

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Peridon 10 mg compresse rivestite con film  
Peridon 10 mg granulato effervescente  
Peridon 1 mg/ml sospensione orale  
Peridon 30 mg supposte

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Peridon 10 mg compresse rivestite con film*

Una compressa rivestita con film contiene 10 mg di domperidone.

Eccipiente con effetti noti:

Una compressa rivestita con film contiene 54,2 mg di lattosio monoidrato.

*Peridon 10 mg granulato effervescente*

Una bustina contiene 10 mg di domperidone.

Eccipienti con effetti noti:

Una bustina contiene 1543,2 mg di saccarosio, 25 mg di aspartame e 128,6 mg di sodio.

*Peridon 1 mg/ml sospensione orale*

Un millilitro di sospensione orale contiene 1 mg di domperidone.

Eccipienti con effetti noti:

1 millilitro di sospensione orale contiene 320 mg di sorbitolo e 2 mg di para-idrossibenzoati.

*Peridon 30 mg supposte*

Una supposta contiene 30 mg di domperidone.

Eccipiente con effetti noti:

Una supposta contiene 0,625 mg di idrossianisolo butilato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Granulato effervescente

Sospensione orale

Supposte

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Peridon è indicato per alleviare i sintomi di nausea e vomito

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

Si raccomanda di assumere Peridon nelle sue formulazioni orali (compresse, granulato effervescente e sospensione orale) 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.

### Posologia

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

#### Compresse rivestite con film

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

#### Sospensione orale

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

#### Granulato effervescente da 10 mg

Una bustina da 10 mg fino a tre volte al giorno per una dose massima di 3 bustine al giorno.

#### Supposte

Una supposta da 30 mg inserita nel retto una volta al giorno.

L'utilizzo nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 35 kg non è raccomandato.

#### *Compromissione epatica*

Peridon 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 Peridon 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**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tumori pituitari a rilascio di prolattina (prolattinomi).
- Nei pazienti affetti da compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).
- Nei pazienti con noto prolungamento degli intervalli di conduzione cardiaca, 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 QTc, 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).

Peridon 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**

##### Compromissione renale

L'emivita di eliminazione di domperidone viene prolungata in caso di insufficienza renale grave. In pazienti con insufficienza renale grave (creatinina sierica >6 mg/100 ml i.e. >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 in 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. 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.

Tali pazienti in terapia prolungata devono essere regolarmente seguiti.

##### Effetti cardiovascolari

Domperidone è stato associato al prolungamento dell'intervallo QTc all'elettrocardiogramma. Durante la sorveglianza post-commercializzazione, sono stati riscontrati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QTc 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 QTc o inibitori del CYP3A4.

Domperidone deve essere utilizzato alla dose minima efficace in adulti e adolescenti di età uguale o superiore a 12 anni e di peso uguale o superiore a 35 kg.

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.

#### *Utilizzo in pazienti con insufficienza epatica*

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

#### *Utilizzo durante l'allattamento*

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 (vedere paragrafo 4.6).

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di Peridon non è stata dimostrata in neonati, lattanti, bambini (età inferiore a 12 anni) e adolescenti di peso inferiore a 35 kg. L'uso in questi pazienti pertanto non è raccomandato.

#### *Precauzioni per l'impiego*

E' possibile che il granulato si presenti ingiallito e/o addensato; il fenomeno non determina variazioni della qualità del medicinale.

### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Peridon 10 mg compresse rivestite con film 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. Peridon 10 mg compresse rivestite con film contiene **sodio**. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Peridon 1 mg/ml sospensione orale contiene **sorbitolo**. Sono presenti 3200 mg di sorbitolo per dose (10 ml) equivalente a 320 mg/ml.

Peridon 1 mg/ml sospensione orale contiene **paraidrossibenzoati** che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Peridon 1mg/ml sospensione orale contiene **sodio**. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose (10 ml), cioè essenzialmente "senza sodio".

Peridon 10 mg granulato effervescente contiene **saccarosio**. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Sono presenti 1,54 g di saccarosio (zucchero) per bustina. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

Peridon 10 mg granulato effervescente contiene **aspartame**. Sono presenti 25 mg di aspartame per bustina equivalente a 8,33 mg/g. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso se il paziente è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente. Non sono disponibili studi né non clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.

Peridon 10 mg granulato effervescente contiene **sodio**. Questo medicinale contiene 128,6 mg di sodio per bustina equivalente a 6,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Peridon supposte contiene **idrossianisolo butilato**. Può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto) o irritazione agli occhi e alle mucose.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 3,8 e 4,9 msec rispettivamente, nel periodo di osservazione.

Maggiore rischio di occorrenza del prolungamento dell'intervallo QTc a causa di interazioni farmacodinamiche e/o farmacocinetiche.

### **L'assunzione concomitante delle seguenti sostanze è controindicata**

Medicinali che prolungano l'intervallo QTc

- 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 antiprotozoari (ad esempio 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, diphemanil, 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 relativi effetti di prolungamento dell'intervallo QT), ad esempio:

- inibitori della proteasi antifungini azolici sistemici alcuni macrolidi (eritromicina, 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 ipopotassiemia, nonché con i seguenti macrolidi coinvolti nel prolungamento dell'intervallo QTc: 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 ed 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, Peridon 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**

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

### **4.8 Possibili effetti indesiderati**

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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); molto rari

(<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- *Disturbi del sistema immunitario*: molto rari: reazioni allergiche incluse anafilassi, shock anafilattico, reazione anafilattica, orticaria e angioedema.
- *Patologie endocrine*: rari: aumento dei livelli di prolattina.
- *Patologie del sistema nervoso*: molto rari: effetti extrapiramidali, convulsioni, sonnolenza, mal di testa, agitazione, nervosismo.
- *Patologie cardiache*: frequenza non nota: aritmie ventricolari, prolungamento dell'intervallo QTc torsioni di punta e morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.4).
- *Patologie gastrointestinali*: rari: disturbi gastrointestinali, inclusi crampi intestinali passeggeri; molto rari: diarrea.
- *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*: molto rari: orticaria, prurito, eritema cutaneo.
- *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*: rari: galattorrea, ginecomastia, amenorrea.
- *Esami diagnostici*: molto rari: test anormale di funzionalità epatica

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 indesiderati extrapiramidali sono molto rari. Tali effetti scompaiono spontaneamente e completamente con la sospensione del trattamento.

Altri effetti indesiderati al sistema nervoso centrale come convulsioni, agitazione e sonnolenza sono molto rari e riportati principalmente in neonati e bambini, nei quali l'uso non è raccomandato.

Vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

#### 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*

I sintomi da sovradosaggio possono includere sonnolenza, disorientamento e manifestazioni extrapiramidali, specialmente nei bambini, nei quali l'uso non è raccomandato.

### *Trattamento*

Non esiste un antidoto specifico per il domperidone ma in caso di sovradosaggio, è



opportuno somministrare immediatamente il trattamento sintomatico standard. Possono, quindi, essere utili la lavanda gastrica e l'impiego di carbone attivo. Si deve effettuare un monitoraggio tramite ECG a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

Una stretta sorveglianza medica e una terapia di supporto sono raccomandate. 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.

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'intervalloQTc 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%: 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. 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<sub>max</sub> 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 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.

Uno studio clinico ha dimostrato che, allo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche medie di domperidone dopo la somministrazione rettale di 60 mg al giorno (1 supposta da 30 mg 2 volte al giorno) sono circa 2,2 volte superiori alla somministrazione di 30 mg orali (1 compressa da 10 mg 3 volte al giorno).

## 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 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 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

Nei soggetti affetti da compromissione epatica moderata (punteggio di Pugh da 7 a 9, classificazione Child-Pugh B), l'AUC e il Cmax 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 Cmax 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 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.

## **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 proartimici *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.

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**

Compresse rivestite con film: lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, olio vegetale idrogenato, povidone, sodio laurilsolfato, magnesio stearato; Rivestimento: ipromellosa, sodio laurilsolfato.

Granulato effervescente: aspartame, povidone, acido tartarico, aromi, sodio bicarbonato, saccarosio.

Sospensione orale: polisorbato 20, cellulosa microcristallina e carmellosa sodica, sorbitolo, saccarina sodica, metilparaidrossibenzoato, propilparaidrossibenzoato, acqua depurata.

Supposte: acido tartarico, macrogol 400, macrogol 1000, macrogol 4000, idrossianisolo butilato.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3 Periodo di validità**

Peridon 10 mg compresse rivestite con film: 3 anni.

Peridon 10 mg granulato effervescente: 3 anni.

Peridon 1 mg/ml sospensione orale: 3 anni.

Peridon 30 mg supposte 3 anni.

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

Compresse rivestite con film e Granulato effervescente: conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Sospensione orale: nessuna particolare condizione di conservazione.

Supposte: conservare a temperatura inferiore a 30°C

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

Peridon 10 mg compresse rivestite con film: astuccio da 30 compresse in blister di

PVC/Al.

Peridon 10 mg granulato effervescente: astuccio da 30 bustine.

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

Peridon 30 mg supposte: 6 supposte in blister di PVC/PE

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

ITALCHIMICI S.p.A. - Via Matteo Civitali, 1 -20148 Milano

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

Peridon 10 mg compresse rivestite con film - astuccio da 30 compresse  
AIC n. 024309039

Peridon 10 mg granulato effervescente - astuccio da 30 bustine  
024309130 AIC n.

Peridon 1 mg/ml sospensione orale - flacone 200 ml  
024309142 AIC n.

Peridon 30 mg supposte: 6 supposte  
n. 024309066 AIC

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

Data della prima autorizzazione:

Peridon 10 mg compresse rivestite con film: Giugno 1981

Peridon 10 mg granulato effervescente: Marzo 1989

Peridon 1 mg/ml sospensione orale: Giugno 1981

Peridon 30 mg supposte: Aprile 1982

Data del rinnovo più recente: Maggio 2010

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