

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RIGES 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di domperidone.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 54,2 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

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

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*

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

#### *Popolazione pediatrica*

*Adolescenti (età uguale o superiore a 12 anni e peso uguale o superiore a 35 kg)*

La sicurezza e l'efficacia di RIGES negli adolescenti di età uguale o superiore a 12 anni e peso uguale o superiore a 35 kg non sono state stabilite.

*Neonati, lattanti, bambini (età inferiore a 12 anni) e adolescenti di peso inferiore a 35 kg*  
A causa della necessità di precisione nel dosaggio, le compresse, non sono idonee per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti *di peso inferiore a 35 kg*.

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

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

#### Compromissione epatica

RIGES 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 RIGES 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**

RIGES è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Ipersensibilità 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 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 (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 di impiego**

#### *Utilizzo in pazienti con patologie epatiche*

Poiché il domperidone è prevalentemente metabolizzato nel fegato, RIGES non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica.

#### *Compromissione renale*

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

Tali pazienti in terapia prolungata devono essere regolarmente seguiti.

### *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 ad un maggiore rischio di gravi aritmie ventricolari o morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.8). E' 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, ipomagnesemia), o bradicardia, o nei pazienti affetti da patologie cardiache preesistenti, quali insufficienza cardiaca congestizia a causa del maggiore rischio di aritmia ventricolare (vedere paragrafo 4.3). Disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, iperpotassiemia ipomagnesemia) o bradicardia sono noti per essere condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

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.

### *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).

**RIGES contiene lattosio** Questo medicinale contiene 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.

### **RIGES contiene sodio**

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

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

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 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.

#### *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. Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Vi sono dati limitati 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 non noto. Pertanto, RIGES deve essere usato in gravidanza solo se ciò è giustificato dai benefici terapeutici attesi.

#### Allattamento

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 RIGES 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 ceco, 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.

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 ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi	Reazione avversa al farmaco: Frequenza			
	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica (include shock anafilattico)
Disturbi psichiatrici		Perdita della libido Ansia Agitazione Nervosismo		
Patologie del sistema nervoso		Capogiro Sonnolenza Mal di testa Disturbi extrapiramidali		Convulsioni Sindrome delle gambe senza riposo*
Patologie dell'occhio				Crisi oculogira
Patologie cardiache				Aritmie ventricolari Prolungamento dell'intervallo QTc Torsioni di punta Morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Diarrea	Patologie gastrointestinali, inclusi crampi intestinali passeggeri	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito Orticaria		Angioedema
Patologie renali e urinarie				Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Galattorrea Dolore mammario Tensione mammaria		Ginecomastia Amenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia		
Esami diagnostici				Risultati anomali nei test di funzionalità epatica Aumento dei livelli di prolattina nel sangue

\*Aggravamento della sindrome delle gambe senza riposo nei 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

### 4.9. Sovradosaggio

#### *Sintomi*

Principalmente sono stati segnalati sintomi da sovradosaggio in neonati e bambini. I sintomi da sovradosaggio possono includere agitazione, alterazione della coscienza, convulsioni, disorientamento, sonnolenza e manifestazioni extrapiramidali.

#### *Trattamento*

Non esiste un antidoto specifico per il domperidone ma, 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.

Sono raccomandate stretta sorveglianza medica e terapia di supporto.

I farmaci anticolinergici e antiparkinsoniani possono essere utili nel controllo delle reazioni 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: 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 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 (IC95%: da -1,7 a 12,4) e 7,5 msec (IC95%: 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 il dosaggio. 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.

I valori  $C_{max}$  e AUC di domperidone sono aumentati proporzionalmente con il 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.

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 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 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.

### 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

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).

### 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 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.

## **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 trasfettate con hERG e su miociti isolati di cavie, i rapporti di esposizione erano compresi tra 26 e 47 volte, sulla base di valori IC<sub>50</sub> 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 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.

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).

## **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**

36 mesi.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

Blister opaco.

RIGES 10 mg compresse - 30 compresse.

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

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

S.F. GROUP SRL, Via Tiburtina 1143 - 00156 - Roma – Italia.

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

RIGES, 10 mg – 30 compresse - AIC n. 036107011

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

Data della prima autorizzazione: 18 Marzo 2005

Data del rinnovo più recente: Luglio 2012

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