrezioni mammarie, aumento del volume mammario, gonfiore mammario, depressione, ipersensibilità, disturbi dell'allattamento e ciclo mestruale irregolare.

I disturbi extrapiramidali si manifestano principalmente nei neonati e nei bambini molto piccoli.

Altri effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale come convulsioni ed agitazione sono riportati principalmente negli infanti e nei bambini.

A causa della presenza di diossido di zolfo (E220) sussiste il rischio che in rari casi si manifestino reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

#### 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.8. 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 QT.

Possono essere utili la lavanda gastrica e l'impiego di carbone attivo. Si raccomanda stretta sorveglianza medica e terapia di supporto. I farmaci anticolinergici possono essere utili nel controllo delle reazioni extrapiramidali.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Procinetici, codice ATC: A03F A 03.

Il 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, i disturbi di tipo extrapiramidale sono non comuni, ma il domperidone favorisce il rilascio di prolattina dall'ipofisi. L'effetto antiemetico del 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, in accordo alle basse concentrazioni rilevate nel cervello, indicano un effetto prevalentemente periferico del domperidone sui recettori dopaminergici.

Studi nell'uomo hanno dimostrato che il 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.

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).

### **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 del domperidone risulti aumentata in soggetti sani 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 compromette l'assorbimento del domperidone. La biodisponibilità orale è ridotta da una precedente somministrazione concomitante di cimetidina e di bicarbonato di sodio.

Sulla base della  $C_{max}$  dalla somministrazione due volte al giorno di una supposta da 60 mg, una supposta da 30 mg somministrata due volte al giorno dovrebbe fornire un picco di concentrazione plasmatica simile alla somministrazione di una dose orale da 10 mg.

### 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.

### Biotrasformazione

Il 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 nella idrossilazione aromatica di domperidone.

### Eliminazione

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 (vedere paragrafo 4.3)

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. Domperidone è controindicato nei pazienti affetti da compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.3).

### Danno renale

Nei soggetti affetti da compromissione renale grave (creatinina sierica > 6 mg/100 ml, i.e. > 0,6 mmol/L) 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 (vedere paragrafo 4.4), 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.

### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

## **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 celle isolate trasfettate 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**

Cellulosa microcristallina, crospovidone, aroma di limone\*, magnesio stearato, saccarina sodica, sodio laurilsolfato, silice colloidale idrofobica anidra.

\*Aroma di limone: maltodestrina (fonte di glucosio), gomma arabica, idrossianisolo butilato, diossido di zolfo (E220), alfa-pinene, beta-pinene, mircene, limonene, gamma-terpinene, nerale e geraniale.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.  
Tenere il blister ermeticamente chiuso per proteggere dall'umidità.

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

10, 20, 30, 40, 60 e 100 compresse in blister (PVC /PVDC/Alluminio).  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

CRINOS S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

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

RAXAR 10 mg compresse orodispersibili, 10 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC N. 039200011
RAXAR 10 mg compresse orodispersibili, 20 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC N. 039200023
RAXAR 10 mg compresse orodispersibili, 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC N. 039200035
RAXAR 10 mg compresse orodispersibili, 40 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC N. 039200047
RAXAR 10 mg compresse orodispersibili, 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC N. 039200050
RAXAR 10 mg compresse orodispersibili, 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC N. 039200062

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

20 Novembre 2009 / 7 Novembre 2012

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