

MOTILIUM[®]
(domperidona)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Suspensão e Comprimidos

1 mg/mL / 10 mg

MODELO DE BULA (CCDS 1013)

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

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

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.

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

1. Clara R. Chronic regurgitation and vomiting treated with Domperidone (R 33 812). A multicenter evaluation. *Acta Paediatr 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, Stadius 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.

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 anrais 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 quimiorreceptora 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 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 terapêuticas recomendadas (10 ou 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% em distribuição normal (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 a dose recomendada, 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 $t_{\text{máx}}$) 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 as concentrações de domperidona após 80 e 160 mg ao dia, não teve efeito clinicamente significativo no intervalo QTc de pacientes saudáveis.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Nos indivíduos em jejum, a domperidona é rapidamente absorvida após a administração oral, com pico de concentração plasmática em 30 a 60 minutos. 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 domperidona oral não parece se acumular ou induzir seu próprio metabolismo; o pico do nível plasmático após 90 minutos é de 21 ng/mL após 2 semanas de administração oral de 30 mg por dia, ele é quase o mesmo que o pico de 18 ng/mL após a primeira dose. 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 da droga 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 CYP3E1 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 droga excretada inalterada 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ e AUC, sem alteração na ligação às proteínas plasmáticas ou na meia-vida terminal. Indivíduos com insuficiência hepática severa não foram estudados.

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 da droga foram inferiores aos de voluntários sadios. Uma pequena quantidade inalterada é excretada pela via renal (aproximadamente 1%).

Pacientes pediátricos

Com base em dados limitados de farmacocinética, as concentrações plasmáticas de domperidona em recém-nascidos prematuros foram consistentes com aquelas relatadas em adultos.

Dados pré-clínicos

Foram observados efeitos teratogênicos em ratas em uma dose alta, tóxica para a mãe (40 vezes maior do que a dose recomendada para humanos). Teratogenicidade não foi observada em camundongos e coelhos.

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

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 gastrointestinal, obstrução mecânica ou perfuração.

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

A administração concomitante entre **Motilium**[®] e cetoconazol oral, eritromicina ou outros inibidores potentes do CYP3A4 que prolongam o intervalo QTc, como fluconazol, voriconazol, claritromicina, amiodarona e telitromicina, é contraindicada.

Motilium[®] é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou severa.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos cardíacos

Motilium[®] deve ser utilizado com cautela em pacientes idosos ou naqueles com histórico ou doença cardíaca atual. Alguns estudos epidemiológicos mostraram que a domperidona pode estar associada a um risco aumentado de arritmias ventriculares graves ou morte cardíaca súbita. 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. O tratamento com domperidona deve ser interrompido se sinais ou sintomas que podem estar associados à arritmia cardíaca ocorrerem e os pacientes devem contatar o médico.

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 e operar máquinas

Não há informação que sugira que **Motilium**[®] afete a capacidade de dirigir veículos ou utilizar máquinas.

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 extremamente 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**[®].

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Agentes antiácidos ou antissecretores não devem ser administrados simultaneamente com **Motilium**[®], pois eles diminuem a biodisponibilidade oral de domperidona.

A administração concomitante de drogas anticolinérgicas pode antagonizar o efeito antidispéptico de **Motilium**[®].

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.

Exemplos de potentes inibidores do CYP3A4 incluem:

- antifúngicos azólicos, como fluconazol*, itraconazol, cetoconazol* e voriconazol*.

- antibióticos macrolídeos, como claritromicina* e eritromicina*.
- inibidores da protease do HIV, como amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir.
- antagonistas do cálcio, como diltiazem e verapamil.
- amiodarona*.
- aprepitanto.
- nefazodona.
- telitromicina*.

* também prolongam o intervalo QTc.

Interações farmacocinéticas fármaco-fármaco entre a domperidona e medicamentos que são inibidores fortes da CYP3A4 demonstraram:

- aumentos na $C_{máx}$ da domperidona <3 vezes sob a inibição máxima da CYP3A4;
- que não houve interação farmacocinética com inibidores leves da CYP3A4;
- aumento do intervalo QTc (média ≤ 10 msec) com o uso combinado de cetoconazol ou eritromicina. O cetoconazol e a eritromicina são inibidores fortes da CYP3A4, que são conhecidos por prolongarem o QTc.

Estudos separados de interação farmacocinética/ farmacodinâmica com cetoconazol oral ou eritromicina oral em indivíduos sadios confirmaram os aumentos na $C_{máx}$ da domperidona <3 vezes sob a inibição máxima por esses fármacos.

Nestes estudos, a monoterapia com domperidona a uma dose de 10 mg, quatro vezes ao dia, resultou em aumentos na média do intervalo QTc de 1,6 msec (estudo de cetoconazol) e 2,5 msec (estudo de eritromicina), enquanto a monoterapia com o cetoconazol (200 mg, 2 vezes ao dia) e a monoterapia com eritromicina (500 mg, 3 vezes ao dia) acarretou em um aumento na média do intervalo QTc de 3,8 e 4,9 msec, respectivamente, ao longo do período de observação. Com a combinação de 10 mg de domperidona 4 vezes ao dia e 200 mg de cetoconazol 2 vezes ao dia, um prolongamento médio do QTc de aproximadamente 9,8 msec foi verificado no período de observação, com mudanças nos pontos de tempo individuais que variam de 1,2 a 17,5 msec.

Com a combinação de 10 mg de domperidona 4 vezes ao dia com 500 mg de eritromicina 3 vezes ao dia, o intervalo QTc médio durante o período observado foi prolongado por 9,9 msec com alterações nos pontos de tempo individuais que variam de 1,6 a 14,3 msec. Ambos $C_{máx}$ e AUC da domperidona no estado de equilíbrio tiveram aumento de aproximadamente 3 vezes em cada um desses estudos de interação.

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.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Motilium[®] comprimidos tem validade de 60 meses a partir da data de sua fabricação.

Motilium[®] 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 de cor branca ou levemente bege, circulares, de faces planas e chanfradas, separadas por vinco diametral 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.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Síndromes dispépticas

Adultos e adolescentes ≥ 12 anos de idade e com peso ≥ 35 kg, e crianças 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 80 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 80 mg (8 comprimidos de 10 mg ou 80 mL de suspensão oral).

Lactentes e crianças < 12 anos de idade com peso < 35 kg, e adultos e adolescentes com peso < 35 kg:

A dose de **Motilium**[®] deve ser a menor dose eficaz. A dose diária total é dependente do peso. Como as funções metabólicas e a barreira hematoencefálica não são completamente desenvolvidas nos primeiros meses de vida, o risco de efeitos colaterais neurológicos é maior em crianças pequenas. A superdosagem pode causar distúrbios do sistema nervoso em crianças. A dose deve ser determinada com precisão e não deve exceder a dose máxima diária individual recomendada em recém-nascidos, lactentes e crianças pequenas. 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 crianças, 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 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 e com peso ≥ 35 kg e crianças 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 80mg. 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, antes das refeições e ao deitar. A dose pode ser dobrada, se necessário, respeitando a dose diária máxima de 80 mg (8 comprimidos de 10 mg ou 80 mL de suspensão oral 1mg/mL).

Lactentes e crianças < 12 anos de idade com peso < 35 kg, e adultos e adolescentes com peso < 35 kg:

A dose de **Motilium**[®] deve ser a menor dose eficaz. A dose diária total é dependente do peso. Como as funções metabólicas e a barreira hematoencefálica não são completamente desenvolvidas nos primeiros meses de vida, o risco de efeitos colaterais neurológicos é maior em crianças. A superdosagem pode causar distúrbios do sistema nervoso em crianças. A dose deve ser determinada com precisão e não exceder a dose máxima diária individual recomendada em recém-nascidos, lactentes e crianças pequenas. 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 crianças, 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 antes das refeições e ao deitar. A dose pode ser dobrada, se necessário, 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.**

Uso em pacientes com insuficiência renal

Como a meia-vida de eliminação de domperidona é prolongada nos pacientes com insuficiência renal severa, na administração repetida 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. Estes pacientes em tratamento prolongado devem ser revistos regularmente.

REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

A segurança de **Motilium**[®] foi avaliada em 1.221 pacientes com gastroparesia, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico (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	domperidona (n=1221)
Reação Adversa	%
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=1221) %
Distúrbios do sistema imune	
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

Experiência de 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 imune:** 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*;
- **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** angioedema;
- **Distúrbios renal e urinário:** retenção urinária;
- **Investigação:** testes da função hepática 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, com exceção de distúrbios extrapiramidais que ocorrem principalmente em neonatos e lactentes (até um ano de idade) e outros eventos adversos relacionados ao sistema nervoso central, como convulsão e agitação, que foram relatados principalmente em lactentes e crianças.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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, mas no caso de uma grande superdosagem, uma lavagem gástrica dentro de uma hora de ingestão, assim como a administração de carvão ativado, podem ser úteis.

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

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

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236.0022

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 - 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.

®Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

Bula Submetida em 22/Novembro/2013

Venda sob prescrição médica

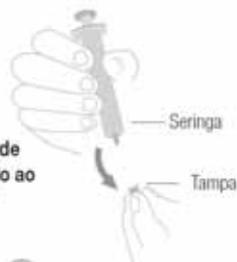


ORIENTAÇÕES PARA ABRIR O FRASCO E UTILIZAR A SERINGA.



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 da criança, e do outro lado a 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 da criança 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 da criança ou conforme orientação médica. A administração direta deve ser na parte anterior da boca da criança, que deve estar sentada 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.

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	Inclusão inicial de texto de bula- RDC 60/12	22/11/2013	NA	Foram atualizados os seguintes itens: - “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”; - “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” - “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”; - “POSOLOGIA E MODO DE USAR”; - “REAÇÕES ADVERSAS”; - “DIZERES LEGAIS”.