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
DOMPERIDONE DOC Generici 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa contiene:
Principio attivo: domperidone 10 mg.
Eccipienti con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
DOMPERIDONE DOC Generici è indicato per alleviare i sintomi di nausea e vomito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
DOMPERIDONE DOC Generici deve essere utilizzato alla minima dose efficace per la durata più breve necessaria per il controllo di nausea e vomito.

Modo di somministrazione
Si raccomanda di assumere DOMPERIDONE DOC Generici 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.

Adulti ed 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.

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, le compresse orodispersibili, il granulato effervescente e le supposte non sono idonei per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 35 kg.

Compromissione epatica
DOMPERIDONE DOC Generici 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 DOMPERIDONE DOC Generici deve essere ridotta a una o due volte al giorno a seconda della gravità della compromissione e può essere necessario ridurre il dosaggio.

4.3 Controindicazioni
Domperidone è controindicato nelle seguenti situazioni:
- 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 cardiaci, in particolare nell'intervallo QTc, nei pazienti affetti da significativi disturbi elettrolitici e patologie cardiache preesistenti, ad esempio insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4).
- Co-somministrazione con farmaci noti per prolungare il 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).

DOMPERIDONE DOC Generici 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 di impiego

Precauzioni per l'uso

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

Utilizzo durante l'allattamento

Il verificarsi di effetti avversi, in particolare degli 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).

Utilizzo in pazienti con insufficienza epatica

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

Compromissione renale

In pazienti con insufficienza renale grave (creatinina sierica >6 mg/100 ml, cioè >0,6 mmol/l) l'emivita di eliminazione di domperidone viene prolungata 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. 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 essere inoltre necessario ridurre il dosaggio.
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").

Utilizzo con ketoconazolo

È stato riportato un lieve aumento dell'intervallo QT (media inferiore a 70 msec) in uno studio di interazione farmaco-farmaco con ketoconazolo orale. Anche se il significato di questo studio non è completamente chiaro, devono essere considerate opzioni terapeutiche alternative se è richiesto il trattamento antimicotico (vedere anche paragrafo 4.5).

Utilizzo con levodopa

Sebbene eventuali modifiche del dosaggio di levodopa non siano ritenute necessarie, è stato osservato un incremento della concentrazione plasmatica di levodopa (max 30-40%) quando il domperidone è stato assunto in concomitanza con levodopa. Vedere paragrafo 4.5.

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.

Uso nei bambini

Gli effetti neurologici indesiderati sono rari (vedere paragrafo 4.8).
Dato che le funzioni metaboliche e la barriera emato-encefalica non sono pienamente sviluppate nei primi mesi di vita il rischio di effetti indesiderati di tipo neurologico è più elevato nei bambini piccoli. Pertanto, si raccomanda che la dose sia determinata con precisione e di rispettarla rigorosamente nei neonati, nei lattanti e nei bambini piccoli (vedere paragrafo 4.2).
Un sovradosaggio può causare sintomi extrapiramidali nei bambini, ma devono essere prese in considerazione altre cause.

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 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 (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.

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

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
- 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)
- alcuni agenti antimalarici (in particolare alofantrina, lumefantrina)
- alcuni farmaci gastro-intestinali (ad esempio cisapride, dolasetron, prucalopride)
- alcuni antistaminici (ad esempio mechitazina, mizolastina)
- alcuni farmaci utilizzati nel trattamento di tumori (ad esempio toremifene, vandetanib, vincamina)
- alcuni farmaci di altro tipo (ad esempio bepridil, diphemanil, 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 (<u>indipendentemente dai relativi effetti di prolungamento dell'intervallo QT</u>), 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 QT: azitromicina e roxitromicina (la claritromicina è controindicata in quanto è un potente inibitore del CYP3A4).

L'assunzione concomitante con levodopa aumenta la concentrazione plasmatica di levodopa (max 30-40%). Vedere paragrafo 4.4.

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 gli uomini è sconosciuto. Pertanto, DOMPERIDONE DOC Generici 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

DOMPERIDONE DOC Generici 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); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- *Disturbi del sistema immunitario*: molto rari (<1/10000): reazioni allergiche incluse anafilassi, shock anafilattico, reazione anafilattica, orticaria e angioedema.
- *Patologie endocrine*: rari (≥1/10000, <1/1000): aumento dei livelli di prolattina
- *Disturbi psichiatrici*: molto rari (<1/10000): agitazione, nervosismo
- *Patologie del sistema nervoso*: molto rari (<1/10000): disturbi extrapiramidali; non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): sindrome delle gambe senza riposo (aggravamento della sindrome delle gambe senza riposo nei pazienti con morbo di Parkinson)
- *Disturbi cardiaci*: non nota: aritmie ventricolari, prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta, morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.4).
- *Patologie gastrointestinali*: rari (≥1/10000, <1/1000): disordini gastrointestinali che comprendono crampi intestinali passeggeri; molto rari (<1/10000): diarrea.
- *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*: molto rari (<1/10000): prurito, eruzione cutanea.
- *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*: rari (≥1/10000, <1/1000): galattorrea, ginecomastia, amenorrea
- *Esami diagnostici*: molto rari (<1/10000): 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.

Effetti sul sistema nervoso centrale come convulsioni, agitazione e sonnolenza sono molto rari e riportati in primo luogo in neonati e bambini.

Il rischio di movimenti muscolari anormali è maggiore in neonati e bambini piccoli rispetto agli adulti. Se ciò accade, interrompere immediatamente il trattamento.

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.

Segnalazioni 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi da sovradosaggio possono includere agitazione, convulsione, stato di coscienza alterato, sonnolenza, disorientamento 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.
Potrebbero essere utili la lavanda gastrica così come l'impiego di carbone attivo.
Sono raccomandate stretta sorveglianza medica e terapia di supporto.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Procinetici, codice ATC: A03FA03

Domperidone è un antagonista della dopamina con proprietà antiemetiche. Domperidone non attraversa facilmente la barriera ematoencefalica. Nei pazienti in trattamento con domperidone, specialmente negli adulti, effetti collaterali di tipo extrapiramidale sono molto rari, ma domperidone favorisce il rilascio di prolattina dall'ipofisi. L'effetto antiemetico di domperidone può derivare dalla combinazione di effetti periferici (gastrocinetici) e antagonismo dei recettori dopaminergici nella "chemoreceptor trigger zone", situata all'esterno della barriera ematoencefalica nell'area postrema. Gli studi nell'animale, insieme alle basse concentrazioni rilevate nel cervello, indicano un effetto prevalentemente periferico di domperidone sui recettori dopaminergici.

Studi nell'uomo hanno dimostrato che domperidone per via orale aumenta la pressione dello sfintere esofageo inferiore, migliora la motilità antro-duodenale e accelera lo svuotamento gastrico. Non ha effetti sulla secrezione gastrica.

In conformità alle linee guida ICH—E14 è stato eseguito uno studio approfondito sull'intervallo QT. 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%: 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 Cmax 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.
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 devono 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
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 sulla distribuzione negli animali, eseguiti con farmaco radiomarcato, 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 sono rispettivamente 2,9 e 1,5 volte superiori 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^2) 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* ed *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 cavia, 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 via 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 anidra, carmellosa sodica, olio vegetale idrogenato, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità
Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister opaco.
10 mg compresse – 30 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici Srl
Via Turati 40, 20121 Milano

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOMPERIDONE DOC Generici 10 mg compresse - 30 compresse - AIC 036109015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Marzo 2005
Data del rinnovo più recente: Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2018