



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DOMPERIDONA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Propulsivos.

Código ATC: A03FA03.

3.1. Farmacodinamia

Antagonista dopaminérgico con propiedades antieméticas, no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Estimula la secreción de prolactina en la hipófisis. Sus efectos antieméticos se deben a una combinación de acción gastrocínética periférica y antagonismo de los receptores de la dopamina en la zona de emisión de los quimiorreceptores, que se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica en el área postrema. Estudios en animales, indican un efecto predominantemente periférico de la domperidona sobre los receptores dopaminérgicos, debido a las bajas concentraciones constatadas en el cerebro y, los estudios en humanos han demostrado que la domperidona oral incrementa la presión del esfínter inferior del esófago, mejora la motilidad antro duodenal y acelera el vaciamiento gástrico. domperidona no tiene efectos sobre la secreción gástrica.

3.2. Farmacocinética

Absorción

En ayunas, la domperidona se absorbe rápidamente tras la administración por vía oral, alcanzando su máxima concentración plasmática a los 30 - 60 minutos. Posee una baja biodisponibilidad absoluta oral representada por un 15% aproximadamente, esto es debido a un amplio efecto metabólico de primer paso en la pared intestinal y el hígado. La acidez gástrica levemente alcalina deteriora su absorción. La biodisponibilidad oral de domperidona disminuye con la administración previa concomitante de cimetidina y bicarbonato sódico. Cuando el fármaco se toma por vía oral después de una comida, el tiempo de absorción máxima se retrasa ligeramente y el AUC experimenta un leve aumento.

Distribución

La domperidona por vía oral no parece acumularse o inducir su propio metabolismo; la concentración plasmática máxima a los 90 minutos, después de dos semanas de la administración por vía oral de 30 mg al día, fue de 21 mg/mL, casi la misma que los 18 mg/mL registrados tras la primera dosis. La domperidona se une a proteínas plasmáticas en un 91 - 93%. Estudios de distribución en animales con el fármaco



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

marcado isotópicamente han mostrado una amplia distribución tisular, pero una baja concentración cerebral. En ratas, atraviesa la placenta en pequeñas cantidades.

Biotransformación

La domperidona sufre un rápido y amplio metabolismo hepático por hidroxilación y N-dealquilación. Ensayos *in vitro* con inhibidores diagnósticos han revelado que CYP3A4 es la forma principal del citocromo P-450 implicada en la N-dealquilación de la domperidona, mientras que CYP3A4, CYP1A2 y CYP2E1 intervienen en la hidroxilación aromática.

Eliminación

La eliminación urinaria y fecal representa entre el 31 y 66% de la dosis oral, respectivamente. La proporción del fármaco que se elimina inalterada es pequeña (10% de la excreción fecal y aproximadamente 1% de la excreción urinaria). La vida media plasmática tras una sola dosis oral es de 7 - 9 horas en sujetos sanos, pero está aumentada en pacientes con insuficiencia renal severa.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Estudios *in vitro* e *in vivo* electrofisiológicos han mostrado que la domperidona posee un potencial moderado para prolongar el intervalo QT en humanos. Se observaron efectos teratogénicos en ratas, a una dosis alta, dosis tóxica materna (más de 40 veces la dosis humana recomendada). No se observó teratogenicidad en ratones y conejos.

4. INDICACIONES

Adultos y niños > 12 años

Tratamiento de trastornos dispépticos con evacuación gástrica lenta o reflujo gastroesofágico.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos y niños mayores de 12 años o que pesen más de 35kg.

10 mg/dosis, cada 8 horas, 15 a 30 minutos antes de las comidas.

5.2. Dosis máxima

30 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Como la semivida de eliminación de domperidona se prolonga en la insuficiencia renal severa, en la administración repetida, se debe reducir la frecuencia de la administración del producto a una o dos veces al día en función de la gravedad de la insuficiencia, y puede ser necesario reducir la dosis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia hepática

Domperidona está contraindicado en insuficiencia hepática moderada o severa. Sin embargo, no es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia hepática leve.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Domperidona no debe utilizarse en niños menores de 12 años ni en adolescentes mayores de 12 años y que pesen menos de 35 kg debido a que no se ha mostrado su eficacia en esa población.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Se recomienda tomar domperidona antes de las comidas. Si se toma después, la absorción del fármaco se retrasa ligeramente.

La duración inicial del tratamiento es de cuatro semanas. Los pacientes deberán ser reevaluados tras cuatro semanas y reconsiderarse la necesidad de continuar el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacción anafiláctica (incluyendo shock anafiláctico).

Trastornos endocrinos

Raras: Aumento de los niveles de prolactina.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Pérdida de libido, ansiedad, agitación, nerviosismo, somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Mareo, cefalea, trastorno extrapiramidal.

Frecuencia no conocida: Convulsión, síndrome de piernas inquietas*.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Crisis oclógica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular en *Torsade de Pointes*, muerte súbita cardiaca.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Boca seca.

Poco frecuente: Diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: Exantema, prurito, urticaria.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Retención urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuente: Galactorrea, dolor de la mama, mastalgia.

Frecuencia no conocida: Ginecomastia, amenorrea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuente: Astenia.

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Prueba de función hepática anormal, prolactina plasmática aumentada.

* Exacerbación del síndrome de piernas inquietas en pacientes con enfermedad de Parkinson.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La principal vía metabólica de domperidona es a través del CYP3A4. Datos obtenidos in vitro sugieren que el uso concomitante con fármacos que inhiben significativamente este enzima puede dar lugar a un aumento de los niveles en plasma de domperidona.

El riesgo de prolongación del intervalo QT aumenta debido a interacciones farmacodinámicas y/o farmacocinéticas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Está contraindicado el uso concomitante de las siguientes sustancias

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc (riesgo de taquicardia ventricular en Torsades de Pointes): antiarrítmicos de clase IA (p. ej., disopiramida, hidroquinidina, quinidina), antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol), ciertos antipsicóticos (p. ej., haloperidol, pimozida, sertindol), ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram), ciertos antibióticos (p. ej., eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino, espiramicina), ciertos antifúngicos (p. ej., fluconazol, pentamidina), ciertos antipalúdicos (en particular halofantrina, lumefantrina), ciertos medicamentos gastrointestinales (p. ej., cisaprida, dolasetrón, prucaloprida), ciertos antihistamínicos (p.ej., mequitazina, mizolastina), ciertos medicamentos utilizados en el cáncer (p. ej., toremifeno, vandetanib, vincamina), otros medicamentos (p. ej., bepridil, difemanilo, metadona), apomorfina, salvo que el beneficio de la administración conjunta sea mayor a los riesgos y se tomen estrictamente las precauciones recomendadas para la administración conjunta.

Inhibidores potentes del CYP3A4 (Independientemente de sus efectos de prolongación del intervalo QT), es decir:

Inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir, saquinavir, telaprevir).

Antifúngicos azólicos sistémicos (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol).

Algunos macrólidos (p. ej., claritromicina y telitromicina).

No se recomienda el uso concomitante de las siguientes sustancias

Inhibidores moderados del CYP3A4, es decir, diltiazem, verapamilo y algunos macrólidos.

Se debe tener precaución con el uso concomitante de las siguientes sustancias

Se debe tener precaución con fármacos que inducen bradicardia e hipopotasemia, así como con los siguientes macrólidos que prolongan el intervalo QT: azitromicina y roxitromicina (claritromicina está contraindicada porque es un potente inhibidor del CYP3A4).

La lista de sustancias mencionadas arriba es representativa y no exhaustiva.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En pacientes con disfunción hepática y/o renal. Pacientes de edad avanzada, en trastornos hidroelectrolíticos.

Este producto debe ser administrado durante cortos períodos de tiempo, ya que ocasiona aumento de los niveles plasmáticos de la hormona estimulante del tiroides y de prolactina. Los niveles altos de prolactina en sangre han sido asociados con galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia sexual reversible.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los efectos secundarios neurológicos en pacientes pediátricos son raros. Debido a que las funciones metabólicas y la barrera hematoencefálica no se encuentran completamente desarrolladas durante los primeros meses de vida, el riesgo de efectos secundarios neurológicos es mayor en niños pequeños. Por lo tanto, no se debe administrar en niños menores de 12 años.

La sobredosificación puede causar síntomas extrapiramidales en niños, aunque se deberá tener en cuenta otras causas.

Dado que la domperidona se metaboliza de forma importante en el hígado, se recomienda no usarse en pacientes con deterioro de la función hepática.

Debe realizarse un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En la administración repetida, debe reducirse la frecuencia de dosificación a una o dos veces al día, en función de la gravedad del deterioro, también se debe considerar disminuir la dosis. Por lo tanto, los pacientes con tratamientos prolongados deben seguir controles de forma regular.

Domperidona se ha asociado a una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia postcomercialización, se han observado muy rara vez prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular en *Torsades de pointes* en pacientes tratados con domperidona. Estas notificaciones incluían pacientes con factores de riesgo de confusión, alteraciones electrolíticas y tratamiento concomitante, que podrían haber sido factores predisponentes.

Domperidona está contraindicada en pacientes con prolongación existente conocida de los intervalos de conducción cardíaca, en particular el QTc, pacientes con trastornos electrolíticos importantes (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) o bradicardia, o pacientes con cardiopatías subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva, por el mayor riesgo de arritmia ventricular. Se sabe que los trastornos electrolíticos (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) o la bradicardia aumentan el riesgo de padecer arritmias.

Se debe interrumpir el tratamiento con domperidona si aparecen signos o síntomas asociados a arritmia cardíaca, y los pacientes deben consultarlo con su médico.

Se debe recomendar a los pacientes que notifiquen lo antes posible cualquier síntoma cardíaco.

Uso con inhibidores potentes del CYP3A4:

No se debe administrar domperidona conjunta de ketoconazol, eritromicina u otros inhibidores potentes del CYP3A4 que prolonguen el intervalo QT (ver sección Interacciones).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.2. Embarazo

Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Domperidona se excreta por la leche humana y los lactantes reciben menos del 0,1% de la dosis materna ajustada por el peso. No se puede descartar la aparición de efectos adversos, en particular efectos cardiacos, tras la exposición a través de la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de utilizar domperidona tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Se debe tener precaución si hay factores de riesgo de prolongación del QTc en lactantes. No se administre durante la lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tras el uso de domperidona, se ha observado mareo y somnolencia. Por tanto, los pacientes deben estar advertidos de no conducir o emplear maquinaria o participar en otras actividades que requieran agudeza mental y coordinación, hasta que se haya establecido cómo les afecta domperidona.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula

Hemorragia, obstrucción mecánica o perforación gastrointestinal.

Cuando la estimulación de la motilidad gástrica pudiera ser peligrosa: en hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Tumor hipofisario secretor de prolactina (prolactinoma).

En pacientes con antecedentes de patología cardíaca y/o antecedentes de alteración en intervalos de la conducción cardíaca, particularmente QTc, pacientes con alteraciones electrolíticas significativas o cardiopatías subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva.

Administración conjunta con fármacos que prolongan el intervalo QT, a excepción de la apomorfina. Administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 (independientemente de sus efectos de prolongación del QT).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Los síntomas de sobredosificación pueden incluir somnolencia, desorientación y reacciones extrapiramidales. Las reacciones extrapiramidales se producen particularmente en niños.

10.2. Tratamiento

No hay un antídoto específico para domperidona, pero en caso de sobredosis, se recomienda lavado gástrico, así como la administración de carbón activado. El paciente debe permanecer bajo una supervisión médica cuidadosa y terapia de soporte.

Para controlar las reacciones extrapiramidales pueden ser de utilidad los fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En caso de aparecer síntomas como somnolencia, náusea o galactorrea, consulte inmediatamente al médico.

Este producto debe ser administrado durante cortos períodos de tiempo.

Este producto debe ingerirse 15 a 30 minutos antes de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2023