

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Domperidona Pensa 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 12,72 mg de maleato de domperidona equivalente a 10 mg de domperidona.

Excipiente(s) con efecto conocido: Lactosa monohidrato 54,48 mg por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, circulares y biconvexos con la inscripción “DM10” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Domperidona Pensa está indicado para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos.

4.2. Posología y forma de administración

Domperidona Pensa 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 Domperidona Pensa 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.

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

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

1 comprimido de 10 mg hasta tres veces al día con una dosis máxima de 30 mg al día.

Recién nacidos, lactantes, niños (menores de 12 años de edad) y adolescentes que pesan menos de 35 kg

Dada la necesidad de una dosis exacta, los comprimidos no son adecuados para niños y adolescentes que pesen menos de 35 kg

Insuficiencia hepática

Domperidona Pensa está contraindicada en insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.3). Sin embargo, no es necesario modificarla dosis en caso de insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

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

4.3. Contraindicaciones

Domperidona está contraindicada en las siguientes situaciones:

- hipersensibilidad conocida a domperidona o a cualquiera de los excipientes.
- tumor hipofisario secretor de prolactina (prolactinoma).
- Cuando la estimulación de la motilidad gástrica pudiera ser peligrosa, es decir, en pacientes con hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación.
- 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, a excepción de la apomorfina (véase la 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)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal:

La semivida de eliminación de domperidona 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

Domperidona se ha asociado a una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia postcomercialización, se han observado muy rara vez prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular en *Torsades de pointes* en pacientes tratados con domperidona. Estas notificaciones incluían pacientes con factores de riesgo de confusión, alteraciones electrolíticas y tratamiento concomitante, que podrían haber sido factores predisponentes (ver sección 4.8).

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.

Domperidona se debe utilizar en la dosis eficaz más baja en adultos y en niños.

Domperidona está contraindicada en pacientes con prolongación existente conocida de los intervalos de conducción cardíaca, en particular el QTc, pacientes con trastornos electrolíticos importantes (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) o bradicardia, o pacientes con cardiopatías subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva, por el mayor riesgo de arritmia ventricular (ver sección 4.3). Se sabe que los trastornos electrolíticos (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) o la bradicardia aumentan el riesgo de padecer arritmias.

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

Uso con apomorfina:

La administración de domperidona 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 Ficha Técnica de apomorfina. Para más información, consultar la Ficha Técnica de apomorfina.

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

Población pediátrica

Aunque los efectos secundarios neurológicos son raros (ver sección 4.8), el riesgo de efectos secundarios neurológicos es mayor en niños pequeños ya que las funciones metabólicas y la barrera hematoencefálica no están totalmente desarrolladas en los primeros meses de vida.

La sobredosificación puede causar trastornos extrapiramidales en niños, aunque se deberán tener en cuenta otras causas.

Precauciones de uso

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se usan de manera concomitante antiácidos o medicamentos antisecretores, no se deberían tomar simultáneamente con las formulaciones orales de domperidona, p. ej., se deberían tomar después de las comidas y no antes de las comidas.

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

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

Está contraindicado el uso concomitante de las siguientes sustancias

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

- antiarrítmicos de clase IA (p. ej., disopiramida, hidroquinidina, quinidina)
- antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol)
- ciertos antipsicóticos (p. ej., haloperidol, pimozida, sertindol)
- ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram)
- ciertos antibióticos (p. ej., eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino, espiramicina)
- ciertos antifúngicos (p. ej., pentamidina)
- ciertos antipalúdicos (en particular halofantrina, lumefantrina)
- ciertos medicamentos gastrointestinales (p. ej., cisaprida, dolasetrón, prucaloprida)
- ciertos antihistamínicos (p.ej., mequitazina, mizolastina)
- ciertos medicamentos utilizados en el cáncer (p. ej., toremifeno, vandetanib, vincamina)
- otros medicamentos (p. ej., bepridil, difemanilo, metadona)

- Apomorfina, salvo que el beneficio de la administración conjunta sea mayor a los riesgos y se tomen estrictamente las precauciones recomendadas para la administración conjunta. Para más información, consultar la Ficha Técnica 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
 - antifúngicos azólicos sistémicos
 - 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 está contraindicada porque es un potente inhibidor 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, Domperidona Pensase debe utilizar durante el embarazo únicamente cuando los beneficios terapéuticos esperados lo justifiquen.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Domperidona Pensa10 mg comprimidos no influye sobre la capacidad de conducir y manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La seguridad de domperidona se evaluó en 31 estudios doble ciego controlados por placebo, en 1275 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 domperidona. La dosis media 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 gastroparesis 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), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas Frecuencia	
	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Pérdida de libido Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso		Somnolencia Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash Prurito
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Galactorrea Dolor de la mama Mastalgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia

En 45 estudios donde domperidona se usó a dosis mayores, durante periodos más largos de tiempo y para indicaciones adicionales incluyendo gastroparesis diabética, la frecuencia de reacciones adversas (aparte de la boca seca) se consideró más alta. Esto fue particularmente evidente para acontecimientos farmacológicamente previsibles relacionados con el 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.

Reacciones adversas notificadas tras la comercialización

Además de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y listados arriba, han sido notificadas las siguientes reacciones adversas durante la comercialización.

Trastornos del sistema inmunológico	
No conocida	Reacción anafiláctica (incluido shock anafiláctico)
Trastornos psiquiátricos	
No conocida	Agitación, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	
No conocida	Convulsión, trastorno extrapiramidal
Trastornos oculares	

No conocida	Crisis oculógira
Trastornos cardíacos (ver sección 4.4)	
No conocida	Arritmias ventriculares , prolongación del QTc, taquicardia ventricular en <i>Torsade de Pointes</i> , muerte súbita cardíaca (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
No conocida	Urticaria, angioedema
Trastornos renales y urinarios	
No conocida	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
No conocida	Ginecomastia, amenorrea
Exploraciones complementarias	
No conocida	Prueba de función hepática anormal, prolactina plasmática aumentada

Los trastornos extrapiramidales ocurren fundamentalmente en neonatos y lactantes.

También se han notificado principalmente otros efectos relacionados con el sistema nervioso central de convulsión y agitación en lactantes y niños.

Dado que la hipófisis se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica, la domperidona puede dar origen a una elevación de los niveles de prolactina. Esta hiperprolactinemia puede producir, en casos raros, efectos secundarios neuroendocrinos, como galactorrea, ginecomastia y amenorrea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se ha observado sobredosis principalmente en niños y lactantes. Los síntomas de sobredosis pueden incluir agitación, consciencia alterada, convulsión, desorientación, somnolencia y reacciones extrapiramidales.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para domperidona. En caso de sobredosis, se debe administrar inmediatamente tratamiento sintomático estándar. Se debe realizar monitorización ECG, debido a la posibilidad de la prolongación del intervalo QT. Se recomienda lavado gástrico así como la administración de carbón activado. Se recomienda la supervisión médica cuidadosa y terapia de soporte.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Propulsivos, Código ATC: A03F A 03

La domperidona es un antagonista dopaminérgico con propiedades antieméticas. Domperidona no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Entre sus usuarios, especialmente adultos, son muy infrecuentes los trastornos 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) 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 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 (10 mg 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.

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 de C_{max} 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.

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. 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.

Distribución

La domperidona por vía oral no parece acumularse o inducir su propio metabolismo; la concentración plasmática máxima a los 90 minutos, después de dos semanas de la administración por vía oral de 30 mg al día, fue de 21 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.

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.

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 tienen una exposición sistémica ligeramente menor que las personas sanas en base a 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 $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) la semivida de eliminación 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 CI50 que inhiben corrientes a través de canales de iones de IKr, 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 cardíacos aislados superaron en 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 al 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 diaria máxima (10 mg administrados 3 veces al 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.

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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato,
Almidón de maíz,
Povidona K 30(E1201),
Laurilsulfato de sodio,
Celulosa microcristalina (E460),
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E470B).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/Al con 10 comprimidos
Tamaño de envase: 10, 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ningún requisito especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pensa Pharma, S.A.
c/ Jorge Comín (médico pediatra), 3
46015 Valencia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67.523

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2017