

FEDERAZIONE ORDINI FARMACISTI ITALIANI  
DATA ARRIVO  
20 SET 2014  
PROF. N. 20/400004756/A  
DEL 08/09/2014

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE  
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE  
EUROPEE E CON  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

1 Agosto 2014

**DOMPERIDONE: nuove raccomandazioni per la minimizzazione dei rischi cardiaci.**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

La presente nota La informerà sulle recenti raccomandazioni volte alla minimizzazione dei rischi cardiaci associati a domperidone, a seguito di una recente revisione dei benefici e dei rischi del prodotto.

Questa lettera è stata inviata in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

**Riassunto:**

- Il rapporto beneficio/rischio di domperidone rimane favorevole nel sollievo dai sintomi quali nausea e vomito negli adulti e nei bambini.
- Questa revisione conferma che esiste un lieve aumento del rischio di eventi avversi cardiaci gravi correlati all'uso di domperidone. È stato osservato un rischio più alto nei pazienti di età superiore a 60 anni, nei pazienti che assumono dosi giornaliere superiori a 30mg e nei pazienti che assumono in concomitanza farmaci che prolungano l'intervallo QT o inibitori del CYP3A4.
- Domperidone deve essere usato alla minima dose efficace per il minor tempo possibile. La durata massima del trattamento solitamente non deve eccedere una settimana.

Le nuove dosi raccomandate sono:

- Compresse, compresse orosolubili, granulato effervescente, sospensione orale, supposte
  - Per adulti e adolescenti  $\geq 35$  kg:  
10mg fino a tre volte al giorno per via orale con una dose massima giornaliera di 30mg, oppure una supposta da 30 mg due volte al giorno.

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

- Sospensione orale
  - Per bambini e adolescenti  $< 35$  kg:  
0,25 mg/kg di peso corporeo per dose fino a tre volte al giorno con una dose massima giornaliera di 0,75 mg/kg di peso corporeo.

Le formulazioni in supposte non devono più essere utilizzate nei bambini e negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 35 kg.

- I prodotti a base di domperidone sono ora controindicati nei pazienti affetti da insufficienza epatica grave, nei pazienti che presentano condizioni mediche in cui gli intervalli di conduzione cardiaca sono alterati o potrebbero esserlo, nei pazienti che presentano patologie cardiache preesistenti quali l'insufficienza cardiaca congestizia e quando co-somministrati con farmaci che prolungano l'intervallo QT o potenti inibitori del CYP3A4.

#### **Ulteriori informazioni:**

I medicinali a base di domperidone sono autorizzati dagli anni '70 a livello nazionale in diversi Stati membri dell'Unione Europea e sono disponibili in Italia con i seguenti nomi commerciali: Peridon, Neoperidys, Motilium, Domperidone Teva, Raxar, Domperidone MylanGenerics, Domperidone DOC Generici, Domperidone EG, Domperidone Sandoz, Permotil, Digestivo Giuliani, Domperidone Almus, Riges, Domperidone Alter, Domperidone ABC, Domperidone Angenerico, Domperidone Pensa, Domperidone Dr. Reddy's, Domperidone Germed, Dalia, Domperidone FG, Gerdi.

Le indicazioni variano leggermente tra i diversi Stati membri dell'Unione Europea.

I rischi cardiaci dei medicinali a base di domperidone sono stati monitorati per molti anni a livello nazionale ed Europeo. Le informazioni del prodotto dei medicinali a base di domperidone sono state aggiornate negli ultimi anni per riflettere il rischio ad esso associato di prolungamento dell'intervallo QTc e di grave aritmia ventricolare.

Da allora, sono stati riportati nuovi casi di gravi reazioni avverse cardiache correlate all'uso di domperidone, che hanno portato l'Agenzia Belga dei medicinali a richiedere una rivalutazione europea dei rischi cardiaci in rapporto ai benefici, al fine di determinare se le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali a base di domperidone dovessero essere mantenute, modificate, sospese o revocate in tutta l'Unione Europea.

Questa rivalutazione ha confermato il rischio di gravi reazioni avverse cardiache correlate all'uso di domperidone compreso il prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta, grave aritmia ventricolare e morte cardiaca improvvisa. Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'uso di domperidone è associato ad un rischio maggiore di gravi aritmie ventricolari o morte cardiaca improvvisa. È stato osservato un rischio più alto nei pazienti di età superiore a 60 anni, nei pazienti che assumono dosi quotidiane superiori a 30mg e nei pazienti che assumono in concomitanza altri farmaci che prolungano l'intervallo QT o inibitori del CYP3A4.

Sulla base dei dati disponibili, è stato considerato che l'efficacia di domperidone è stabilita nel sollevio dai sintomi della nausea e del vomito e non è stabilita nelle altre indicazioni.

Nel complesso, il rapporto beneficio/rischio di domperidone rimane favorevole esclusivamente per le formulazioni orali (formulazioni orali solide alle dosi di 10 o 5 mg e sospensione orale) e supposte per adulti (30 mg).

Infine, si è concluso che, al fine di migliorare il rapporto beneficio/rischio, sono necessarie delle misure di minimizzazione del rischio, che includono una restrizione delle indicazioni, l'uso di dosi più basse, una durata più breve di trattamento e l'aggiunta di controindicazioni, di avvertenze e di precauzioni.

Inoltre, al fine di misurare e somministrare con precisione le dosi ai pazienti pediatrici, le sospensioni orali devono essere somministrate usando un'adeguata siringa orale graduata.

Al fine di limitare l'uso nei bambini ai soli casi di effettiva necessità, in Italia i medicinali a base di domperidone nella formulazione sospensione orale (unica utilizzabile in età pediatrica) potranno essere prescritti solo da Centri ospedalieri con ricetta da rinnovarsi volta per volta (il relativo provvedimento è in corso di emanazione).

Le informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti domperidone saranno aggiornate per riflettere questi dati.

#### **Invito alla segnalazione**

Qualsiasi sospetta reazione avversa deve essere riportata al sistema nazionale di segnalazione spontanea in accordo con la normativa nazionale.

Questa specialità medicinale è soggetta a monitoraggio aggiuntivo.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Questa Nota Informativa Importante è stata preparata, in collaborazione con AIFA, dalle Aziende titolari di AIC dei seguenti medicinali: Peridon, Neoperidys, Motilium, Domperidone Teva, Raxar, Domperidone Mylan Generics, Domperidone DOC Generics, Domperidone EG, Domperidone Sandoz, Permotil, Digestivo Giuliani, Domperidone Almus, Riges, Domperidone Alter, Domperidone ABC, Domperidone Angenerico, Domperidone Pensa, Domperidone Dr. Reddy's, Domperidone Germed, Dalia, Domperidone FG, Gerdi

#### **Punto di contatto aziendale**

I dettagli dei contatti per ulteriori informazioni sono forniti dagli stampati dei medicinali (RCP e Foglio illustrativo).

#### **Allegati**

Sezioni rilevanti delle informazioni del Prodotto che sono state revisionate.

At the top of the page, the title 'THE HISTORY OF THE UNITED STATES' is printed in a large, bold, serif font. Below the title, there is a subtitle or author information, which is also in a serif font but smaller than the title. The text is centered on the page.

The first section of the text begins with a paragraph of introductory text, followed by a list of items or chapters. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The second section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The third section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The fourth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The fifth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The sixth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The seventh section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The eighth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The ninth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The tenth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The eleventh section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The twelfth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The thirteenth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The fourteenth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The fifteenth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The sixteenth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

The seventeenth section of the text contains a paragraph of text, followed by a list of items. The list items are numbered and written in a smaller serif font.

**Allegato III**  
**Modifiche ai paragrafi rilevanti del riassunto delle caratteristiche del  
prodotto, etichettatura e foglio illustrativo**

*Nota:*

Il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo è l'esito della procedura di referral.

Le informazioni relative al prodotto possono essere successivamente aggiornate, ove opportuno, dalle autorità preposte di uno Stato membro, in collaborazione con lo Stato membro di riferimento, in conformità alle procedure descritte al Capitolo 4 del Titolo III della Direttiva 2001/83/CE.

## 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. *[All'interno del documento, ogniqualvolta viene fatto riferimento a una particolare formulazione farmaceutica, la relativa implementazione deve essere effettuata solo se detta formulazione è autorizzata]*

### Paragrafo 4.1 Indicazioni terapeutiche

*[Il presente paragrafo deve essere formulato come segue:]*  
{X} è indicato per alleviare i sintomi di nausea e vomito.

### Paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*[Il presente paragrafo deve essere modificato in base alla seguente formulazione, ove applicabile:]*  
<X> deve essere utilizzato alla minima dose efficace per la durata più breve necessaria per il controllo di nausea e vomito.

*[Per formulazioni orali]:* si raccomanda di assumere <X> 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 e adolescenti (età uguale o superiore a 12 anni e peso uguale o superiore a 35 kg)

*[Comprese (rivestite con film, rivestite, rivestite divisibili, effervescenti, masticabili), compresse orodispersibili, capsule]*

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

*[Comprese orodispersibili]*

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

*[Sospensione orale/sciroppo]*

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

*[Granuli effervescenti da 5 mg]*

Una o più bustine (contenenti 5 mg di domperidone per bustina) fino a tre volte al giorno per una dose massima di 6 bustine al giorno.

*[Granulato effervescente da 10 mg]*

Una bustina (contenente 10 mg di domperidone per bustina) fino a tre volte al giorno per una dose massima di 3 bustine al giorno.

*[Supposte]*

Una supposta da 30 mg inserita nel retto due volte al giorno.

*[Il seguente paragrafo deve essere implementato solo se l'autorizzazione alla commercializzazione include attualmente il sollievo dai sintomi di nausea e vomito nei bambini di età inferiore a 12 anni e negli adolescenti di peso inferiore a 35 kg:]*

Neonati, lattanti, bambini (età inferiore a 12 anni) e adolescenti di peso inferiore a 35 kg

*Sospensione orale/sciroppo*

La dose è di 0,25 mg/kg. Tale dose deve essere somministrata fino a tre volte al giorno per un dosaggio massimo di 0,75 mg/kg al giorno. Ad esempio, per un bambino del peso di 10 kg, la dose è di 2,5 mg e può essere somministrata tre volte al giorno per un dosaggio massimo di 7,5 mg al giorno.

Domperidone orale deve essere assunto prima dei pasti/dell'allattamento. Se assunto dopo i pasti, l'assorbimento del farmaco risulta piuttosto ritardato.

*Comprese, granulato effervescente, supposte*

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

<X> 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 <X> deve essere ridotta a una o due volte al giorno a seconda della gravità della compromissione e può essere necessario ridurre il dosaggio.

### **Paragrafo 4.3 Controindicazioni**

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere le seguenti controindicazioni]*

Domperidone è controindicato nelle seguenti situazioni:

- ...
- 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 QT (vedere paragrafo 4.5).
- somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (indipendentemente dai rispettivi effetti sul prolungamento dell'intervallo QT) (vedere paragrafo 4.5).

### **Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere la seguente formulazione]*

#### 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 domperidone deve essere ridotta a una o due volte al giorno a seconda della gravità della compromissione. Può inoltre essere necessario ridurre il dosaggio.

#### Effetti cardiovascolari

Domperidone è stato associato al prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma. Durante la sorveglianza post-commercializzazione, sono stati riscontrati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta nei pazienti che assumono domperidone. Tali casi includevano pazienti con fattori di rischio confondenti, disturbi elettrolitici e trattamento concomitante che potrebbero essere stati fattori contribuenti (vedere paragrafo 4.8).

Studi epidemiologici hanno dimostrato che domperidone era associato a un maggiore rischio di gravi aritmie ventricolari o morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.8). È stato osservato un maggiore rischio nei pazienti di età superiore a 60 anni, nei pazienti che assumono dosi quotidiane superiori a 30 mg e nei pazienti che assumono in concomitanza farmaci che prolungano l'intervallo QT o inibitori del CYP3A4.

Domperidone deve essere utilizzato alla dose minima efficace in adulti e bambini.

Domperidone è controindicato nei pazienti con noto prolungamento esistente degli intervalli di conduzione cardiaca, in particolare dell'intervallo QTc, nei pazienti con significativi disturbi elettrolitici (ipocalcemia, ipercalcemia, 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 (ipocalcemia, ipercalcemia, 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.

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

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere la seguente formulazione]*

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 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).

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 teitromicina)

(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 ipocalcemia, 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.

### **Paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere la seguente formulazione]*

#### **Allattamento al seno**

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.

### **Paragrafo 4.8 Possibili effetti indesiderati**

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere la seguente formulazione]*

Disturbi cardiaci

Non nota: aritmie ventricolari, prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta, morte cardiaca improvvisa (vedere paragrafo 4.4).

#### **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 riportato nell'Allegato V.

### **Paragrafo 4.9 Sovradosaggio**

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere la seguente formulazione]*

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.

### **Paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche**

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere la seguente formulazione]*

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).

## **Paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche**

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere la seguente formulazione]*

### Assorbimento

Domperidone viene rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale, con concentrazioni di picco nel plasma registrate circa 1 ora dopo il dosaggio. 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.

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.

### 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.

## **Paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza**

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere la seguente formulazione]*

Studi elettrofisiologici *in vitro* e *in vivo* indicano per domperidone un rischio complessivo moderato di prolungamento dell'intervalloQTc 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 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.

## FOGLIO ILLUSTRATIVO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

### Paragrafo 1 'Che cos'è X e a cosa serve'

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere la seguente formulazione]*

Questo medicinale è utilizzato negli adulti e nei bambini per il trattamento di nausea e vomito (sensazione di malessere).

### Paragrafo 2 'Cosa occorre sapere prima di assumere X '

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere la seguente formulazione]*

Non prenda <X>:

- se è affetto da un disturbo del fegato moderato o grave
- se l'ECG (elettrocardiogramma) rileva un disturbo cardiaco denominato "prolungamento dell'intervallo QT corretto"
- se è affetto o è stato affetto da un disturbo a causa del quale il suo cuore non è in grado di pompare il sangue nel corpo come dovrebbe (condizione denominata insufficienza cardiaca).
- se è affetto da un disturbo che le causa un livello basso di potassio o di magnesio oppure un livello elevato di potassio nel sangue.
- se sta assumendo determinati farmaci (vedere "Assunzione di altri farmaci")

### Avvertenze e precauzioni

Prima di assumere questo farmaco contatti il medico se:

- soffre di disturbi al fegato (compromissione o insufficienza epatica) (vedere "Non usi questo medicinale")
- soffre di disturbi ai reni (compromissione o insufficienza renale). Si rivolga al medico per chiedere consiglio in caso di trattamento prolungato poiché potrebbe dover assumere una dose inferiore di questo farmaco o prendere questo farmaco meno spesso e il medico potrebbe volerla visitare regolarmente.

Domperidone può essere associato a un aumento del rischio di disturbi del ritmo cardiaco e di arresto cardiaco. Il rischio può essere più probabile nei soggetti di età superiore a 60 anni o che assumono dosi superiori a 30 mg al giorno. Il rischio aumenta inoltre quando domperidone viene somministrato insieme ad altri farmaci. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo farmaci per il trattamento di infezioni (infezioni fungine o infezione batterica) e/o se è affetto da problemi cardiaci o AIDS/HIV (vedere il paragrafo Altri medicinali e X).

Domperidone deve essere utilizzato alla minima dose efficace negli adulti e nei bambini.

Durante l'assunzione di domperidone, contatti il medico se nota disturbi del ritmo cardiaco quali palpitazioni, difficoltà respiratorie, perdita dei sensi. In tal caso il trattamento con domperidone deve essere interrotto.

### Altri medicinali e X

Non prenda {denominazione del prodotto} se sta assumendo medicinali per il trattamento di:

- infezioni fungine, ad esempio antifungini azolici, in particolare ketoconazolo, fluconazolo o voriconazolo orali
- infezioni batteriche, in particolare ertitromicina, claritromicina, telitromicina, moxifloxacina, petamidina (tali farmaci sono antibiotici)
- problemi cardiaci o pressione alta (ad esempio amiodarone, dronedarone, chinidina, disopiramide, dofetilide, sotalolo, diltiazem, verapamil)
- psicosi (ad esempio aloperidolo, pimozide, sertindolo)
- depressione (ad esempio citalopram, escitalopram)
- disturbi gastro-intestinali (ad esempio cisapride, dolasetron, prucalopride)
- allergia (ad esempio meclizatina, mizolastina)
- malaria (in particolare alofantrina)
- AIDS/HIV (inibitori della proteasi)
- tumori (ad esempio toremifene, vandetanib, vincamina)

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo farmaci per il trattamento di infezioni, disturbi cardiaci o AIDS/HIV.

È importante che chieda al medico o al farmacista se {denominazione commerciale} è sicuro per lei mentre assume altri farmaci, tra cui farmaci vendibili senza prescrizione.

### **Allattamento al seno**

Piccole quantità di domperidone sono state rilevate nel latte materno. Domperidone può causare effetti indesiderati sul cuore del neonato allattato al seno. Domperidone deve essere utilizzato durante l'allattamento solo se il medico lo ritiene strettamente necessario. Chieda consiglio al medico prima di assumere questo farmaco.

### **Paragrafo 3 'Come assumere X'**

*[Il presente paragrafo deve essere modificato per includere la seguente formulazione]*

Si attenga rigorosamente alle presenti istruzioni, salvo nel caso in cui il medico le abbia fornito istruzioni differenti.

### **Durata del trattamento:**

I sintomi si risolvono di norma entro 3-4 giorni dall'assunzione di questo medicinale. Non prenda {denominazione commerciale} per più di 7 giorni senza consultare il medico.

### **Adulti e adolescenti di età uguale o superiore a 12 anni e di peso uguale o superiore a 35 kg**

#### *Compresse da 10 mg*

*[Le istruzioni d'uso devono essere incluse]*

La dose consueta è di una compressa assunta tre volte al giorno, possibilmente prima dei pasti. Non prenda più di tre compresse al giorno.

#### *Compresse orodispersibili da 10 mg*

*[Le istruzioni d'uso devono essere incluse]*

La dose consueta è una compressa assunta tre volte al giorno, possibilmente prima dei pasti. Non assuma più di tre compresse al giorno.

#### *Sospensione orale*

*[Insieme al prodotto deve essere fornito un idoneo dispositivo di misurazione, ad esempio coppetta dosatrice, e devono essere incluse le istruzioni d'uso]*

La dose consueta è di 10 mg assunti tre volte al giorno, possibilmente prima dei pasti. Non assuma più di 30 mg al giorno.

#### *Granulato effervescente da 5 mg*

*[Le istruzioni d'uso devono essere incluse]*

La dose consueta è una o due bustine (contenenti 5 mg di domperidone per bustina) assunte fino a tre volte al giorno. Non assuma più di sei bustine al giorno.

#### *Granuli effervescenti da 10 mg*

*[Le istruzioni d'uso devono essere incluse]*

La dose consueta è una bustina (contenente 10 mg di domperidone per bustina) assunta fino a tre volte al giorno. Non assuma più di tre bustine al giorno.

Supposte : una supposta da 30 mg inserita nel retto due volte al giorno.

*[Il seguente paragrafo si applica solo se l'autorizzazione all'immissione in commercio include attualmente l'attenuazione dei sintomi di nausea e vomito nei bambini di età inferiore a 12 anni e negli adolescenti di peso inferiore a 35 kg:]*

### **Bambini e adolescenti dalla nascita fino a un peso corporeo inferiore a 35 kg**

#### *Sospensione orale*

*[Insieme al prodotto deve essere fornita una siringa orale graduata e devono essere incluse le istruzioni d'uso]*

Somministri la dose al massimo 3 volte al giorno, se possibile prima dei pasti/dell'allattamento. Non somministri il farmaco per più di 3 volte nell'arco delle 24 ore.

Le <compresse>, le <compresse orodispersibili>, <il granulato effervescente> e le <supposte> non sono idonee per bambini di peso inferiore a 35 kg.

Se {denominazione del prodotto} è destinato a un bambino, chieda al medico la formulazione adatta per i bambini.

### **Se prende più X di quanto deve**

Se ha assunto una quantità eccessiva di {denominazione commerciale}, contatti immediatamente il medico, il farmacista o il centro anti-veleni più vicino, in particolare se la quantità eccessiva è stata

assunta da un bambino. In caso di sovradosaggio, è possibile adottare un trattamento sintomatico. Potrebbe essere effettuato un monitoraggio con ecocardiogramma, data la possibilità di un problema cardiaco denominato prolungamento dell'intervallo QT.

#### **Se dimentica di prendere X**

Prenda il farmaco non appena se ne ricorda. Se è quasi ora di assumere la dose successiva, attenda l'ora di assunzione di tale dose e continui poi normalmente. Non assuma una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

#### **Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati**

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Sono stati riferiti disturbi del sistema cardiovascolare: disturbi del ritmo cardiaco (ritmo cardiaco rapido o irregolare); in presenza di tali disturbi, è opportuno che lei interrompa immediatamente il trattamento. Domperidone può essere associato a un maggiore rischio di disturbi del ritmo cardiaco e di arresto cardiaco. Tale rischio può essere più probabile nei pazienti di età superiore a 60 anni o che assumono dosaggi superiori a 30 mg al giorno. Domperidone deve essere utilizzato al minimo dosaggio efficace negli adulti e nei bambini.

#### **Segnalazione degli effetti collaterali**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al <medico>< ><, > al <farmacista>< o all'infermiere>. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V\\*](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

