

BULA (CCDS 0712)

Motilium®

Comprimidos / Suspensão

domperidona

Antiemético e Gastrocinético

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos: embalagem contendo 20, 30, 60 ou 90 comprimidos.

Suspensão oral: frascos contendo 60, 100 e 200 mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

domperidona..... 10 mg

Excipientes: amido, amido pregelatinizado, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose, laurilsulfato de sódio, óleo vegetal hidrogenado e povidona.

Cada mL de suspensão oral contém:

domperidona..... 1 mg

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação Esperada do Medicamento

O controle dos sintomas é observado progressivamente com o decorrer do tratamento.

Cuidados de armazenamento

Conservar **Motilium®** comprimidos em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Conservar **Motilium®** suspensão em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade

O prazo de validade de **Motilium**[®] comprimidos é 5 anos e de **Motilium**[®] suspensão oral é 3 anos. Verifique na embalagem externa se o medicamento obedece ao prazo de validade. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser perigoso para sua saúde.

Gravidez e Lactação

Pequenas quantidades de **Motilium**[®] podem ser liberadas no leite materno. Não se recomenda o uso do **Motilium**[®] durante a gravidez e amamentação.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração

Para crianças com peso inferior a 35 kg, utilize a suspensão oral (forma líquida). Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações Adversas

Você pode ter efeitos indesejáveis ao usar **Motilium**[®]. A seguir estão listados alguns efeitos adversos (também denominados reações adversas a medicamentos) relacionados ao tratamento com domperidona.

Raros (relatados por pelo menos 1 em 10.000 pacientes, mas menos de 1 em cada 1.000 pacientes):

- convulsões;
- movimentos involuntários da face ou braços e pernas, tremor excessivo, rigidez muscular excessiva ou espasmo muscular;
- um tipo de reação que pode ocorrer logo após a administração e é reconhecida por erupção cutânea da pele, coceira, falta de ar e/ou inchaço da face;
- reação de hipersensibilidade grave pode ocorrer logo após a administração que é caracterizada por urticária, coceira, rubor, desmaio, dificuldade para respirar, entre outros possíveis sintomas;
- distúrbios no ritmo cardíaco;

- morte inesperada resultante da perda abrupta da função cardíaca em pessoas que podem ou não ter doença cardíaca previamente conhecida.

Interrompa o tratamento com domperidona e contate seu médico imediatamente se você tiver qualquer um dos eventos indesejáveis anteriormente descritos.

Outros efeitos indesejáveis que foram observados durante o tratamento com domperidona estão descritos a seguir:

Comuns (relatados por pelo menos 1 em cada 100 pacientes, mas menos que 1 em cada 10 pacientes): depressão, ansiedade, perda ou diminuição de apetite sexual, dores de cabeça, sonolência, inquietação, diarreia, erupção cutânea, coceira, aumento das mamas, dor ou sensibilidade nas mamas, secreção de leite pelos mamilos ou dificuldade para amamentar, menstruação irregular ou ausência de menstruação, sensação de fraqueza generalizada e boca seca.

Incomuns (relatados por pelo menos 1 em cada 1.000 pacientes, mas menos que 1 em cada 100 pacientes): reação de hipersensibilidade, urticária, inchaço das mamas, secreção não usual pelos mamilos, agitação, nervosismo, incapacidade urinar e alterações em certos testes laboratoriais.

Se qualquer um desses feitos se tornarem preocupantes ou se você tiver qualquer outro efeito indesejável, consulte seu médico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Informe o seu médico se você estiver utilizando algum medicamento que retarde a atividade do estômago e do intestino (ex.: anticolinérgicos), pois eles interferem na ação de **Motilium®**.

Informe seu médico se você estiver tomando algum (s) medicamento (s) para a acidez estomacal. Estes medicamentos podem ser usados se você também estiver tomando **Motilium®**, mas eles não devem ser ingeridos ao mesmo tempo. Você deve tomar **Motilium®** comprimidos ou suspensão oral antes das refeições e alguns medicamentos para o estômago, como aqueles que contêm hidróxido de alumínio e/ou hidróxido de magnésio, podem ser tomados após as refeições.

Informe seu médico se você estiver tomando:

- certos medicamentos chamados azólicos, que são indicados para infecções por fungos. Exemplos de azólicos são o itraconazol, miconazol, fluconazol, cetoconazol e voriconazol;
- certos antibióticos chamados macrolídeos, tais como a eritromicina, claritromicina ou troleandomicina;
- certas drogas anti-AIDS como amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir;
- o antidepressivo nefazodona;
- diltiazem ou verapamil;
- amiodarona;
- aprepitanto, um medicamento utilizado para reduzir a náusea associada à quimioterapia;
- telitromicina.

Seu médico decidirá se estas drogas poderão ser administradas concomitantemente ao **Motilium**[®] ou se alguma medida de precaução deverá ser tomada.

Contraindicações

Você não deverá usar **Motilium**[®] se:

- apresentar sensibilidade a qualquer um de seus componentes;
- sofrer de prolactinoma, uma doença da hipófise;
- estiver utilizando certos medicamentos que desaceleram o metabolismo (a quebra) de outros medicamentos no corpo e que também possam afetar o ritmo cardíaco, como:
 - cetoconazol, fluconazol, ou voriconazol, que são usados para tratar infecções fúngicas;
 - os antibióticos eritromicina, claritromicina ou telitromicina;
 - amiodarona, um medicamento para o coração.

Procure seu médico antes de iniciar o tratamento com **Motilium**[®] se:

- você apresentar cólicas graves ou fezes escuras persistentes,
- você tiver histórico de doenças no fígado ou estiver com uma doença nesse órgão.

Precauções

Antes de tomar **Motilium**[®], você deverá informar ao seu médico se:

- tem alguma doença no fígado,

- tem alguma doença nos rins. Se você tomar **Motilium**[®] durante um longo período, seu médico pode querer ajustar a dose.

- tem ou teve alguma doença no coração, incluindo insuficiência cardíaca, ataque cardíaco anterior, angina (dores no peito), ou distúrbios do ritmo cardíaco, incluindo batimento rápido ou lento ou irregular.

Se você tomar **Motilium**[®] por um longo período, a dose deverá ser ajustada. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Os comprimidos contém lactose e podem não ser adequados para pessoas com:

- intolerância à lactose (incapacidade de digerir a lactose que é um açúcar encontrado no leite e seus derivados);
- galactosemia ou má absorção da glicose e da galactose (incapacidade de digerir carboidratos e açúcares encontrados em muitos alimentos incluindo amido, leite e seus derivados).

A suspensão oral contém sorbitol e pode não ser adequada para pessoas com intolerância ao sorbitol e intolerância hereditária à frutose (incapacidade de tolerar a frutose que pode ser hereditária; frutose é um açúcar encontrado em frutas e suco de frutas).

Crianças:

Podem ocorrer movimentos descontrolados como movimento irregular dos olhos, postura anormal como torção do pescoço, tremor e rigidez muscular em crianças, mas desaparecem quando **Motilium**[®] é descontinuado.

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

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

Superdose

Se você ingeriu uma grande quantidade de **Motilium**[®] você poderá apresentar agitação, alterações no estado de consciência ou transe, convulsões, estado confusional, sonolência, movimentos descontrolados como movimento irregular dos olhos, ou postura anormal como torção do pescoço. Você deve procurar atendimento médico imediatamente, especialmente se quem tomou uma superdose do medicamento foi uma criança.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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. Conseqüentemente 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.

Farmacologia

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.

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.

Farmacocinética

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 à proteínas plasmáticas da domperidona é de 91-93%.

Os estudos de distribuição com a droga radiomarcada 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 grave.

Insuficiência hepática

Em indivíduos com insuficiência hepática moderada (escore de Pugh 7 a 9 e Child-Pugh B), a AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ e AUC, sem alteração na ligação às proteínas plasmáticas ou na meia-vida terminal. Indivíduos com insuficiência hepática grave não foram estudados.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave (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 saudáveis. 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.

INDICAÇÕES

- a. 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.
- b. Náuseas e vômitos de origem funcional, orgânica, infecciosa ou alimentar, induzidos por radioterapia ou tratamento medicamentoso (anti-inflamatórios, antineoplásicos). Uma indicação específica são as náuseas e vômitos induzidos pelos agonistas dopaminérgicos usados do tratamento da Doença de Parkinson como a L-dopa e bromocriptina.

CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

A administração concomitante entre **Motilium**[®] e cetoconazol oral ou eritromicina ou outro potente inibidor 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 grave.

REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

A segurança de **Motilium**[®] foi avaliada em 1.221 pacientes com gastroparesia, dispepsia, doença do refluxo gatroesofágico (DRGE), ou outra condição relacionada em 45 estudos clínicos incluídos na base de dados de segurança. Todos os pacientes tinham 15 anos ou mais e receberam ao menos uma dose oral de **Motilium**[®] (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 $\geq 1\%$ de pacientes tratados com domperidona em 45 estudos clínicos.

Sistema/Classe de Órgão Reação Adversa	domperidona (n=1221) %
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
mestruação 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 (Tabela 3). Nesta tabela, as frequências estão apresentadas conforme a seguinte convenção:

- Muito comum: $\geq 1/10$
- Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$
- Incomum $\geq 1/1000$ e $< 1/100$
- Raro $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$
- Muito raro $< 1/10000$, incluindo relatos isolados.

As reações adversas são apresentadas por categoria de frequência baseada nas taxas de relatos espontâneos.

Tabela 3. Reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com domperidona pela categoria de frequência estimada por taxas de relatos espontâneos

Distúrbios do sistema imune <i>Muito raro</i>	reação anafilactoide (incluindo choque anafilático)
Distúrbios psiquiátricos <i>Muito raro</i>	agitação, nervosismo
Distúrbios do sistema nervoso <i>Muito raro</i>	distúrbios extrapiramidais, convulsão
Distúrbios cardíacos <i>Muito raro</i>	morte cardíaca súbita*, arritmia ventricular grave*
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo <i>Muito raro</i>	angioedema
Distúrbios renal e urinário <i>Muito raro</i>	retenção urinária
Investigação <i>Muito raro</i>	testes da função hepática anormais, aumento da prolactina no sangue.

*Baseado em dados epidemiológicos (veja abaixo)

População Pediátrica

Em experiência de pós-comercialização, não há 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.

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.

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 contém 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.

Gravidez 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 apenas durante a gravidez quando justificado pelo benefício terapêutico antecipado.

Lactação

O medicamento é excretado no leite de ratas (na maior parte como metabólitos: pico de concentração de 40 e 800 ng/mL respectivamente após a administração oral e endovenosa de 2,5 mg/kg). A concentração da domperidona no leite materno de mulheres lactantes é de 10 a 50% da concentração plasmática correspondente e o esperado é não exceder 10 ng/mL.

Espera-se que a quantidade total de domperidona excretada no leite humano seja menor que 7 mcg por dia, na maior posologia recomendada. Não se sabe se isto é nocivo ao recém-nascido. Por essa razão a amamentação não é recomendável às mães que estão tomando **Motilium**[®].

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.

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 drogas 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.

Estudos separados de interação farmacocinética/ farmacodinâmica com cetoconazol oral ou eritromicina oral em indivíduos sadios confirmaram a acentuada inibição do metabolismo de primeira passagem da domperidona mediado pelo CYP3A4 por estes fármacos.

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 $C_{m\acute{a}x}$ e AUC da domperidona no estado de equilíbrio tiveram aumento de aproximadamente 3 vezes em cada um desses estudos de interação.

A contribuição do aumento da concentração plasmática de domperidona para os efeitos observados no QTc é desconhecida.

Nestes estudos a monoterapia de 10 mg de domperidona 4 vezes ao dia resultou em aumentos no QTc médio de 1,6 msec (estudo do cetoconazol) e 2,5 msec (estudo da eritromicina), enquanto a monoterapia com cetoconazol (200 mg duas vezes ao dia) e

monoterapia de eritromicina (500 mg três vezes ao dia) ocasionaram aumentos no QTc médio de 3,8 e 4,8 msec, respectivamente, no período observado.

Em outro estudo multi-doses em indivíduos sadios não foram observados aumentos significantes no QTc durante o estado de equilíbrio do tratamento com a administração isolada de 40 mg de domperidona 4 vezes ao dia (dose diária total de 160 mg, que é o dobro da dose diária máxima) nas concentrações plasmáticas da domperidona que foram ao menos similares àquelas obtidas nos braços combinados dos estudos de interação.

Teoricamente, como o **Motilium**[®] tem um efeito gastrocinético, ele pode influenciar na absorção de drogas orais administradas concomitantemente, particularmente aquelas 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.

POSOLOGIA

1) Síndromes dispépticas

Adultos e adolescentes \geq 12 anos de idade e com peso \geq 35 kg, e crianças com peso \geq 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 x comprimidos de 10 mg ou 80 mL de suspensão oral 1mg/mL).

Lactentes e Crianças < de 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 2,4 mg/kg (não exceder a dose diária máxima de 80 mg).

Se os resultados não forem satisfatórios, pode-se dobrar a dose em adultos e em crianças acima de 1 ano de idade, respeitando a dose diária máxima de 80 mg.

2) 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 x 10 mg comprimidos 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 2,4 mg/kg (não exceder a dose diária máxima de 80 mg).

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 grave, na administração repetida a frequência da administração de **Motilium**[®] deve ser reduzida para 1 ou 2 vezes ao dia, dependendo da gravidade do distúrbio, e pode ser necessário reduzir a dose. Estes pacientes sob tratamento prolongado devem ser revistos regularmente.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Superdose tem sido relatada primariamente em lactentes e crianças.

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 superdose, 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 recomendados. Medicamentos anticolinérgicos ou anti-parkinsonianos podem ser úteis no controle das reações extrapiramidais.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS - 1.1236.0022

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

Fabricado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ - 51.780.468/0002-68

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 - São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Indústria Brasileira

®Marca Registrada

Lote, Data de Fabricação e Validade: Vide Cartucho.

SAC 0800 7011851

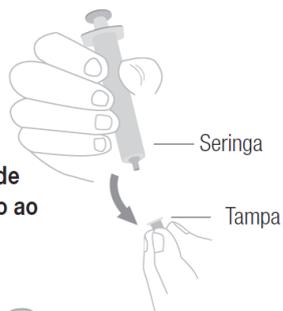
www.janssen.com.br

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.