~~INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN MAESTRO~~

DOSIN
Domperidona
10 mg/mL
Suspensión oral

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS
30 SEP 2021
Firma Profesional

~~Esta información maestra para la prescripción contiene un resumen de la información médica y de seguridad pertinentes para este / estos producto (s). Esta es la principal fuente para preparar la información nacional para el producto. La información básica de seguridad se encuentra en las secciones 4.3 – 4.9. Los detalles en algunas secciones pueden variar de un país a otro; cada documento con la información nacional del producto debe estar alineado con la autorización de comercialización concedida a nivel local.~~

~~Fecha y número de versión~~	~~<Date>~~	~~<Version>~~
	~~26-Oct-2017~~	~~1.0~~
	~~05-Mar-2019~~	~~2.0~~
	~~08-May-2020~~	~~3.0~~
	~~01-Jun-2020~~	~~3.1~~
	~~15-Jun-2020~~	~~3.2~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dosin® 10mg/mL suspension oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La suspensión oral contiene 10 mg/mL de domperidona.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dosin® está indicado para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos en adultos y **adolescentes de 12 años** o mayores y que pesen 35 kg o más.[1]

4.2 Posología y forma de administración

Dosin® se debe utilizar en la **dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible necesario** para controlar las náuseas y los vómitos.

Se recomienda tomar Dosin® **por vía oral** antes de las comidas. Si se toma después, la absorción del fármaco se retrasa ligeramente.

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.**[9]

Normalmente, la duración máxima del tratamiento no debe exceder de una semana.[1]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Posología:

Adultos y adolescentes (12 o más años de edad y que pesan 35 kg o más):

- *Suspensión oral:*

1 mL (de 10 mg/mL de suspensión oral) hasta tres veces al día con una dosis máxima de 3 mL al día.

Insuficiencia hepática

Dosin® está contraindicado en Insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.3). Sin embargo, no es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Como la semivida de eliminación de Dosin® se prolonga en la insuficiencia renal grave, en el caso de administración repetida, se debe reducir la frecuencia de la administración de Domperidona a una o dos veces al día en función de la gravedad de la insuficiencia, y puede ser necesario reducir la dosis.

Población pediátrica

Dosin® **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 ha mostrado eficacia en esta población (ver sección 5.1)[11]

4.3 Contraindicaciones

Dosin® está contraindicado en las situaciones siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumor hipofisario secretor de prolactina (prolactinoma)
- Cuando la estimulación de la motilidad gástrica pudiera ser peligrosa: en hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación.[4]
- En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2)
- En pacientes con prolongación existente conocida de los intervalos de conducción cardíaca, en particular del QTc, pacientes con alteraciones electrolíticas significativas o cardiopatías subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.4).
- Administración conjunta con fármacos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.4 y 4.5)
- Administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 (independientemente de sus efectos de prolongación del QT) (ver sección 4.5)[10]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal:

La semivida de eliminación de Dosin® aumenta en la insuficiencia renal grave. En caso de administración repetida, se debe reducir la frecuencia de administración de domperidona a una o dos veces al día, en función de la gravedad de la insuficiencia. También puede ser necesario reducir la dosis.

Efectos cardiovasculares:

Dosin® se ha asociado a una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia post-comercialización, 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 podían haber sido factores predisponentes (ver sección 4.8).[10]

Estudios epidemiológicos han demostrado que domperidona se ha asociado a un **incremento del riesgo de arritmias ventriculares graves o de muerte súbita cardíaca** (ver sección 4.8). Se ha observado un mayor riesgo en pacientes mayores de 60 años, pacientes que tomaban dosis diarias superiores a 30 mg y pacientes que usaban de forma concomitante fármacos que prolongan el intervalo QT o inhibidores de la CYP3A4.[10]

Dosin® se debe utilizar en la dosis eficaz más baja.

Dosin® **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 (ver sección 4.3). Se sabe que los trastornos electrolíticos (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) o la bradicardia aumentan el riesgo de padecer arritmias.[10]

Población pediátrica

Dosin® **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 ha mostrado eficacia en esta población (ver sección 5.1)[11]

Uso con apomorfina:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La administración de Dosin® está contraindicada con fármacos que prolongan el intervalo QT, incluida la apomorfina, salvo que el beneficio de esta administración conjunta sea mayor a los riesgos y se tomen estrictamente las precauciones recomendadas para la administración conjunta que se especifican en la Información de seguridad de referencia de apomorfina. Para más información consultar la Información de Seguridad de Referencia de apomorfina.

Se debe interrumpir el tratamiento con Dosin® si aparecen signos o síntomas asociados a arritmia cardíaca, y los pacientes deben consultarlo con su médico.[10]

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

Precauciones de uso:

Suspensión oral: este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene metilparabeno y propilparabeno. El sorbitol puede provocar malestar gastrointestinal y un ligero efecto laxante. La suspensión contienen menos de 23 miligramos (1 milimol) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio"

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se usan de manera concomitante antiácidos o medicamentos antisecretores, no se deben tomar simultáneamente con las formulaciones orales de Dosin® (domperidona base), es decir, se deben tomar después de las comidas y no antes de las comidas.

Administración conjunta con levodopa

Aunque el ajuste de la dosis de levodopa no se considere necesario, se ha observado un aumento (máximo del 30%-40%) de su concentración plasmática cuando se tomaba concomitantemente domperidona con levodopa.
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.
Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT debido a las interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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)
- Antiarrítimicos 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)[5]
- 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. Para más información, consultar la información de referencia de seguridad de apomorfina.(ver sección 4.3).

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 (eritromicina, claritromicina y telitromicina) (ver sección 4.3)

No se recomienda el uso concomitante de las siguientes sustancias
Inhibidores moderados del CYP3A4, es decir, diltiazem, verapamilo y algunos macrólidos. (ver sección 4.3)

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, eritromicina y telitromicina están contraindicadas porque son inhibidores potentes del CYP3A4). La lista de sustancias mencionadas arriba es representativa pero no completa.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo
Existen datos post-comercialización limitados en mujeres embarazadas. Un estudio en ratas ha mostrado toxicidad reproductiva a una dosis alta, dosis tóxica materna. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por lo tanto, Dosin® debe ser únicamente utilizado durante el embarazo cuando los beneficios terapéuticos esperados lo justifiquen.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Lactancia
Dosin® **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 cardíacos, 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.[6]

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tras el uso de domperidona, se ha observado mareo y somnolencia (ver sección 4.8). 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 Dosin®

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de domperidona fue evaluada en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización. Se evaluó en 31 estudios doble ciego controlados por placebo, en 1.275 pacientes con dispepsia, enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), síndrome de Intestino Irritable (SII), náuseas y vómitos u otras dolencias relacionadas. Todos los pacientes tenían al menos 15 años y recibieron al menos una dosis de Dosic® (domperidona base). La mediana de la dosis total diaria fue 30 mg (intervalo 10 a 80 mg), y la mediana de duración de la exposición fue 28 días (intervalo 1 a 28 días). Se excluyeron los estudios en gastroparesia diabética o síntomas secundarios a la quimioterapia o parkinsonismo.

Las reacciones adversas están clasificadas por frecuencias, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)[2]

Sistema de Clasificación de Órganos	**Reacciones Adversas Frecuencia**		
	Frecuentes	**Poco frecuentes**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos del sistema inmunológico			**Reacción anafiláctica (incluido shock anafiláctico)**
Trastornos psiquiátricos		**Pérdida de libido** **Ansiedad** **Agitación** **Nerviosismo**	
Trastornos del sistema nervioso		**Mareo**	**Convulsión**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

		Somnolencia **Cefalea** **Trastorno extrapiramidal**	**Síndrome de piernas inquietas ***
Trastornos oculares			**Crisis oculógira**
Trastornos cardíacos			**Arritmias ventriculares** **Prolongación del QTc** **Taquicardia ventricular en Torsade de Pointes** **Muerte súbita cardíaca (ver sección 4.4)**
Trastornos gastrointestinales[2]	**Boca seca**	**Diarrea**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		**Exantema** **Prurito** **Urticaria**	**Angioedema**
Trastornos renales y urinarios			**Retención urinaria**
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		**Galactorrea** **Dolor de la mama** **Mastalgia**	**Ginecomastia** **Amenorrea**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		**Astenia**	
Exploraciones complementarias			**Prueba de función hepática anormal** **Prolactina plasmática aumentada**

*exacerbación del síndrome de piernas inquietas en pacientes con enfermedad de Parkinson

En 45 estudios clínicos donde domperidona se usó a dosis mayores, durante periodos más largos de tiempo y para indicaciones adicionales incluyendo gastroparesia diabética, la frecuencia de reacciones adversas (aparte de la boca seca) se consideró más alta.[4] Esto fue particularmente evidente para acontecimientos farmacológicamente fiables relacionados con aumento de prolactina. Además de las reacciones listadas arriba, también fueron notificadas inquietud, supuración de la mama, aumento del tamaño de mama, hinchazón de mama, depresión, hipersensibilidad, trastorno de la lactancia y menstruación irregular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de Farmacovigilancia local.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.9 Sobredosis

Síntomas
Ha sido notificada principalmente sobredosis en lactantes y niños. Los síntomas de sobredosificación pueden incluir somnolencia, desorientación y reacciones extrapiramidales.

Tratamiento
No hay un antídoto específico para Dosin®, pero en caso de sobredosis, se recomienda lavado gástrico así como la administración de carbón activado.

Se recomienda la supervisión médica cuidadosa y terapia de soporte.[1]

Se debe administrar inmediatamente el tratamiento sintomático estándar. Se debe monitorizar el ECG, por la posibilidad de prolongación del intervalo QT.

Para controlar las reacciones extrapiramidales pueden ser de utilidad los fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos.
Se recomienda contactar con el Servicio de Información Toxicológica para obtener las últimas recomendaciones sobre el tratamiento de una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Propulsivos, código ATC: A03F A03

La domperidona es un antagonista dopaminérgico con propiedades antieméticas.[1]

Domperidona no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Entre sus usuarios, especialmente adultos, son muy infrecuentes los síntomas extrapiramidales sin embargo, la domperidona estimula la secreción de prolactina en la hipófisis.

Sus efectos antieméticos se deben a una combinación de acción periférica (gastrocinética)[3] 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, junto con las bajas concentraciones constatadas en el cerebro, indican un efecto predominantemente periférico de la domperidona sobre los receptores dopaminérgicos.

Estudios en humanos han demostrado que la domperidona oral incrementa la presión del esfínter esofágico inferior, mejora la motilidad antroduodenal y acelera el vaciamiento gástrico. No tiene efectos sobre la secreción gástrica.

De acuerdo con las guías E14 de la ICH, se realizó un estudio minucioso del intervalo QT. Este estudio incluyó un placebo, un fármaco comparador activo y un control positivo y se llevó a cabo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

en individuos sanos con hasta 80 mg/día de domperidona, 10 ó 20 mg administrados 4 veces al día. Se observó una diferencia máxima de 3,4 ms en el QTc entre domperidona y placebo en las medias de mínimos cuadrados de la variación con respecto al valor basal con 20 mg de domperidona administrados 4 veces al día el Día 4. El IC del 90% bilateral (1,0 a 5,9 ms) no fue superior a 10 ms. En este estudio no se observaron efectos clínicamente relevantes en el QTc cuando domperidona se administró en una dosis de hasta 80 mg/día (es decir, más de dos veces la dosis máxima recomendada).

Sin embargo, dos estudios previos de interacciones farmacológicas revelaron ciertos indicios de prolongación del QTc cuando domperidona se administró en monoterapia (10mg 4 veces al día). La diferencia media correspondiente al tiempo máximo en el QTcF entre domperidona y placebo fue de 5,4 ms (IC del 95%: -1,7 a 12,4) y 7,5 ms (IC del 95%: 0,6 a 14,4), respectivamente.

Población pediátrica:

Estudio clínico en lactantes y niños de hasta 12 años de edad :
Se llevó a cabo un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para evaluar la seguridad y la eficacia de domperidona en 292 niños de edades comprendidas entre 6 meses a 12 años (la mediana de edad era 7 años) con gastroenteritis aguda. Además de la terapia de rehidratación oral (TRO), los pacientes recibieron aleatoriamente la suspensión de domperidona oral a 0,25 mg/kg (hasta un máximo de 30 mg de domperidona al día), o placebo, 3 veces al día hasta 7 días. Este estudio no logró el objetivo principal que era demostrar que domperidona en suspensión junto con la TRO era más eficaz que placebo con TRO en reducir episodios de vómitos durante las primeras 48 horas después de la primera administración del tratamiento (ver sección 4.2)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Domperidona se absorbe rápidamente tras la administración oral y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 1 hora después de la administración. Los valores Cmax y AUC de domperidona aumentaron proporcionalmente a la dosis en el intervalo de dosis de 10 a 20 mg. Se observó una acumulación de 2 a 3 veces del AUC de domperidona con la administración repetida de cuatro veces al día (cada 5 horas) durante 4 días.[1]

Aunque la biodisponibilidad de domperidona aumenta en las personas sanas cuando se toma después de una comida, los pacientes con molestias gastrointestinales deben tomar domperidona 15-30 minutos antes de comer.[7] La disminución de la acidez gástrica altera la absorción de domperidona. La biodisponibilidad oral disminuye con la administración concomitante previa de cimetidina y bicarbonato sódico. [1]

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

por vía oral de 30 mg al día, fue de 21 ng/mL, casi la misma que los 18 ng/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 marcado isotópicamente han mostrado una amplia distribución tisular, pero una baja concentración cerebral. En ratas, atraviesa la placenta en pequeñas cantidades.

Metabolismo o 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 de la domperidona.

Eliminación

La eliminación urinaria y fecal representa 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 semivida plasmática tras una sola dosis oral es de 7-9 horas en sujetos sanos, pero está aumentada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7 a 9 de Pugh, puntuación B de Child-Pugh), el AUC y la C_{max} de domperidona son 2,9 y 1,5 veces mayores, respectivamente, que en personas sanas.
La fracción libre aumenta un 25% y la semivida de eliminación terminal se prolonga de 15 a 23 horas. Los pacientes con insuficiencia hepática leve tiene una exposición sistémica ligeramente menor que las personas sanas en base a la C_{max} y el AUC, pero no varían ni la unión a proteínas ni la semivida terminal. No se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave. Domperidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min/1,73 m2), la semivida de eliminación de domperidona aumentó de 7,4 a 20,8 horas, pero las concentraciones plasmáticas del fármaco fueron menores que en voluntarios sanos.
Como se elimina muy poco fármaco inalterado (alrededor del 1%) a través de los riñones, es improbable que se necesite ajustar la dosis de una administración única en pacientes con insuficiencia renal.

Sin embargo, en caso de administración repetida, se debe reducir la frecuencia de la administración a una o dos veces al día en función de la gravedad de la insuficiencia, y puede ser necesario reducir la dosis.

Población pediátrica
En la población pediátrica no hay datos farmacocinéticos disponibles

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

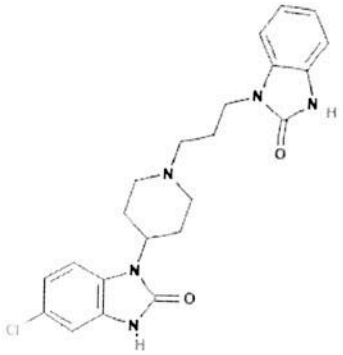
Estudios electrofisiológicos *in vitro* e *in vivo* indican un riesgo global moderado de prolongación del intervalo QTc por domperidona en seres humanos. En experimentos *in vitro con* células aisladas transfectadas con hERG y en miocitos aislados de cobaya, las proporciones de la exposición variaron entre 26 y 47 veces, basándose en valores de CI_{50} que inhiben corrientes a través de canales de iones de lKr, en comparación con las concentraciones plasmáticas libres en humanos tras la administración de la dosis diaria máxima de 10 mg 3 veces al día. Los márgenes de seguridad para la prolongación de la duración del potencial de acción en experimentos in vitro con tejidos cardiacos aislados superaron en 45 veces las concentraciones plasmáticas libres en seres humanos con una dosis diaria máxima (10 mg administrados 3 veces día). Los márgenes de seguridad en modelos pro-arrítmicos *in vitro* (corazón perfundido Langendorff aislado) superaron en 9 a 45 veces las concentraciones plasmáticas libres en seres humanos con una dosis diaria máxima (10 mg administrados 3 veces al día). En modelos *in vivo*, los niveles sin efecto para la prolongación del QTc en perros y la inducción de arritmias en un modelo de conejo sensibilizado para taquicardia ventricular en *Torsade de Pointes* superaron en más de 22 veces y 435 veces, respectivamente, las concentraciones plasmáticas libres en seres humanos con una dosis máxima diaria (10 mg administrados 3 veces día). En el modelo de cobaya anestesiado tras perfusiones intravenosas lentas, no hubo efectos en el QTc con concentraciones plasmáticas totales de 45,4 ng/mL, que son 3 veces superiores a las concentraciones plasmáticas totales en seres humanos con una dosis máxima diaria (10 mg administrados 3 veces día). No está clara la importancia de este último estudio para los seres humanos tras la exposición a domperidona administrada por vía oral. Si existe inhibición del metabolismo a través del CYP3A4, las concentraciones plasmáticas libres de domperidona pueden aumentar hasta 3 veces.[8]
Con una dosis alta tóxica para las madres (más de 40 veces la dosis humana recomendada), se observaron efectos teratogénicos en ratas. No se ha observado teratogenicidad en ratones ni en conejos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

6. DATOS FARMACÉUTICOS

Principio activo : Domperidona
Nombre químico : 6-chloro-3-[1-[3-(2-oxo-3H-benzimidazol-1-yl)propyl]piperidin-4-yl]-1H-benzimidazol-2-one
Fórmula condensada : $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$

Fórmula estructural :



Peso molecular : 425.9 g/mol

6.1 Lista de excipientes

~~Benzoato de sodio, glicerol, goma xanthan, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol 70%, polisorbato 20, crospovidona, sucralosa, esencia de damasco, hidróxido de sodio, agua purificada c.s.~~ **Indicar de acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

6.2 Incompatibilidades
A la fecha no se han descrito

6.3 Período de validez
Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor a 30°C
Mantener fuera del alcance de los niños
No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

6.5 Naturaleza y contenido del envase*

Frasco plástico transparente con gotero incorporado y tapa rosca plástica.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No hay requisitos especiales
Todos los medicamentos no utilizados o materiales de desecho, deben eliminarse de acuerdo con la normativa local

~~7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO~~
~~Mayo 2016~~
~~Oct 2017~~
~~May 2019~~

8. Referencias bibliográficas

1. **Barone, J. A. (1999). Domperidone: a peripherally acting dopamine2-receptor antagonist. *The Annals of Pharmacotherapy*, *33*(4), 429–440. https://doi.org/10.1345/aph.18003.**

2. Bashashati, M., Sarosiek, I., Siddiqui, T., & McCallum, R. W. (2016). Adverse Effects of Domperidone: Prolonged QuesT for Knowledge? In *Digestive Diseases and Sciences* (Vol. 61, Issue 12, pp. 3384–3386). Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/s10620-016-4333-9.

3. **Doggrell, S. A., & Hancox, J. C. (2014a). Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactogogue medicine. *Expert Opinion on Drug Safety*, *13*(1), 131–138. https://doi.org/10.1517/14740338.2014.851193**

4. Madisch, A., Vinson, B. R., Abdel-Aziz, H., Kelber, O., Nieber, K., Kraft, K., & Storr, M. (2017). Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone: Pharmacological and clinical evidence for phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, *167*(7–8), 160–168. https://doi.org/10.1007/s10354-017-0557-3

5. **Mt-Isa, S., Tomlin, S., Sutcliffe, A., Underwood, M., Williamson, P., Croft, N. M., & Ashby, D. (2015). Prokinetics prescribing in paediatrics: Evidence on cisapride, domperidone, and metoclopramide. *Journal of Pediatric Gastroenterology and*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Nutrition, *60*(4), 508–514. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000657

6. Ngoenmak, T., Treepongkaruna, S., Buddharaksa, Y., & Khositseth, A. (2016). Effects of domperidone on QT interval in children with gastroesophageal reflux disease. *Pediatrics and Neonatology*, *57*(1), 60–64.

7. **Reddymasu, S. C., Soykan, I., & McCallum, R. W. (2007). Domperidone: Review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. In *American Journal of Gastroenterology* (Vol. 102, Issue 9, pp. 2036–2045). Am J Gastroenterol. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x**

8. **Teeling, M., MacAvin, M. J., & Bennett, K. (2018). Impact of safety warnings on domperidone prescribing in Ireland. *Irish Journal of Medical Science*, *187*(2), 281–285. https://doi.org/10.1007/s11845-017-1657-1**

9. **Tullberg, S. (2007). Domperidone. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (pp. 1–4). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61641-1**

10. **van Roeden, S. E., Belle-van Meerkerk, G., van Tuyl, S. A. C. B., van de Ree, M. A., & Muller, A. F. (2013). [Domperidone and the risk of sudden cardiac death]. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, *157*(45), A6770. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24191928**

11. **Vieira, M. C., Miyague, N. I., Van Steen, K., Salvatore, S., & Vandenplas, Y. (2012). Effects of domperidone on QTc interval in infants. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *101*(5), 494–496. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02593.x**

~~La versión 3.2 incluye la última fórmula aprobada por ARCSA Junio 2020.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL