



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

DOMPERIDONA 10MG TABLETAS

DESCRIPCIÓN

La Domperidona es un antiemético benzimidazólico relacionado con el haloperidol y las butirofenonas, utilizado en el tratamiento de los vómitos asociados al uso de la quimioterapia del cáncer. También ha mostrado su eficacia en el tratamiento del reflujo esofágico y en como procinético en la gastroparesia diabética. A diferencia de otros potentes antieméticos, la Domperidona no atraviesa la barrera hematoencefálica, de manera que se encuentra libre de efectos extrapiramidales.

Mecanismo de acción

La Domperidona es un antagonista de receptores dopaminérgicos D2, tanto a nivel periférico como a nivel central. Sin embargo, debido a que no atraviesa apenas la barrera hematoencefálica, sus efectos centrales se limitan a zonas que carezcan de esta membrana, como el área postrema, donde se encuentra la zona gatillo quimiorreceptora. Ejerce por lo tanto unos efectos antieméticos potentes al evitar la aparición de impulsos emetógenos aferentes, y al estimular el peristaltismo intestinal. Sin embargo, los efectos procinéticos son poco intensos, comparados con los de cisaprida o la metoclopramida, ya que sólo actúa como agonista dopaminérgico, sin producir estimulación de receptores 5-HT4 con la consiguiente liberación de acetilcolina en el plexo mientérico de Auerbach. Cuando se administra Intracerebralmente a los animales de laboratorio antagoniza los efectos de la dopamina mucho más efectivamente que después de su administración sistémica, lo que indica un efecto periférico sobre los receptores dopaminérgicos después de una dosis sistémica.

Tanto en los animales de laboratorio como en hombre la Domperidona intravenosa y oral aumentan la presión esofágica, mejora la gastromotilidad antroduodenal y aceleran el tránsito. Por el contrario, no tiene ningún efecto sobre la secreción gástrica de ácido.

Farmacocinética

La Domperidona se absorbe rápidamente por vía oral o rectal, aunque sufre un intenso efecto de metabolismo intestinal y primer paso hepático, lo que da lugar a una biodisponibilidad de solo el 15-20%. Las Cmax se alcanzan a los 30 minutos (oral) o a los 60 minutos (rectal). La Cmax de Domperidona es de unos 20 ng/ml, tras la administración oral de 30 mg o rectal de 60 mg. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (92-93%), fundamentalmente a la albúmina y a las lipoproteínas. Se distribuye ampliamente por tejidos, aunque apenas es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Su volumen de distribución es de 6 L/kg. En ratas se ha comprobado que es capaz de atravesar placenta. Se excreta también en leche, alcanzándose concentraciones de 25% de las del suero materno.

La Domperidona sufre un intenso y rápido metabolismo en el hígado, por reacciones de hidroxilación y N-desalquilación, a través de las isoenzimas CYP3A4, CYP1A2 y CYP2E1 del citocromo P450. se elimina fundamentalmente por heces (66%), y en menor medida por orina (31%). En heces se recupera el 10% de la dosis como forma inalterada, mientras que en orina es aún menor (1%). La semivida plasmática es de 7-9 horas.

- Alimentos: Los alimentos retrasan la absorción oral de Domperidona, pero también aumentan ligeramente su biodisponibilidad.
- Pacientes con insuficiencia hepática: dado que la Domperidona se elimina fundamentalmente por vía hepática, una insuficiencia hepática grave puede dar lugar a una disminución en su aclaramiento y una acumulación. En ocasiones podría ser necesario un reajuste posológico en función del grado de



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

insuficiencia.

- Pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr menor a 30 ml/minuto): en estos pacientes la semivida de eliminación puede aumentar hasta 20.8 horas. Sin embargo, como la Domperidona apenas se elimina inalterada en orina, no se espera que aparezcan efectos significativos.

Toxicidad

La Domperidona ha sido administrada a ratones durante 18 meses y a ratas durante 24 meses sin que se observasen efectos dosis-dependientes exceptuando un aumento en la incidencia de tumores malignos de mama en los ratones y ratas hembra con dosis 25 veces más altas que las utilizadas en la clínica. En las ratas macho, se observó un aumento de los tumores pituitarios con dosis 25 veces más altas que las utilizadas en la clínica.

Ninguna de las pruebas estándar de mutagénesis, tanto in Vitro como in vivo, mostró un potencial clastogénico.

INDICACIONES

Aumento de la motilidad gastrointestinal y del tono del esfínter cardial, antiemético.

Dosis y administración

Los pacientes deben intentar tomar cada dosis en el momento programado. Si se salta una dosis programada, esta dosis perdida debe omitirse y hay que continuar con la pauta posológica habitual. No se debe duplicar la dosis para compensar una dosis olvidada.

Se recomienda administrar DOMPERIDONA por vía oral 15-30 minutos antes de las comidas. Si se administra después de las comidas, la absorción del fármaco se retrasa un poco.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad y con un peso superior a 35 kg

La dosis de DOMPERIDONA debe ser la menor dosis efectiva para la situación individual (generalmente 30 mg/día) y la dosis diaria máxima es de 30 mg.

Usualmente, la duración máxima del tratamiento no debe exceder una semana para el tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos. Si las náuseas y los vómitos persisten por más de una semana, los pacientes deben consultar al médico. Para otras indicaciones, la duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas. Si el tratamiento excede las cuatro semanas, los pacientes deben ser reevaluados y la necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada.

Tabletas

Una tableta de 10 mg hasta 3 al día, con una dosis máxima de 30 mg al día.

Suspensión oral

10 mL (de 1 mg/ml de suspensión oral) hasta tres veces al día, con una dosis máxima de 30 mL al día.

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad) con un peso superior a 35 kg

La dosis de DOMPERIDONA debe ser la menor dosis efectiva. La dosis total diaria depende del peso corporal. Usualmente, la duración máxima del tratamiento no debe exceder una semana para el tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos. Para otras indicaciones, la duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas. Si el tratamiento excede las cuatro semanas, los pacientes deben ser reevaluados y la necesidad de continuar el



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

tratamiento debe ser reevaluada. Las tabletas no son adecuadas para el uso en adultos y adolescentes con un peso menor de 35 kg.

Suspensión oral

La dosis es de 0.25 mg/kg. Esta dosis se debe administrar hasta tres veces al día con una dosis máxima de 0.75 mg/kg al día.

Infantes y niños < 12 años de edad y con peso < 35 kg

No se ha establecido la eficacia de DOMPERIDONA en infantes y niños < 12 años de edad y con un peso < 35 kg.

Insuficiencia renal

Dado que la vida media de eliminación de domperidona se prolonga en insuficiencia renal severa (creatinina sérica > 6 mg/100 mL, es decir > 0.6 mmol/L), la frecuencia de dosificación de DOMPERIDONA debe ser reducida a una o dos veces al día, dependiendo de la severidad de la insuficiencia y puede ser necesario reducir la dosis.

Los pacientes con insuficiencia renal severa deben ser revisados regularmente

Insuficiencia hepática

DOMPERIDONA está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh 7 a 9) o severa (Child-Pugh > 9). No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh 5 a 6)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad o alergia a la domperidona o a alguno de los componentes de la fórmula; tumores pituitarios que induzcan liberación de prolactina; cuando la estimulación de la motilidad gástrica pueda ser peligrosa, por ejemplo: cuando se presenta hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación. No administrar concomitantemente con anticolinérgicos. No administrarse para aliviar el síntoma de distensión abdominal y epigastralgia dado que no tiene efectos sobre la secreción de ácido a nivel gástrico. No debe administrarse a pacientes que presentan deterioro de la función hepática moderada o grave. No debe administrarse a pacientes que presenten alteraciones de la conducción o el ritmo cardiaco, o condiciones subyacentes de riesgo para la aparición de estas patologías. No debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que presenten efectos similares a nivel cardiovascular (prolonguen el intervalo QT del electrocardiograma como fluconazol, claritromicina o amiodarona) o que reduzcan su metabolismo (inhibidores potentes del citocromo cyp3a4 como ketoconazol, eritromicina, entre otros). Por lo general el medicamento no debe ser utilizado por más de una semana.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Lactancia. Podría ser utilizado durante el embarazo cuando se justifica por los beneficios terapéuticos anticipados. El riesgo de arritmias ventriculares graves o muerte súbita cardiaca puede ser mayor en pacientes que toman dosis diarias superiores a 30 mg, y en pacientes mayores de 60 años de edad.

Insuficiencia renal

Dado que la vida media de eliminación de domperidona se prolonga en insuficiencia renal severa, con la administración repetida, la frecuencia de dosificación de DOMPERIDONA debe ser reducida a una o dos veces al día, dependiendo de la severidad de la insuficiencia, y puede ser necesario reducir la dosis.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Efectos cardiovasculares

Los estudios epidemiológicos mostraron que la domperidona se asoció con un mayor riesgo de arritmias ventriculares severas o muerte súbita cardíaca. Se observó un mayor riesgo en pacientes mayores de 60 años de edad, en pacientes que toman dosis orales superiores a 30 mg por día y en pacientes que toman concomitantemente fármacos que prolongan el intervalo QT o inhibidores del CYP3A4. Por lo tanto, DOMPERIDONA debe ser usado con precaución en pacientes mayores.

Se debe utilizar domperidona a la dosis efectiva más baja.

Debido al riesgo incrementado de arritmia ventricular, DOMPERIDONA está contraindicado en pacientes con prolongación conocida de los intervalos de conducción cardíaca, particularmente QTc, en pacientes con trastornos electrolíticos significativos (hipocalemia, hipercalemia, hipomagnesemia), o bradicardia, o en pacientes con enfermedades cardíacas subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva. Se sabe que las alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipercalemia, hipomagnesemia) o la bradicardia son condiciones que incrementan el riesgo proarrítmico. El tratamiento con DOMPERIDONA debe ser discontinuado si ocurren signos o síntomas que pueden ser asociados con arritmia cardíaca, y el paciente debe consultar inmediatamente al médico.

Se debe aconsejar a los pacientes reportar de inmediato cualquier síntoma cardíaco.

La lista anterior es representativa y no es exhaustiva.

Uso con apomorfina

Domperidona está contraindicada con fármacos que prolongan el intervalo QT, incluyendo la apomorfina, a menos que el beneficio de la coadministración con apomorfina supere los riesgos, y solo si las precauciones recomendadas para la coadministración mencionadas en la información para prescribir de apomorfina se cumplen estrictamente. Consultar la información para prescribir de apomorfina.

Los antiácidos o los agentes antisecretorios no se deben tomar simultáneamente con DOMPERIDONA tabletas o suspensión oral ya que estos reducen la biodisponibilidad oral de la domperidona. Cuando se utiliza de forma concomitante, DOMPERIDONA debe tomarse antes de las comidas y los antiácidos o agentes antisecretorios después de las comidas.

INTERACCIONES

No se recomienda el uso concomitante de las siguientes sustancias: Inhibidores moderados del CYP3A4, es decir, diltiazem, verapamilo y algunos macrólidos y se debe tener precaución con el uso concomitante con fármacos que inducen bradicardia e hipopotasemia.

La vía metabólica principal de la domperidona es a través del CYP3A4. Los datos *in vitro* y en humanos demuestran que el uso concomitante de fármacos que inhiben de forma significativa esta enzima puede incrementar los niveles plasmáticos de la domperidona.

Cuando se coadministró domperidona con inhibidores potentes del CYP3A4 que han demostrado prolongar el intervalo QT, se observaron cambios clínicamente relevantes en los intervalos QT. Por lo tanto, la coadministración de domperidona con algunos fármacos está contraindicada.

Asociaciones contraindicadas

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc (riesgo de torsade de pointes):

- ✓ antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, disopiramida, quinidina)
- ✓ antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol)
- ✓ determinados antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol, pimozida, sertindol)
- ✓ determinados antidepresivos (por ejemplo, citalopram, escitalopram)
- ✓ determinados antibióticos (por ejemplo, levofloxacino, moxifloxacino, eritromicina, espiramicina)
- ✓ determinados antifúngicos (por ejemplo, pentamidina)
- ✓ determinados antipalúdicos (por ejemplo, halofantrina, lumenfantrina)
- ✓ determinados fármacos gastrointestinales (por ejemplo, dolasetrón, cisaprida, prucaloprida)
- ✓ determinados fármacos oncológicos (por ejemplo, toremifeno, vandetanib, vincamina)
- ✓ determinados antihistamínicos (por ejemplo, mequitazina, mizolastina)
- ✓ algunos otros fármacos (por ejemplo, bepridilo, metadona)

Inhibidores fuertes de CYP3A4 (independientemente de sus efectos de prolongación de QT), es decir:

- ✓ Anti-proteasas (p. Ej. Ritonavir, saquinavir y telaprevir)
- ✓ Antifúngicos azoles sistémicos (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol)
- ✓ Ciertos antibióticos de la clase de macrólidos (por ejemplo, claritromicina y telitromicina)

La administración concomitante de fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, dextrometorfano, difenhidramina) puede antagonizar el efecto antidispéptico de DOMPERIDONA Teóricamente, ya que DOMPERIDONA tiene efectos gastro-cinéticos, puede influir en la absorción de los fármacos administrados simultáneamente por vía oral, en especial en aquellas formulaciones con liberación sostenida o recubrimiento entérico. Sin embargo, si en pacientes ya estabilizados con digoxina o paracetamol, la administración concomitante de domperidona no influyó los niveles sanguíneos de estos fármacos.

DOMPERIDONA también se puede administrar con:

- ✓ Neurolépticos, cuya acción no es potenciada,
- ✓ Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, L-dopa), cuyos efectos periféricos no deseados, como trastornos digestivos, náuseas y vómitos, se suprimen sin contrarrestar sus propiedades centrales

REACCIONES ADVERSAS

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran razonablemente asociados con el uso de domperidona basados en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer de manera fiable una relación causal con domperidona en casos individuales. Además, dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparados directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de estudios clínicos

La seguridad de HARMETONE-® se evaluó en 1275 pacientes con dispepsia, trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD, por sus siglas en inglés), síndrome de intestino irritable (SII), náuseas y vómito u otras condiciones relacionadas en 31 estudios dobleciego, controlados con placebo. Todos los pacientes tenían por lo menos 15 años



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

de edad y recibieron por lo menos una dosis de domperidona base. La mediana de la dosis total diaria fue de 30 mg (intervalo 10 a 80 mg), y la mediana de la duración de la exposición fue 28 días (intervalo 1 a 28 días). Se excluyeron los estudios en pacientes con gastroparesia diabética o con síntomas secundarios a la quimioterapia o con parkinsonismo.

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas por \geq 1% de los pacientes tratados con domperidona en 31 estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Domperidona (N=1275) %
Trastornos gastrointestinales	
Boca seca	1.7

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas por $<$ 1% de los pacientes tratados con domperidona en 31 estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Domperidona (N=1275) %
Trastornos psiquiátricos	
Pérdida de la libido	0.2
Ansiedad	0.1
Trastornos del sistema nervioso	
Somnolencia	0.8
Dolor de cabeza	0.6
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	0.4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción	0.2
Prurito	0.1
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	
Galactorrea	0.5
Dolor de las mamas	0.2
Sensibilidad de las mamas	0.2
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	
Astenia	0.1

En 45 estudios en los cuales domperidona se usó a dosis más altas, durante periodos más prolongados y en indicaciones adicionales, incluyendo gastroparesia diabética, la frecuencia de los eventos adversos (aparte de la boca seca) fue considerablemente mayor. Esto fue particularmente evidente para eventos farmacológicamente predecibles relacionados con el incremento de la prolactina. Además de las reacciones descritas en la Tablas 1 y 2,



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

también se observaron acatisia, secreción de las mamas, aumento del tamaño de las mamas, congestión de las mamas, depresión, hipersensibilidad, trastorno de la lactancia e irregularidad menstrual.

Post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia post-comercialización (Tabla 3). En la tabla las frecuencias se clasifican de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100 < 1/10$

Poco común $\geq 1/1000 < 1/100$

Rara $\geq 1/10000 < 1/1000$

Muy rara ($< 1/10000$), incluyendo los reportes aislados.

Desconocida No puede estimarse a partir de los datos disponibles

En la Tabla 3, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia basadas en las tasas de los reportes espontáneos.

Tabla 3. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con domperidona por categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de los reportes espontáneos

Trastornos del sistema inmune	
Muy rara	Reacción anafiláctica (incluyendo shock anafiláctico)
Trastornos psiquiátricos	
Muy rara	Agitación, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	
Muy rara	Mareo, trastornos extrapiramidales; convulsión
Trastornos cardiacos	
Desconocido	Muerte cardíaca súbita*, arritmias ventriculares graves* (ver sección <i>Advertencias y precauciones</i>)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Angioedema, urticaria
Trastornos renales y urinarios	
Muy rara	Retención urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	
Rara	Ginecomastia, amenorrea
Investigaciones	



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Muy rara	Pruebas anormales de la función hepática e incremento de la prolactina en sangre
----------	--

*Basado en datos epidemiológicos

Población pediátrica

En la experiencia post-comercialización, no hubo diferencias en el perfil de seguridad de adultos y niños, con la excepción del trastorno extrapiramidal ocurrido principalmente en neonatos e infantes (hasta un año de edad) y otros efectos relacionados con el sistema nervioso central como convulsión y agitación que fueron reportados principalmente en infantes y niños.

SOBREDOSIS

Síntomas y signos

Se ha reportado sobredosis principalmente en infantes y niños. Los síntomas de sobredosis pueden incluir agitación, alteración de la conciencia, convulsiones, desorientación, somnolencia y reacciones extrapiramidales.

Tratamiento

No existe antídoto específico para la domperidona. Se recomienda una vigilancia médica cercana y terapia de soporte. Los anticolinérgicos y los antiparkinsonianos ayudan a controlar las reacciones extrapiramidales.

Se aconseja contactar un centro de control de intoxicación para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis.

PRESENTACIONES

Comprimidos 10 mg.

Suspensión oral, 5 mg/5ml Supositorios, 60 mg

Supositorios Infantiles, 30 mg

REFERENCIAS

- Karalliede Lakshman: Handbook of Drug Interactions, 1998. Arnold. 935 páginas Dicato, M. Medical Management of Cancer Induced Emesis. Martin Duniz, 233 páginas
- Franzese A, Borrelli O, Corrado G, Rea P, Di Nardo G, Grandinetti AL, Dito L, Cucchiara, S. Domperidone is more effective than cisapride in children with diabetic gastroparesis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, (2002) Vol. 16 Issue 5, p951-958 (ref 1)
- Cunningham D, Evans C, Gazet JC, Ford H, Pople A, Dearling J, Chappell D, Coombes C. Comparison of antiemetic efficacy of domperidone, metoclopramide, and dexamethasone in patients receiving outpatient chemotherapy regimens. *British Medical Journal* 7/25/87, Vol. 295 Issue 6592, p250. (ref.2)
- Prakash A, Wagstaff AJ. Domperidone: A Review of its Use in Diabetic Gastropathy. *Drugs*, (1998), Vol. 56 Issue 3, p429-436 (ref.3)
- Roussak JB, Carey P, Parry H. Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone. *British Medical Journal*, 12/8/84, Vol. 289 Issue 6458, p1579,
- INVIMA - Acta SEMPB 12 de 2014 num 3.6.7.
- INVIMA - Acta SEMPB 21 de 2009 num 2.1.8.5.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

- INVIMA Resolución 2015017365 de 05-Mayo-2015
- INVIMA - Acta 15 de 2020 numeral 3.1.9.9

REVISIÓN LOCAL

16/12/2021