RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Domperidone Alter 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa contiene domperidone 10 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Si raccomanda l'assunzione orale di Domperidone Alter prima dei pasti. In caso di assunzione dopo i pasti, l'assorbimento del farmaco è piuttosto rallentato.

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

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

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

  Le compresse non sono adatte all'uso in bambini con peso inferiore a 35 kg.

Vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

4.3 Controindicazioni
Domperidone Alter è controindicato in caso di:

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Precauzioni per l'uso
Le compresse contengono lattosio e possono essere inadatte per pazienti affetti da rari problemi ereditari si intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

Utilizzo durante l'allattamento
La quantità totale di domperidone escreta nel latte materno umano è presumibilmente inferiore a 7 µg al

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

giorno, in corrispondenza del più elevato regime di dosaggio raccomandato. Non è noto se ciò possa risultare dannoso per il neonato. Pertanto, l'assunzione di Domperidone Alter non è raccomandata alle madri che allattano al seno.

Utilizzo in pazienti con insufficienza epatica
Poiché il domperidone è prevalentemente metabolizzato nel fegato, Domperidone Alter non deve essere usato nei pazienti con insufficienza epatica.

Insufficienza renale
In pazienti con insufficienza renale grave (creatinina sierica > 6 mg/100 ml, cioè > 0,6 mmol/l) si è verificato un aumento dell'emivita di eliminazione del farmaco da 7,4 a 20,8 ore, ma i livelli plasmatici del farmaco sono apparsi più bassi che nei volontari sani. Poiché solo una quantità molto piccola di farmaco immodificato viene escreta per via renale, è improbabile che la dose di una singola somministrazione necessiti di correzione in pazienti con insufficienza renale. Comunque, in caso di somministrazione ripetuta, la frequenza di somministrazione deve essere ridotta a 1 o 2 assunzioni giornaliere in funzione della gravità dell'insufficienza renale e può essere necessario ridurre la dose.
Tali pazienti in terapia prolungata devono essere regolarmente seguiti.

Somministrazione con potenti inibitori del CYP3A4
La co-somministrazione con ketoconazolo orale, eritromicina o altri potenti inibitori del CYP3A4 che prolungano l'intervallo QTc deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Effetti cardiovascolari:
Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che il domperidone può essere associato ad un aumentato rischio di gravi aritmie ventricolari o morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.8). II rischio può essere più alto in pazienti con età superiore a 60 anni o a dosaggi giornalieri maggiori di 30 mg. Domperidone deve essere usato al più basso dosaggio efficace negli adulti e nei bambini.
L'uso di domperidone e di altri medicinali, che prolungano l'intervallo QTc, richiede cautela in pazienti con preesistente prolungamento degli intervalli di conduzione cardiaca, in particolare I'intervallo QTc, in pazienti con significativi squilibri elettrolitici o con malattie cardiache rilevanti come insufficienza cardiaca congestizia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Domperidone è metabolizzato prevalentemente attraverso il sistema enzimatico CYP3A4. Dati di studi *in vitro* suggeriscono che l'utilizzo concomitante di farmaci che inibiscono significativamente questo enzima può determinare un incremento dei livelli plasmatici di domperidone. Singoli studi, *in vivo, di interazione farmacocinetica/farmacodinamica* con ketoconazolo oppure eritromicina assunti per via orale in soggetti sani hanno confermato una marcata inibizione del metabolismo di primo passaggio del domperidone, tramite il CYP3A4, da parte di questi farmaci. Con l'uso concomitante di domperidone 10 mg per via orale quattro volte al giorno e ketoconazolo 200 mg due volte al giorno, è stato osservato un prolungamento medio dell'intervallo 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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

3,8 e 4,9 msec rispettivamente, nel periodo di osservazione.

4.6 Gravidanza ed allattamento

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 Alter deve essere usato in gravidanza solo se ciò è giustificato dai benefici terapeutici attesi.

In ratti femmina in allattamento, il farmaco viene escreto nel latte materno (principalmente come metaboliti: concentrazione di picco pari a 40 e 800 ng/ml dopo somministrazione orale ed endovenosa, rispettivamente, di una dose di 2,5 mg/kg). Le concentrazioni di domperidone nel latte materno di donne in allattamento vanno dal 10 al 50% delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche e ci si aspetta che non superino i 10 ng/ml. La quantità totale di domperidone escreta nel latte materno umano risulta, presumibilmente, inferiore a 7 µg al giorno, in corrispondenza del più elevato dosaggio raccomandato. Non è noto se ciò sia pericoloso per il neonato. Pertanto, l'assunzione di Domperidone Alter non è raccomandata alle madri che allattano al seno.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

- *Disordini del sistema immunitario*: molto rari (<1/10000): reazioni allergiche incluse anafilassi, shock anafilattico, reazione anafilattica, orticaria e angioedema.
- *Disordini del sistema endocrino*: rari (≥1/10000, < 1/1000): aumento dei livelli di prolattina.
- *Disordini del sistema nervoso*: molto rari (<1/10000): effetti collaterali extrapiramidali.
- *Patologie cardiache*: Aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa (frequenza non nota), prolungamento dell'intervallo QTc (frequenza non nota).
  - *Disordini gastrointestinali*: rari (≥1/10000, < 1/1000): disordini gastrointestinali, inclusi crampi intestinali passeggeri; molto rari (<1/10000): diarrea.
- *Disordini della pelle e del tessuto sottocutaneo*: molto rari (<1/10000): prurito, rash.
- *Disordini del sistema riproduttivo e mammario*: rari (≥1/10000, < 1/1000): galattorrea, ginecomastia, amenorrea.

  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.

Vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il domperidone ma, in caso di sovradosaggio, possono essere utili la lavanda gastrica e l'impiego di carbone attivo. Sono raccomandate stretta sorveglianza medica e terapia di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

supporto. I farmaci anticolinergici e antiparkinsoniani possono essere utili nel controllo delle reazioni extrapiramidali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Procinetici
Codice ATC: A03F A 03

Domperidone è un antagonista della dopamina con proprietà antiemetiche. Domperidone non attraversa facilmente la barriera ematoencefalica. Nei pazienti in trattamento con domperidone, specialmente negli adulti, effetti collaterali di tipo extrapiramidale sono molto rari, ma domperidone favorisce il rilascio di prolattina dall'ipofisi. L'effetto antiemetico di domperidone può derivare dalla combinazione di effetti periferici (gastrocinetici) e antagonismo dei recettori dopaminergici nella "chemoreceptor trigger zone", situata all'esterno della barriera ematoencefalica nell'area postrema. Gli studi nell'animale, insieme alle basse concentrazioni rilevate nel cervello, indicano un effetto prevalentemente periferico di domperidone sui recettori dopaminergici.
Studi nell'uomo hanno dimostrato che domperidone per via orale aumenta la pressione dello sfintere esofageo inferiore, migliora la motilità antroduodenale e accelera lo svuotamento gastrico. Non ha effetti sulla secrezione gastrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
In soggetti a digiuno, domperidone viene rapidamente assorbito dopo somministrazione per via orale, raggiungendo le concentrazioni plasmatiche di picco tra i 30 e i 60 minuti dall'assunzione.
La bassa biodisponibilità assoluta del domperidone per via orale (circa il 15%) è dovuta ad un esteso metabolismo di "primo-passaggio" nella parete intestinale e nel fegato. Sebbene la biodisponibilità del domperidone risulti aumentata in soggetti normali quando assunto dopo un pasto, i pazienti con disturbi gastro-intestinali devono prendere il farmaco 15-30 minuti prima del pasto. Una ridotta acidità gastrica non compromette l'assorbimento di domperidone. La biodisponibilità orale è ridotta da una precedente somministrazione concomitante di cimetidina e di bicarbonato di sodio. Il tempo al picco di assorbimento è leggermente ritardato e l'AUC è piuttosto aumentata quando il farmaco è assunto per via orale dopo un pasto.

Distribuzione
Il domperidone per via orale non mostra fenomeni di accumulo o di autoinduzione metabolica; 90 minuti dopo la somministrazione, il livello di picco plasmatico, dopo due settimane di somministrazione orale alla dose giornaliera di 30 mg, è stato di 21 ng/ml, , quindi si è rivelato pressoché sovrapponibile a quello di 18 ng/ml ottenuto dopo la prima dose.
Domperidone si lega per il 91-93% alle proteine plasmatiche.
Gli studi di distribuzione, eseguiti con farmaco radiomarcato negli animali, hanno evidenziato un'ampia distribuzione tissutale ma basse concentrazioni cerebrali. Piccoli quantitativi di farmaco attraversano la placenta nei ratti.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La proporzione di farmaco escreta immodificata è piccola (il 10% dell'escrezione fecale e circa l'1% dell'escrezione urinaria).
L'emivita plasmatica dopo una singola dose orale è di 7-9 ore nei volontari sani ma è prolungata in pazienti con grave insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di elettrofisiologia *in vitro* ed *in vivo* hanno mostrato, per il domperidone, un generale, moderato rischio di allungamento dell'intervallo QT nell'uomo. Negli esperimenti *in vitro* su cellule isolate transfettate con HERG e su miociti isolati di cavia, il rapporto di esposizione è risultato compreso tra 5 e 30 volte, quando sono stati confrontati gli IC50 che inibiscono le correnti attraverso i canali ionici Ikr e le concentrazioni della forma libera plasmatica nell'uomo dopo somministrazione della dose massima giornaliera di 20 mg (q.i.d.). I margini di esposizione per il prolungamento del potenziale di azione in esperimenti *in vitro* su cellule cardiache isolate eccede le concentrazioni plasmatiche della forma libera che si raggiungono negli umani alla dose massima (20 mg q.i.d.) di 17 volte. Comunque i margini di sicurezza in modelli pro-aritmici *in vitro* (cuore isolato e perfuso alla Langendorff) e in modelli *in vivo* (cane, cavia, coniglio sensibilizzato alla torsione di punta) superano le concentrazioni plasmatiche della forma libera nell'uomo alla massima dose giornaliera (20 mg q.i.d.) più di 17 volte. In presenza di inibizione del metabolismo via CYP3A4 le concentrazioni plasmatiche libere di domperidone possono aumentare fino a 10 volte.
Effetti teratogeni sono stati visti nel ratto ad una dose tossica elevata per la madre (più di 40 volte la dose raccomandata per l'uomo). In topi e conigli non è stata osservata teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

lattosio, amido di mais, povidone, sodio laurilsolfato, cellulosa microcristallina,silice colloidale idrata, carmellosa sodica, olio vegetale idrogenato, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

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
Domperidone Alter 10 mg compresse- 30 compresse

6.6 Precauzioni particolari per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratori Alter S.r.l.,
via Egadi, 7
20144 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Domperidone Alter 10 mg compresse – 30 compresse AIC n. 036106019

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE
06/2005

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).