MOTILIUM®

(domperidona)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

comprimidos

10 mg

e

suspensão oral

1 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Motilium®

domperidona comprimidos/suspensão oral

Antiemético e Gastrocinético

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 10 mg de domperidona em embalagem contendo 20, 30, 60 e 90 comprimidos.

Suspensão oral de 1 mg/mL de domperidona em frascos contendo 60, 100 e 200 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 35 KG (comprimidos)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS OU ACIMA DE 35 KG (suspensão oral)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 10 mg de domperidona.

Excipientes: amido, amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, óleo vegetal hidrogenado e povidona.

Cada mL de suspensão oral contém 1 mg de domperidona.

Excipientes: água purificada, carmelose sódica, celulose microcristalina, metilparabeno, polissorbato 20, propilparabeno, sacarina sódica di-hidratada e sorbitol solução.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- Síndromes dispépticas frequentemente associadas a um retardo de esvaziamento gástrico, refluxo gastroesofágico e esofagite:
  - sensação de empachamento epigástrico, saciedade precoce, distensão abdominal, dor abdominal alta;
  - eructação, flatulência;
  - náuseas e vômitos;
  - azia, queimação epigástrica com ou sem regurgitação de conteúdo gástrico.

- Náuseas e vômitos de origem funcional, orgânica, infecciosa ou alimentar ou induzidas por radioterapia ou tratamento medicamentoso (anti-inflamatórios, antineoplásicos). Uma indicação específica são as náuseas e vômitos induzidos pelos agonistas dopaminérgicos usados no tratamento da Doença de Parkinson como a L-dopa e bromocriptina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

De Loose realizou um estudo cruzado duplo-cego, controlado por placebo e comparativo, em 67 pacientes adultos com dispepsia crônica. Os pacientes receberam 10 mg de domperidona em modo cego, 10 mg de metoclopramida ou de placebo 4 vezes ao dia durante períodos consecutivos de 2 semanas. A domperidona (91% com resultados bons ou excelentes) foi estatística e significativamente superior à metoclopramida (74% com resultados bons ou excelentes, $p < 0,02$) e ao placebo (31% com resultados bons ou excelentes, $p < 0,001$) na melhora global dos sintomas. Além disso, a domperidona foi estatística e significativamente superior ao placebo ($p \leq 0,001$) para todos os 9 sintomas (eructação, plenitude após uma refeição pesada, incapacidade de terminar uma refeição normal, distensão abdominal, queimação epigástrica, azia, regurgitações, náuseas e vômitos) e estatística e significativamente superior à metoclopramida ($0,001 \leq p \leq 0,05$) para 7 de 9 sintomas, excluindo eructação e distensão abdominal.

Van de Mierop e colaboradores realizaram um estudo duplo-cego, controlado por placebo, em 32 pacientes adultos com dispepsia pós-prandial crônica. Os pacientes foram randomizados para receber 20 mg de domperidona ($n = 17$) ou placebo ($n = 15$) 3 vezes ao dia antes das refeições por 4 semanas. Na avaliação global de eficácia, a domperidona (71% com resultados bons ou excelentes) foi estatística e significativamente superior ao placebo (13% com resposta boa ou excelente, $p < 0,001$).

Englert e Schlich conduziram um estudo cruzado de 8 semanas, duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes adultos com dispepsia pós-prandial crônica. Os pacientes ($n = 48$) receberam 10 mg de domperidona ou placebo 3 vezes ao dia antes das refeições por 4 semanas, antes de serem transferidos à outra medicação em estudo por 4 semanas. A domperidona foi estatística e significativamente superior ao placebo ($0,001 < p = 0,026$) para o alívio de todos os sintomas (eructação, sensação de plenitude após as refeições, distensão abdominal, queimação na parte superior do abdômen, azia, regurgitação ácida, náuseas e vômitos).

De Loore e colaboradores realizaram um estudo duplo-cego, controlado por placebo e ativo, em crianças e lactentes que tiveram vômitos e regurgitação crônicos. Um total de 47 pacientes (3 semanas a 8 anos de idade) foram randomizados para receber 1 gota/kg de peso corporal 3 vezes por dia antes das refeições de 0,3 mg/gota de domperidona, 0,3 mg/gota de metoclopramida ou placebo por 2 semanas. A domperidona foi estatística e significativamente superior ao placebo ($p < 0,001$) e à metoclopramida ($p < 0,05$) no controle da náusea e vômitos, após 2 semanas de tratamento.

Clara realizou um estudo duplo-cego, controlado por placebo em crianças que tiveram regurgitação excessiva crônica ou vômito verdadeiro. Um total de 32 pacientes (2,5 meses a 10 anos de idade) foram randomizados para receber 0,3 mg/gota de domperidona ou placebo por 4 semanas. Durante as primeiras 2 semanas de tratamento, os pacientes receberam 1 gota/kg de peso corporal 3 vezes por dia antes das refeições; durante as últimas 2 semanas de tratamento, os pacientes receberam 2 gotas/kg de peso corporal 3 vezes por dia antes das refeições. No final do tratamento, a domperidona foi estatisticamente superior ao placebo ($p < 0,05$) em relação ao desaparecimento de náuseas ou ânsia de vômito, vômitos e regurgitação.

Esseboom e colaboradores realizaram um estudo duplo-cego, controlado por placebo e ativo, para avaliar as náuseas e vômitos tardios em pacientes adultos com câncer de mama metastático ou carcinoma ovariano avançado que estavam recebendo quimioterapia para câncer altamente emetogênica. Um total de 60 pacientes (20/grupo) que apresentavam êmese totalmente suprimida no dia da quimioterapia foram randomizados para receber tratamento em modo cego com 20 mg de domperidona, 8 mg de ondansetrona, ou placebo 3 vezes por dia durante 5 dias consecutivos após a quimioterapia. A domperidona (2/20 pacientes sintomáticos) foi estatisticamente superior à ondansetrona (9/20 pacientes sintomáticos, $p < 0,05$) e ao placebo (18/20 pacientes sintomáticos, $p < 0,001$) no alívio de náuseas e vômitos tardios em pacientes que estavam recebendo quimioterapia para câncer altamente emetogênica.

Quinn e colaboradores realizaram um estudo cruzado, cego, controlado por placebo, em 20 pacientes com parkinsonismo tratados com bromocriptina. Os pacientes receberam 50 mg de domperidona, ou placebo 3 vezes por dia antes de cada dose de bromocriptina. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 1) Grupo A ($n = 10$) recebeu placebo, domperidona, placebo, domperidona, na Fase I, II, III e IV, respectivamente, e 2) Grupo B ($n = 10$) recebeu domperidona, placebo, domperidona na Fase I (sem Fase II), III e IV, respectivamente. Os resultados para os pacientes do Grupo A são os seguintes: durante a Fase I (placebo), 9 de 10 pacientes apresentaram náuseas ou náuseas e vômitos; durante a Fase II (domperidona), 7 de 9 pacientes foram protegidos destes eventos gastrintestinais; durante a Fase III (placebo), 6 de

10 pacientes tiveram náusea; e durante a Fase IV (domperidona), náusea não foi apresentada pelos pacientes que tiveram este evento durante a Fase III. Os resultados para os pacientes do Grupo B são os seguintes: durante a Fase I (domperidona), nenhum paciente apresentou náuseas, e 1 de 10 pacientes apresentou vômitos; durante a Fase III (placebo), 7 de 10 pacientes tiveram náuseas; durante a Fase IV (domperidona), náusea não foi apresentada pelos pacientes que tiveram este evento durante a Fase III.

Referências bibliográficas

1. Clara R. Chronic regurgitation and vomiting treated with Domperidone (R 33 812). A multicenter evaluation. Acta Pediatr Belg. 1979; 32:203-207.
2. De Loore I, Van Ravensteyn H, Ameryckx L. Domperidone drops in the symptomatic treatment of chronic paediatric vomiting and regurgitation. A comparison with metoclopramide. Postgrad Med J. 1979; 55 (Suppl. 1):40-42.
3. De Loose F. Domperidone in chronic dyspepsia: a pilot open study and a multicentre general practice crossover comparison with metoclopramide and placebo. Pharmatherapeutica 1979; 2:140-146.
4. Englert W, Schlich D. A double-blind crossover trial of domperidone in chronic postprandial dyspepsia. Postgrad Med J 1979; 55 (Suppl. 1):28-29.
5. Esseboom EU, Rojer RA, Borm JJJ, Statius van Eps LW. Prophylaxis of delayed nausea and vomiting after cancer chemotherapy. Netherlands J Med. 1995; 47:12-17.
6. Quinn N, Illas A, Lhermitte F, Agid Y. Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson disease. Neurology. 1981; 31:662-667.
7. Van de Mierop L, Rutgeerts B, Van den Langenbergh, Staessen A. Oral domperidone in chronic postprandial dyspepsia: A double-blind placebo-controlled evaluation. Digestion 1979; 19:244-250.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os distúrbios digestivos provocados por uma discinesia esôfago-gastro-duodenal pós-prandial, correspondem hoje a uma das síndromes mais frequentes que se apresentam na prática clínica. Pelas suas manifestações funcionais - distensão gástrica, azia, pirose ou mesmo dores epigástricas - esta síndrome traduz, frequentemente, uma desarmonia motora do esfíncter inferior do esôfago, das contrações antrais e do ritmo de abertura e fechamento do esfíncter pilórico. Consequentemente à sua ação antidopaminérgica, **Motilium®** restaura a harmonia rítmica motora do esôfago, estômago e duodeno, possibilitando a reorganização da sequência das etapas digestivas. Além disso, a domperidona possui potente ação antiemética.

Propriedades farmacodinâmicas

Motilium® contém domperidona, um antagonista da dopamina com propriedades antieméticas. A domperidona não atravessa imediatamente a barreira hematoencefálica. Nos usuários de domperidona, especialmente em adultos, os efeitos extrapiramidais são muito raros, mas a domperidona estimula a liberação de prolactina a partir da hipófise. Os seus efeitos antieméticos podem ser devidos a uma combinação de um efeito periférico (gastrocinético) com o antagonismo dos receptores dopaminérgicos na zona quimioreceptora de gatilho, que fica fora da barreira hematoencefálica na área postrema.

Estudos em animais e as baixas concentrações encontradas no cérebro indicam um efeito periférico predominante da domperidona nos receptores dopaminérgicos.

Estudos em humanos mostram que a domperidona oral aumenta a pressão esofágica inferior, melhora a motilidade antroduodenal e acelera o esvaziamento gástrico. Não há qualquer efeito sobre a secreção gástrica.

Efeito no intervalo QT/QTc e na eletrofisiologia cardíaca

Conforme estabelecido em guias do ICH-E14, foi realizado um estudo completo de intervalo QT em pacientes saudáveis. Este estudo foi conduzido utilizando as doses supraterapêuticas recomendadas (10 e 20 mg, administrado 4 vezes ao dia) e incluiu um placebo, um comparador ativo e um controle positivo. Neste estudo observou-se uma diferença máxima do intervalo QTc entre a domperidona e o placebo em médias dos mínimos quadrados na alteração em relação ao basal de 3,4 mseg para 20 mg de domperidona administrada 4 vezes ao dia, no Dia 4 e o intervalo de confiança de 90% bicaudal (1,0; 5,9 mseg) não excedeu 10 mseg. O prolongamento no intervalo QT observado neste estudo quando a domperidona foi administrada de acordo com o esquema posológico recomendado, não é clinicamente relevante.

Esta falta de relevância clínica é corroborada pela farmacocinética e pelos dados de intervalo QTc a partir de dois estudos anteriores, os quais envolveram o tratamento de 5 dias com 20 mg e 40 mg de domperidona, administrada 4 vezes ao dia. Os eletrocardiogramas foram gravados antes do estudo, 1 hora após a dose da manhã (aproximadamente no $t_{máx}$) no Dia 5 e 3 dias após. Em ambos estudos, não foi observada diferença no intervalo QTc entre o tratamento ativo e o placebo. Portanto, foi concluído que a administração de doses diárias de 80 e 160 mg de domperidona não teve efeito clinicamente significativo no intervalo QTc de pacientes saudáveis.

Lactentes e crianças ≤ 12 anos de idade

Foi realizado um estudo prospectivo multicêntrico, duplo cego, randomizado, controlado por placebo e de grupos paralelos para avaliação da segurança e eficácia da domperidona em 292 crianças com gastroenterite aguda com idade entre 6 meses e 12 anos (idade mediana de 7 anos). Além do tratamento de reidratação oral (TRO), pacientes randomizados receberam suspensão oral de domperidona a 0,25 mg/kg (até um máximo de 30 mg de domperidona/dia) ou placebo, 3 vezes ao dia, por até 7 dias. Este estudo não alcançou o objetivo principal, que foi demonstrar que a suspensão de domperidona mais TRO é mais eficaz do que placebo mais TRO na redução da porcentagem de indivíduos sem episódios de vômito durante as primeiras 48 horas após a primeira administração do tratamento.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Em pacientes em jejum, a domperidona é rapidamente absorvida após administração oral, com concentrações plasmáticas máximas ocorrendo aproximadamente 60 minutos após administração. Os principais parâmetros farmacocinéticos após administração de doses únicas ou múltiplas (administradas 4 vezes ao dia) de comprimidos de 10 mg de domperidona a pacientes saudáveis são apresentados na tabela abaixo. Os valores de C_{max} e ASC da domperidona aumentaram proporcionalmente à dose no intervalo de dose de 10 mg a 20 mg.

Principais parâmetros farmacocinéticos de domperidona após a administração de doses únicas e múltiplas (administradas 4 vezes ao dia) de comprimidos de 10 mg de domperidona a pacientes saúdáveis

Parâmetro farmacocinético	**Doses de 10 mg de domperidona administradas quatro vezes ao dia**	
Média	**Dia 1**	**Dia 4**
n	40	40
$C_{mín}$, ng/mL	NA	5,26 (CV: 31,1%)
$C_{máx}$, ng/mL	11,6 (CV: 50,8%)	17,3 (CV: 35,4%)
$T_{máx}$, h[a]	1,02 (intervalo: 0,52 – 5,02)	1,02 (intervalo: 0,50 – 4,03)
ASC_{5h}, ng.h/mL	20,4 (CV: 34,4%)	47,8 (CV: 30,5%)

[a] mediana (intervalo)
AUC: área sob a curva
NA: não aplicável
CV: coeficiente de variação
Fonte: Estudo DOM-DYP-1001

A baixa biodisponibilidade absoluta da domperidona oral (aproximadamente 15%) é devida a um extensivo metabolismo na primeira passagem pela parede intestinal e fígado. Apesar da biodisponibilidade da domperidona ser aumentada nos indivíduos normais quando tomada após as refeições, pacientes com queixas gastrintestinais devem tomar a domperidona 15-30 minutos antes das refeições. A redução da acidez gástrica perturba a absorção da domperidona. A biodisponibilidade oral de domperidona é diminuída pela administração prévia e

concomitante de cimetidina e bicarbonato de sódio. O tempo do pico de absorção é ligeiramente retardado e a AUC levemente aumentada quando o medicamento é tomado por via oral após as refeições.

Distribuição

A ligação a proteínas plasmáticas da domperidona é de 91-93%. Os estudos de distribuição com o fármaco radiomarcado em animais mostrou uma ampla distribuição tecidual, mas baixas concentrações no cérebro. Pequenas quantidades do medicamento atravessam a placenta em ratas.

Metabolismo

A domperidona sofre um rápido e extenso metabolismo hepático pela hidroxilação e N-dealquilação. Experimentos do metabolismo "in vitro" com inibidores diagnósticos revelaram que o CYP3A4 é a principal forma do citocromo P-450 envolvida na N-dealquilação da domperidona, enquanto que o CYP3A4, o CYP1A2 e o CYP2E1 estão envolvidos na hidroxilação aromática da domperidona.

Excreção

As excreções urinária e fecal são respectivamente de 31 e 66% da dose oral. A proporção de medicamento excretado inalterado é pequena (10% da excreção fecal e aproximadamente 1% da excreção urinária). A meia-vida plasmática após a dose oral única é 7-9 horas em indivíduos saudáveis, mas é prolongada em pacientes com insuficiência renal severa.

Insuficiência hepática

Em indivíduos com insuficiência hepática moderada (escore de Pugh 7 a 9 e Child-Pugh B), a AUC e a $C_{máx}$ de domperidona é 2,9 e 1,5 vezes maiores, respectivamente, quando comparadas a indivíduos saudáveis. A fração não ligada é aumentada em 25% e a meia-vida de eliminação terminal é prolongada de 15 para 23 horas. Indivíduos com insuficiência hepática leve tem menor exposição sistêmica do que indivíduos saudáveis, baseando na $C_{máx}$ e AUC, sem alteração na ligação às proteínas plasmáticas ou na meia-vida terminal. Indivíduos com insuficiência hepática severa não foram estudados (vide "Contraindicações").

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal severa (creatinina sérica > 6 mg/100 mL ou >0,6 mmol/L) a meia-vida de domperidona aumenta de 7,4 para 20,8 horas, mas os níveis plasmáticos do medicamento foram inferiores aos de voluntários com função renal normal. Uma pequena quantidade inalterada é excretada pela via renal (aproximadamente 1%) (vide "Posologia e Modo de Usar").

Dados pré-clínicos

Em dose alta e tóxica para as ratas mães de 200 mg/kg/dia, foram observados efeitos teratogênicos nos ratos (anormalidades dos órgãos, tais como anoftalmia, microftalmia e deslocamento da artéria subclávia). A significância clínica desses achados é desconhecida. Não foi observada teratogenicidade em camundongos e coelhos.

Estudos eletrofisiológicos "in vitro" e "in vivo" mostraram que a domperidona, em concentrações altas, pode prolongar o intervalo QTc.

Em ratos juvenis, um nível sem eventos adversos observados de 10 mg/kg foi observado após a administração de 30 dias de doses intraperitoniais repetidas, uma vez ao dia. Doses únicas intraperitoniais ou intravenosas mostraram valores de DL_{50} similares (intervalo médio 53-76 mg/kg) tanto em ratos juvenis como em adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Motilium® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à domperidona ou a qualquer um dos excipientes.

Motilium® não deve ser utilizado sempre que a estimulação da motilidade gástrica possa ser perigosa, por exemplo, na presença de hemorragia gastrintestinal, obstrução mecânica ou perfuração.

Motilium® também é contraindicado em pacientes com tumor hipofisário secretor de prolactina (prolactinoma).

A administração concomitante de **Motilium®** com inibidores potentes do CYP3A4 que demonstraram causar um prolongamento do intervalo QT, tais como claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol oral, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, telaprevir e voriconazol, é contraindicada (vide "Advertências e Precauções" e "Interações Medicamentosas").

Motilium® é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou severa (vide "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas)..

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos cardíacos

Estudos epidemiológicos mostraram que a domperidona pode estar associada a um risco aumentado de arritmias ventriculares graves ou morte cardíaca súbita (vide "Reações Adversas"). Esses estudos sugerem que este risco aumentado pode ser maior em pacientes com mais de 60 anos de idade ou em pacientes tomando doses orais maiores que 30 mg por dia. Portanto, **Motilium®** deve ser usado com cautela em pacientes idosos.

Devido ao aumento do risco de arritmia intraventricular, não é recomendado o uso de **Motilium®** em pacientes apresentando prolongamento conhecido dos intervalos de condução cardíaca, particularmente do intervalo QTc, em pacientes com distúrbios eletrolíticos significativos (hipocalemia, hipercalemia, hipomagnesemia), ou bradicardia, ou em pacientes com doenças cardíacas subjacentes, tais como insuficiência cardíaca congestiva.

Distúrbios eletrolíticos (hipocalemia, hipercalemia, hipomagnesemia) e bradicardia são condições conhecidas por aumentarem o risco pró-arrítmico.

O tratamento com **Motilium®** deve ser interrompido se sinais ou sintomas que podem estar associados à arritmia cardíaca ocorrerem e os pacientes devem contatar o médico imediatamente.

Potencial para interação medicamentosa

A principal via metabólica da domperidona é através da CYP3A4. Os dados em humanos e "in vitro" mostram que o uso concomitante de medicamentos que inibem significativamente esta enzima pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de domperidona. A coadministração de domperidona com inibidores potentes da CYP3A4, que demonstraram causar prolongamento do intervalo QT, é contraindicado (vide "Contraindicações").

Deve-se ter cautela quando domperidona é coadministrada com inibidores potentes da CYP3A4 que não demonstraram causar prolongamento do intervalo QT, tais como indinavir, e os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais e sintomas de reações adversas (vide "Reações Adversas").

Deve-se ter cautela quando domperidona é coadministrada com medicamentos que demonstraram causar prolongamento do intervalo QT, e os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais e sintomas de reações adversas cardiovasculares (vide "Reações Adversas"). Exemplos incluem:

- Antiarrítmicos classe IA (exemplos: disopiramida, quinidina)
- Antiarrítmicos classe III (exemplos: amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol)
- Certos antipsicóticos (exemplos: haloperidol, pimozida, sertindol)
- Certos antidepressivos (exemplos: citalopram, escitalopram)

- Certos antibióticos (exemplos: levofloxacino, moxifloxacino)
- Certos agentes antifúngicos (exemplo: pentamidina)
- Certos agentes antimaláricos (exemplo: halofantrina)
- Certos medicamentos gastrintestinais (exemplo: dolasetrona)
- Certos medicamentos contra câncer (exemplos: toremifeno, vandetanibe)
- Outros medicamentos (exemplos: bepridil, metadona)

A listagem anterior é representativa e não exaustiva.

Antiácidos ou agentes antissecretores não devem ser tomados simultaneamente com **Motilium®**, uma vez que eles reduzem a biodisponibilidade oral da domperidona. Quando usados concomitantemente, **Motilium®** deve ser tomado antes das refeições e antiácidos ou agentes antissecretores, após as refeições.

Excipientes

Os comprimidos contêm lactose e podem ser inadequados para pacientes com intolerância à lactose, galactosemia ou má absorção da glicose e da galactose.

A suspensão oral contém sorbitol e pode ser inadequada para pacientes com intolerância ao sorbitol.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Foram observadas tontura e sonolência com o uso de domperidona (vide "Reações Adversas"). Portanto, pacientes devem ser aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas ou se envolver em outras atividades que necessitam de estado de alerta mental ou coordenação, até que seja estabelecido como **Motilium®** afeta esses pacientes.

Gravidez (Categoria C) e lactação

Gravidez

Existem dados pós-comercialização limitados quanto ao uso de domperidona em gestantes. Um estudo em ratas mostrou toxicidade reprodutiva em uma dose alta, tóxica para a mãe.

O risco potencial em humanos é desconhecido. Portanto, **Motilium®** deve ser usado durante a gravidez apenas quando justificado pelo benefício terapêutico antecipado.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

A quantidade de domperidona que poderia ser ingerida por um lactente através do leite materno é baixa. A dose máxima relativa para o lactente (em %) é estimada como 0,1% do peso materno ajustado à dose. Não se sabe se isto é nocivo ao recém-nascido. Por essa razão a amamentação não é recomendável às mulheres que estão tomando **Motilium®**.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A principal via metabólica da domperidona é através do CYP3A4. Dados "in vitro" e em humanos demonstram que o uso concomitante de fármacos que inibem esta enzima de forma significativa pode resultar em níveis plasmáticos elevados de domperidona.

Quando a domperidona foi coadministrada com inibidores potentes da CYP3A4 que demonstraram causar prolongamento do intervalo QT, foram observadas alterações clinicamente significativas nos intervalos QT. Portanto, a coadministração de domperidona com certos medicamentos é contraindicada (vide "Contraindicações").

Deve-se ter cautela quando domperidona é coadministrada com inibidores potentes da CYP3A4 que não demonstraram causar prolongamento do intervalo QT ou medicamentos que demonstraram causar prolongamento do intervalo QT (vide "Advertências e Precauções").

A administração concomitante de medicamentos anticolinérgicos (exemplos: dextrometorfano, difenidramina) pode antagonizar o efeito antidispéptico de **Motilium®**.

Teoricamente, como o **Motilium®** tem um efeito gastrocinético, ele pode influenciar na absorção de fármacos administrados concomitantemente por via oral, particularmente aqueles com liberação prolongada ou formulações com comprimidos de liberação entérica. Contudo, em pacientes já estabilizados num tratamento com digoxina ou paracetamol, o uso simultâneo da domperidona não influencia os níveis sanguíneos destes medicamentos.

Motilium® pode também ser administrado com:

- neurolépticos, pois a ação deles não é potencializada.
- agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, L-dopa), cujos efeitos periféricos indesejáveis, como distúrbios digestivos, náuseas e vômitos, são suprimidos sem neutralização das suas propriedades centrais.

Interação com alimentos

É recomendado o uso de **Motilium®** antes das refeições. Se ele for tomado após as refeições, a absorção do medicamento será retardada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Motilium® comprimidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC), protegido da luz e umidade.

Motilium® suspensão deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC), protegido da luz.

Motilium® comprimidos e **suspensão** tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Motilium® comprimidos são circulares brancos ou levemente beges, de faces planas e bordas chanfradas com as inscrições M e 10 em uma das faces e a outra face lisa.

Motilium® suspensão é um líquido branco e homogêneo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

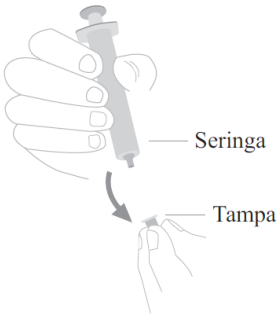
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

ORIENTAÇÃO PARA ABRIR O FRASCO E UTILIZAR A SERINGA

1) Agite o frasco. Para abrir o frasco gire a tampa no sentido anti-horário, rompendo o lacre.



2) Retire a tampa da seringa como mostra a figura. Observe que a seringa apresenta duas graduações: **de um lado em quilos, correspondendo ao peso do paciente, e do outro lado quantidade em mL do produto.**

3) Encaixe a ponta da seringa no frasco, conforme a ilustração ao lado.

4) Segure firmemente o frasco com uma das mãos, vire-o conforme indicado na ilustração ao lado, e com a outra mão puxe o êmbolo **até a marca que corresponde ao peso do paciente em quilos ou a quantidade do produto em mL, conforme orientação médica.** O volume máximo é de 5 mL que corresponde a 20 kg**.**

5) Esvazie a seringa lentamente, apertando o êmbolo, diretamente na boca do paciente ou conforme orientação médica. A administração direta deve ser na parte anterior da boca do paciente, que deve estar sentado com a cabeça inclinada para trás.

6) **Após o uso, lave a seringa com água e tampe-a novamente.**

Atenção: A seringa não deve ser fervida

Posologia

- **Síndromes dispépticas**

Adultos e adolescentes ≥ 12 anos de idade e com peso ≥ 35 kg, e crianças < 12 anos e com peso ≥ 35 kg:

A dose de **Motilium®** deve ser a menor dose eficaz para a situação individual (tipicamente 30 mg/dia) e pode ser aumentada, se necessário, a uma dose diária oral máxima de 40 mg.

Geralmente, a duração máxima de tratamento não deve exceder uma semana para o tratamento de náusea aguda e vômito. Se a náusea ou o vômito persistirem por mais de uma semana, o paciente deverá consultar seu médico.

Para as outras indicações, a duração inicial do tratamento é de até quatro semanas. Se o tratamento exceder quatro semanas, os pacientes e a necessidade de continuação do tratamento devem ser reavaliados.

- 10 mg (1 comprimido ou 10 mL da suspensão) 3 vezes ao dia, 15 a 30 minutos antes das refeições e, se necessário, 10 mg ao deitar, respeitando a dose diária máxima de 40 mg (4 comprimidos de 10 mg ou 40 mL de suspensão oral).

Adultos e adolescentes ≥ 12 anos de idade e com peso < 35 kg:

A dose de **Motilium®** deve ser a menor dose eficaz. A dose diária total é dependente do peso corpóreo.

Geralmente, a duração máxima de tratamento não deve exceder uma semana para o tratamento de náusea aguda e vômito. Para as outras indicações, a duração inicial do tratamento é de até quatro semanas. Se o tratamento exceder quatro semanas, os pacientes e a necessidade de continuação do tratamento devem ser reavaliados.

Os comprimidos de **Motilium®** são inadequados para o uso em adultos e adolescentes com menos de 35 kg.

- 2,5 mL da suspensão oral para cada 10 quilos de peso corporal (0,25 mL/kg), administrados 3 vezes ao dia, cerca de 15 a 30 minutos antes das refeições e, se necessário, uma dose ao deitar, respeitando a dose diária máxima de 1,0 mg/kg [não exceder a dose diária máxima de 35 mg (35 mL)].

- **Náuseas e vômitos**

Adultos e adolescentes ≥ 12 anos de idade e com peso ≥ 35 kg e crianças < 12 anos e com peso ≥ 35 kg:

A dose de **Motilium®** deve ser a menor dose eficaz para a situação individual (tipicamente 30mg/dia) e pode ser aumentada, se necessário, até uma dose diária oral máxima de 40 mg. A duração inicial do tratamento é de até quatro semanas. Se o tratamento exceder quatro semanas, os pacientes e a necessidade de continuação do tratamento devem ser reavaliados.

- 10 mg (1 comprimido ou 10 mL da suspensão) 3 vezes ao dia, 15 a 30 minutos antes das refeições e, se necessário, 10 mg ao deitar, respeitando a dose diária máxima de 40 mg (4 comprimidos de 10 mg ou 40 mL de suspensão oral).

Adultos e adolescentes ≥ 12 anos de idade e com peso < 35 kg:

A dose de **Motilium®** deve ser a menor dose eficaz. A dose diária total é dependente do peso corpóreo.

A duração inicial do tratamento é de até quatro semanas. Se o tratamento exceder quatro semanas, os pacientes e a necessidade de continuação do tratamento devem ser reavaliados.

Os comprimidos de **Motilium®** são inadequados para o uso em adultos e adolescentes com menos de 35 kg.

- 2,5 mL da suspensão oral para cada 10 quilos de peso corporal (0,25 mL/kg), administrados 3 vezes ao dia, cerca de 15 a 30 minutos antes das refeições e, se necessário, uma dose ao deitar, respeitando a dose diária máxima de 1,0 mg/kg [não exceder a dose diária máxima de 35 mg (35 mL)].

Observações:

- É recomendado o uso de **Motilium®** antes das refeições. Se ele for tomado após as refeições, a absorção do medicamento será retardada.
- **Os comprimidos não devem ser administrados em crianças com peso inferior a 35 kg.**

Lactentes e crianças < 12 anos de idade com peso < 35 kg

A eficácia de **Motilium®** não foi estabelecida em lactentes e crianças < 12 anos de idade e pesando < 35 kg (vide "Características Farmacológicas – Lactentes e crianças < 12 anos de idade").

Insuficiência renal

Como a meia-vida de eliminação de domperidona é prolongada nos pacientes com insuficiência renal grave (creatinina sérica > 6 mg/100 mL, ou seja, > 0,6 mmol/L), a frequência da administração de **Motilium®** deve ser reduzida para 1 ou 2 vezes ao dia, dependendo da severidade do distúrbio, e pode ser necessário reduzir a dose. Pacientes com insuficiência renal grave devem ser avaliados regularmente (vide "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência hepática

Motilium® é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh 7 a 9) ou grave (Child-Pugh > 9) (vide "Contraindicações"). Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh 5 a 6) (vide "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Motilium® comprimido não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas são eventos adversos que são considerados como razoavelmente associados ao uso de domperidona, com base na avaliação abrangente das informações disponíveis sobre eventos adversos. A relação causal com domperidona não pode ser estabelecida de forma

confiável a partir de casos individuais. Adicionalmente, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, taxas de reações adversas observadas em estudos clínicos do medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas em estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança de **Motilium®** foi avaliada em 1.221 pacientes com gastroparesia, dispepsia, doença do refluxo gatroesofágico (DRGE), ou outra condição relacionada em 45 estudos clínicos incluídos na base de dados de segurança. Todos os pacientes tinham 15 anos ou mais e receberam ao menos uma dose oral de domperidona. Um pouco menos da metade dos pacientes (553/1.221) eram diabéticos. A dose mediana diária total foi de 80 mg (faixa de 10 a 160 mg), sendo que 230 pacientes receberam uma dose maior que a de 80 mg. A mediana da duração de exposição foi de 56 dias (faixa de 1 a 2.248 dias).

As reações adversas relatadas por 1% ou mais dos pacientes tratados com domperidona nesses 45 estudos clínicos são apresentadas na **Tabela 1** a seguir.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥ 1% de pacientes tratados com domperidona em 45 estudos clínicos.

Sistema/Classe de Órgão Reação Adversa	**domperidona (n=1.221) %**
Distúrbios psiquiátricos	
Depressão	2,5
Ansiedade	1,6
Diminuição da libido/perda da libido	1,5
Distúrbios do sistema nervoso	
Cefaleia	5,6
Sonolência	2,5
Acatisia	1,0
Distúrbios gastrintestinais	
Diarreia	5,2
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Erupção cutânea	2,8
Prurido	1,7
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Aumento das mamas/ginecomastia	5,3
Sensibilidade das mamas ao toque	4,4
Galactorreia	3,3
Amenorreia	2,9
Dor nas mamas	2,3
Menstruação irregular	2,0
Distúrbios da lactação	1,6
Distúrbios gerais e condições no local da administração	
Astenia	1,9

As reações adversas ocorridas em <1% de pacientes tratados com domperidona em 45 estudos clínicos (n=1.221) estão listadas a seguir na **Tabela 2**.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por < 1% de pacientes tratados com domperidona em 45 estudos clínicos.

Sistema/Classe de Órgão Reação Adversa	domperidona (n=1.221) %
Distúrbios do sistema imunológico	
Hipersensibilidade	0,2
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Urticária	0,7
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Descarga mamilar	0,8
Inchaço das mamas	0,5

A seguinte reação adversa foi reportada com o uso sem receita: boca seca.

Experiência pós-comercialização

Adicionalmente às reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e listadas previamente, as seguintes reações adversas também foram relatadas durante a experiência de pós-comercialização (frequência baseada nas taxas de relatos espontâneos).

Reação muito rara (< 1/10.000):

- **Distúrbios do sistema imunológico**: reação anafilática (incluindo choque anafilático);

- **Distúrbios psiquiátricos:** agitação, nervosismo;

- **Distúrbios do sistema nervoso:** tontura, distúrbios extrapiramidais, convulsão;

- **Distúrbios cardíacos:** morte cardíaca súbita*, arritmia ventricular grave* (vide "Advertências e Precauções");

- **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** angioedema;

- **Distúrbios renal e urinário:** retenção urinária;

- **Investigação:** testes da função hepatica anormais, aumento da prolactina no sangue.

*Baseado em dados epidemiológicos.

População pediátrica

Durante a experiência de pós-comercialização, não houve diferenças entre o perfil de segurança de adultos e crianças.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdose tem sido relatada principalmente em lactentes e crianças.

Sinais e sintomas

Os sintomas da superdose podem incluir agitação, alteração da consciência, convulsão, desorientação, sonolência e reações extrapiramidais.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico contra a domperidona.

Supervisão médica de perto e medidas de suporte são recomendadas. Medicamentos anticolinérgicos ou antiparkinsonianos podem ser úteis no controle das reações extrapiramidais.

É aconselhável entrar em contato com um centro de controle de intoxicação para obter as recomendações mais recentes para o tratamento de uma overdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.0022

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF-SP n° 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo - SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

®Marca Registrada

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/12/2021.

CCDS 1801

VPS TV 3.0

HISTÓRICO DE BULAS

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/11/2013	0981018/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/11/2013	0981018/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/11/2013	VP: 4, 6, 8 e Dizeres Legais VPS:3, 5, 6, 8, 9 e Dizeres Legais	VP/VPS	1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 60 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 200 ML 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90
01/08/2014	0626540/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/08/2014	0626540/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/08/2014	VP: 3, 4, 6 VPS: 3, 4, 5, 6 e 8	VP01/VPS01	1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 60 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 200 ML 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90
30/09/2014	0818173/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2014	0818173/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2014	VP: NA VPS: NA	VP02/VPS02	1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 60 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 200 ML 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90
04/11/2016	2453330/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/01/2016	1219576/16-6	10210 - MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	30/05/2016	VP: 5 e Dizeres Legais VPS: 7 e Dizeres Legais	VP03/VPS03	1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 60 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 200 ML 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90
07/03/2017	0362799/17-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/03/2017	0362799/17-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/03/2017	VP: 6 VPS: 8	VP04/VPS04	1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 60 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 200 ML 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90
07/06/2017	1128594/17-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/06/2017	1128594/17-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/06/2017	VP: 6 VPS: NA	VP05/VPS05	1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 60 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 200 ML 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90
20/03/2018	0214344/18-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/03/2018	0214344/18-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/03/2018	VP: 4, 6, 8 e 9 VPS: 3, 8, 9 e 10	VP06/VPS06	1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 60 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 200 ML 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90
12/03/2021	0973374/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/03/2021	0973374/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/03/2021	VP COMP: Dizeres Legais VP SUSP OR: Apresentações, Dizeres Legais VPS: Apresentações, 9 e Dizeres Legais	VPTV2.0/VPSTV2.0	1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 60 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML 1 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 200 ML 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90
21/12/2021	XXXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	XX/XX/XXXX	XXXXXXX/XX-X	RDC 73/2016 - Mudança menor de sulco	20/12/2021	VP: 5 VPS: 7	VPTV3.0/VPSTV3.0	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90