



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

3923

BUENOS AIRES,

10 JUN 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013556-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto MOTILIUM / DOMPERIDONA BASE, forma farmacéutica y concentración: § COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg, autorizado por el Certificado Nº 35.728.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 200 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

3 9 2 3

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 123 a 136, 137 a 150 y 151 a 164, e información para el paciente de fojas 166 a 172, 173 a 179 y 180 a 186, desglosando de fojas 123 a 136 y 166 a 172, para la Especialidad Medicinal denominada MOTILIUM / DOMPERIDONA BASE, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

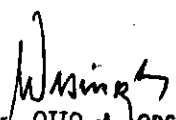
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35.728 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-013556-12-9

DISPOSICIÓN N°

3 9 2 3₂


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



5923

ORIGINAL

PROSPECTO
MOTILIUM
DOMPERIDONA BASE

Venta bajo receta

Industria Brasileña

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Un comprimido recubierto que contiene 10 mg de domperidona base.

Lista de excipientes: Lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, almidón de papa pregelatinizado, polividona, estearato de magnesio, aceite de algodón hidrogenado, lauril sulfato de sodio, hipromelosa (formulación F42).

FORMA FARMACÉUTICA:

Comprimidos recubiertos.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Antinauseoso. Antiemético. Antidispéptico.

INDICACIONES:

1. El complejo de síntomas dispépticos que habitualmente se asocian con vaciamiento gástrico tardío, reflujo gastroesofágico y esofagitis comprende:
 - sensación de saciedad a nivel epigástrico, saciedad precoz, sensación de distensión abdominal, dolor abdominal superior;
 - distensión, eructos, flatulencias;
 - náuseas y vómitos;
 - pirosis con o sin regurgitaciones del contenido gástrico en la boca.

2. Náuseas y vómitos de origen funcional, orgánico, infeccioso o dietético
 - Náusea y vómitos inducidos por: Radioterapia o drogas

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



3923
ORIGINAL

- Agonistas dopaminérgicos, como se emplean en la enfermedad de Parkinson (L-dopa y bromocriptina)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA:

Propiedades farmacodinámicas

La domperidona es un antagonista dopaminérgico con propiedades anti-eméticas. La domperidona no cruza con facilidad la barrera hematoencefálica. En aquellas personas bajo tratamiento con domperidona, especialmente adultos, los efectos colaterales extrapiramidales son muy raros, pero la domperidona promueve la liberación de prolactina desde la pituitaria. Su efecto antiemético podría deberse a una combinación de sus efectos periféricos (gastroquinéticos) y antagonismo de los receptores dopaminérgicos en la zona quimiorreceptora gatillo, la cual se ubica fuera de la barrera hematoencefálica, en el área postrema. Estudios en animales, junto con las bajas concentraciones halladas en el cerebro, indican un efecto predominantemente periférico de la domperidona sobre los receptores dopaminérgicos.

Estudios en humanos han demostrado que la domperidona administrada por vía oral aumenta la presión esofágica inferior, mejora la motilidad antroduodenal y acelera el vaciamiento gástrico.

No ejerce ningún efecto sobre la secreción gástrica.

FARMACOCINETICA:

Absorción

Después de la administración oral, la domperidona se absorbe rápidamente en ayunas, con concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 1 hora. La baja biodisponibilidad absoluta de la domperidona oral (aproximadamente 15%) se debe a un extenso primer paso metabólico en la pared intestinal y en el hígado. Si bien la biodisponibilidad de la domperidona aumenta en individuos normales cuando se administra después de una comida, los pacientes con trastornos gastro-intestinales deben tomar domperidona 15-30 minutos antes de la comida. La reducción de la acidez gástrica altera la absorción de domperidona base. La biodisponibilidad oral de domperidona base disminuye con la administración previa de cimetidina o bicarbonato de sodio. El tiempo de absorción máxima se retrasa ligeramente y el área bajo la curva aumenta, de alguna manera, cuando se toma la medicación después de la comida.

Distribución

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat/Nac. N° 11414

3923



ORIGINAL

La domperidona oral no parece acumular ni inducir su propio metabolismo; un nivel plasmático máximo después de 90 minutos de 21 ng/ml después de dos semanas de administración oral de 30 mg por día fue casi el mismo que el de 18 ng/ml después de la primera dosis. La domperidona tiene una unión a las proteínas plasmáticas del 91-93%. Los estudios de distribución con droga radiomarcada en animales han mostrado una amplia distribución tisular, pero una baja concentración en el cerebro. Pequeñas cantidades de droga cruzan la placenta en ratas.

Metabolismo

La domperidona experimenta un metabolismo hepático rápido y extensivo mediante hidroxilación y N-dealquilación. Los experimentos *in vitro* del metabolismo con inhibidores diagnósticos revelaron que el CYP3A4 es una forma principal del citocromo P-450 involucrado en la N-dealquilación de la domperidona, mientras que CYP3A4, CYP1A2 y CYP2E1 están involucrados en la hidroxilación aromática de la domperidona.

Excreción

Las excreciones urinarias y fecales suman el 31 y el 66% de la dosis oral, respectivamente. La proporción de la droga excretada inalterada es pequeña (10% de excreción fecal y aproximadamente 1% de la excreción urinaria).

La vida media plasmática después de una dosis oral única es de 7-9 horas en individuos sanos pero se prolonga en pacientes con insuficiencia renal severa.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática

En sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh 7 a 9), El AUC y Cmax de domperidona es 2.9- y 1.5-veces mayor, respectivamente, que en sujetos sanos. La fracción libre se incrementa en un 25%, y la vida media de la eliminación terminal se prolonga de 15 a 23 horas. Sujetos con insuficiencia hepática moderada tienen una exposición sistémica algo menor que los sujetos sanos basados en Cmax y AUC, sin cambios en la proteína de unión o la vida media terminal. Sujetos con insuficiencia hepática severa no fueron estudiados. (Ver Contraindicaciones.)

Insuficiencia Renal

En sujetos con insuficiencia renal severa (creatinina sérica > 6 mg/100 mL, ej. > 0.6 mmol/L) la vida media de domperidona se incremento de 7,4 a 20,8 horas, pero los niveles plasmáticos de la droga son más bajos que en sujetos con función renal

Ardisa Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pag. 3 de 14

3923



ORIGINAL

normal. La droga muy poco alterada (aproximadamente 1%) es excretada por vía renal. (Ver Advertencias y Precauciones especiales para su uso.)

Pacientes Pediátricos

No hay datos disponibles sobre la farmacocinética en esta población.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Se recomienda tomar MOTILIUM® antes de las comidas. Si se toma después de las comidas, la absorción de la droga en cierto modo se demora.

Domperidona Base

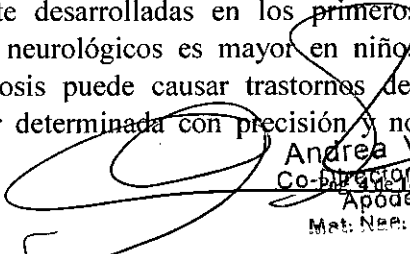
Adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad y con un peso de ≥ 35 kg y niños con un peso ≥ 35 kg)

La dosis de MOTILIUM® debe ser la menor dosis efectiva para la situación individual (generalmente 30mg/día) y se puede aumentar si es necesario a una dosis máxima diaria oral de 80mg. La duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas. Se el tratamiento es mayor a cuatro semanas, los pacientes deben ser reevaluados y la necesidad de continuar el tratamiento reevaluada.

Formulación (domperidona por unidad)	Dosis	Dosis Máxima por día
Comprimidos recubiertos (10 mg/comprimido)	1 o 2 comprimidos tres o cuatro veces por día	8 comprimidos x 10mg (80 mg).

Niños y lactantes < de 12 años y pesando < de 35 kg, y adultos y adolescentes pesando < de 35 kg

La dosis de MOTILIUM® debe ser la menor dosis efectiva. La dosis diaria total depende del peso (ver tabla siguiente). Dado que las funciones metabólicas y la barrera hematoencefálica no están completamente desarrolladas en los primeros meses de vida, el riesgo de efectos secundarios neurológicos es mayor en niños pequeños (ver *Reacciones Adversas*). La sobredosis puede causar trastornos del sistema nervioso en los niños. La dosis debe ser determinada con precisión y no


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nee: N° 11414



3923

ORIGINAL

exceder el máximo individual y la dosis diaria recomendadas en recién nacidos, lactantes, infantes y niños pequeños. La duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas. Si el tratamiento es mayor a cuatro semanas, los pacientes deben ser reevaluados y la necesidad de continuar el tratamiento reevaluada.

Los comprimidos recubiertos no son adecuados para uso en niños, adultos y adolescentes de menos de 35kg.

CONTRAINDICACIONES:

Domperidona base y Domperidona maleato

MOTILIUM está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la domperidona o a cualquiera de los excipientes
- Tumor pituitario con liberación de prolactina (prolactinoma)
- Co-administración con ketoconazol oral, eritromicina, u otros potentes inhibidores del CYP3A4 los cuales prolonga el intervalo QTc tales como fluconazol, voriconazol, claritromicina, amiodarona y telitromicina. (ver Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).
- Siempre que la estimulación de la motilidad gástrica pueda ser peligrosa, por ejemplo en presencia de hemorragia gastrointestinal, obstrucción o perforación mecánica.
- En pacientes con moderada o severa insuficiencia hepática. (ver Farmacocinética)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

Efectos cardíacos

MOTILIUM® se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada o con antecedentes de enfermedad cardíaca. Algunos estudios epidemiológicos han

Pag. 5 de 14
Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

ORIGINAL

mostrado que la domperidona puede estar asociada con un mayor riesgo de arritmias ventriculares graves o muerte súbita cardíaca (ver *Reacciones Adversas*). Estos estudios sugieren que este aumento del riesgo puede ser mayor en pacientes mayores de 60 años de edad o en pacientes que toman dosis orales superiores a 30 mg por día. Se debe detener el tratamiento con domperidona si ocurren signos o síntomas que se puedan asociar con arritmia cardíaca y el paciente debe consultar a su médico.

Domperidona Base

No deben emplearse antiácidos o agentes antiseoretos simultáneamente con formulaciones orales de MOTILIUM® dado que reducen la biodisponibilidad oral de domperidona (ver *Interacciones*). Cuando se emplean en forma concomitante MOTILIUM® debería administrarse antes de las comidas y los antiácidos o agentes antiseoretos después de las comidas

Precauciones de uso

Los comprimidos recubiertos contienen lactosa y pueden ser inadecuados para pacientes con intolerancia a la lactosa, galactosemia o mala absorción de glucósa/galactosa.

Uso durante la lactancia

Se espera que la cantidad total de domperidona excretada en la leche materna sea menor a 7 ug por día con el régimen de dosificación más alto recomendado. Se desconoce si esto es perjudicial para el recién nacido. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia en madres que se encuentren bajo tratamiento con MOTILIUM.

Uso en lactantes

Los efectos neurológicos son poco frecuentes (ver *Reacciones adversas*). Dado que las funciones metabólicas y la barrera hematoencefálica no están desarrolladas completamente en los primeros meses de vida, el riesgo de efectos colaterales neurológicos es mayor en niños pequeños. Asimismo, se recomienda que la dosis debe ser ajustada y estrictamente controlada en neonatos, lactantes, deambuladores, y niños pequeños. Sobredosis puede causar efectos colaterales neurológicos en niños, pero otras causas deben ser tenidas en cuenta.

Los comprimidos recubiertos, las tabletas sublinguales y los gránulos efervescentes no son adecuados para su uso en niños que pesen menos de 35 Kg. (Ver *Posología y Método de Administración*.)

Uso en trastornos hepáticos:

Debido a que la domperidona se metaboliza en el hígado, MOTILIUM debe usarse con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas

Andrea Vioiante
Co-Directora Técnica
Pag. 6 de 10
Mat. N.º 11414

3923
ORIGINAL

Uso en insuficiencia renal:

Ya que la vida media de eliminación de la domperidona es prolongada en la insuficiencia renal severa, en administraciones repetidas, la frecuencia de dosificación de MOTILIUM debe reducirse a 1 ó 2 veces por día, dependiendo esto de la severidad del cuadro. La dosis puede requerir una reducción. Los pacientes bajo tratamiento prolongado deben ser controlados regularmente.

Efectos sobre la capacidad de manejar y operar maquinarias

MOTILIUM tiene una influencia insignificante o ninguna influencia sobre la capacidad de manejar y operar maquinarias.

INTERACCIONES:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Drogas antisecretoras y antiácidas no deberían administrarse simultáneamente con MOTILIUM comprimidos, ya que disminuyen su biodisponibilidad oral (ver "Precauciones y Advertencias especiales para su uso").

La principal vía metabólica de domperidona es a través del CYP3A4. Los datos *in vitro* y en humanos muestran que el uso concomitante de drogas que inhiben significativamente estas enzimas pueden dar como resultado un aumento en los niveles plasmáticos de domperidona. Ejemplos de potentes inhibidores del CYP3A4 incluyen los siguientes:

- Antimicóticos azólicos, tales como fluconazol*, itraconazol, ketoconazol* y voriconazol*.
- Antibióticos macrólidos, tales como claritromicina* y eritromicina*.
- Inhibidores de proteasa para HIV, tales como amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.
- Antagonistas de calcio, tales como diltiazem y verapamilo
- Amiodarona*
- Aprepitant
- Nefazodona
- Telitromicina*

* también prolongan el intervalo QTc (ver Contraindicaciones)

Las interacciones de farmacodinamia fármaco-fármaco entre domperidona y los fármacos que son fuerte inhibidores de CYP3A4 han demostrado:

- La C_{max} de domperidona aumenta < 3 veces con inhibición máxima de CYP3A4

Andrea Violante
Pag. 7 de 8
Co-Asesora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3923



ORIGINAL

- Ninguna interacción farmacocinética con inhibidores leves de CYP3A4
- Incremento del QTc (media ≤ 10 msec) con el uso combinado de ketoconazol o eritromicina. El ketoconazol y la eritromicina son fuertes inhibidores de la enzima CYP3A4 que se sabe que prolongan el QTc

Estudios separados de interacción farmacocinética/farmacodinámica con ketoconazol oral o eritromicina oral en individuos sanos confirmaron que la C_{max} aumenta < 3 veces con inhibición máxima de CYP3A4 por éstos fármacos.

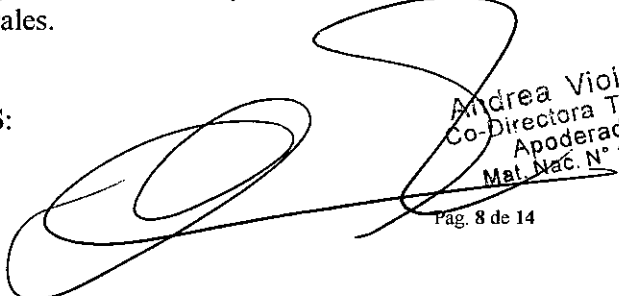
En estos estudios, la monoterapia con domperidona a razón de 10 mg cuatro veces al día dio como resultado incrementos en el QTc medio de 1.6 msec (estudio ketoconazol) y 2.5 msec (estudio de eritromicina), en tanto que la monoterapia con ketoconazol (200 mg dos veces al día) y la monoterapia con eritromicina (500 mg tres veces al día) llevó a incrementos en el QTc medio de 3.8 y 4.9 msec, respectivamente, en el período de observación. Con la combinación de domperidona 10 mg cuatro veces al día y ketoconazol 200 mg 2 veces al día una prolongación del intervalo QTc medio de 9.8 msec fue visto durante el período de observación, con cambios en períodos de tiempo individual que variaron desde 1.2 msec hasta 17.5 msec. Con la combinación de domperidona 10 mg cuatro veces al día y eritromicina 500 mg 3 veces al día, el QTc medio durante el período observado se prolongó por 9.9 msec, con cambios en períodos de tiempo individual que variaron desde 1.6 msec hasta 14.3 msec. Ambos, la C_{max} y el AUC de domperidona en el estado de equilibrio aumentaron aproximadamente tres veces en cada uno de estos estudios. (ver Contraindicaciones)

Teóricamente, como MOTILIUM posee efectos gastroquinéticos, podría influir la absorción de drogas administradas concomitantemente por vía oral, en especial, aquellas de liberación prolongada o con recubrimiento entérico. Sin embargo, en pacientes ya estabilizados con digoxina o paracetamol, la administración concomitante de domperidona no influyó sobre los niveles sanguíneos de estas drogas.

MOTILIUM puede también administrarse con:

- Neurolépticos, cuya acción no potencian;
- Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, L-dopa), cuyos efectos periféricos indeseables como trastornos digestivos, náuseas y vómitos suprime sin contrarrestar sus propiedades centrales.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS:



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. NaC. N° 11414

ORIGINAL

Datos preclínicos de seguridad

Con una dosis alta, tóxica a nivel materno (más de 40 veces la dosis humana recomendada), se observaron efectos teratogénicos en la rata. No se observó teratogenicidad en ratones y conejos.

Los estudios electrofisiológicos in vitro e in vivo han demostrado que la domperidona, en altas concentraciones, puede prolongar el intervalo QTc.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Existen datos limitados de post-comercialización sobre el uso de domperidona en mujeres embarazadas. Un estudio en ratas ha demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, MOTILIUM sólo debe emplearse durante el embarazo si esto justifica anticipadamente los beneficios terapéuticos.

La cantidad de domperidona que un infante podría ingerir a través de la leche materna es extremadamente baja. Se estima que la dosis infantil relativa máxima (%) es del orden de 0.1% de la dosificación ajustada al peso materno. Se desconoce si esto es dañino para el recién nacido. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia en mujeres que se encuentren bajo tratamiento con MOTILIUM.

REACCIONES ADVERSAS:

Datos de Ensayos Clínicos

La seguridad de MOTILIUM® fue evaluado en 1221 pacientes con gastroparesia, dispepsia, trastorno de reflujo gastro-esofágico (RGE), u otras condiciones relacionadas en 45 Ensayos Clínicos incluidos en la base de datos de seguridad. Todos los pacientes eran ≥ 15 años y recibieron al menos una dosis oral de domperidona base. Un poco menos de la mitad (553/1221) de los pacientes eran diabéticos. La dosis total media diaria era de 80 mg (rango de 10 a 160 mg), con 230 pacientes que recibieron una dosis mayor de 80 mg. La duración de la exposición media fue de 56 días (rango de 1 a 2248 días).

Reacciones Adversas a la Droga (ADRs) reportada por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con MOTILIUM® oral en estos 45 estudios clínicos son mostrados en la Tabla 1.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11444

3923



ORIGINAL

Tabla 1. Reacciones Adversas a las Drogas Reportadas por $\geq 1\%$ de los Pacientes Tratados con MOTILIUM[®] -en 45 Ensayos Clínicos de Domperidona Base Oral

Sistema/Clase de Órgano Reacciones Adversas	MOTILIUM [®] (n=1221) %
Trastornos Psiquiátricos	
Depresión	2.5
Ansiedad	1.6
Disminución de la Libido/Pérdida de Libido	1.5
Trastorno Sistema Nervioso	
Dolor de Cabeza	5.6
Somnolencia	2.5
Acatisia	1.0
Trastornos Gastrointestinales	
Diarrea	5.2
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo	
Rash	2.8
Prurito	1.7
Trastornos en Sistema Reproductor y en mamas	
Crecimiento de mamas/Ginecomastia	5.3
Sensibilidad de Mamas	4.4
Galactorrea	3.3
Amenorrea	2.9
Dolor de Mamas	2.3
Menstruación Irregular	2.0
Trastornos de Lactancia	1.6
Trastornos Generales y Condiciones en el sitio de Administración	
Astenia	1.9

Las Reacciones Adversas a la Droga (ADRs) ocurrieron en $<1\%$ de los pacientes tratados con MOTILIUM[®] en los 45 Ensayos Clínicos (n=1221), las mismas se enumeran a continuación en Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones a las Drogas Reportadas por $<1\%$ de los pacientes tratados con MOTILIUM[®] en 45 Ensayos Clínicos

Sistema/Clase de Órgano Reacciones Adversas	MOTILIUM [®] (n=1221) %
Trastornos del Sistema Immune	
Hipersensibilidad	0.2
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo	
Urticaria	0.7
Trastornos en Sistema Reproductor y en Mamas	
Secreción de Mamas	0.8
Hinchazón de Mamas	0.5

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

ORIGINAL

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas con el uso sin receta: Sequedad Bucal.

Postmarketing

Además de los efectos adversos reportados durante los estudios clínicos que se enumeraron anteriormente, las siguientes reacciones adversas a los medicamentos se han reportado (Tablas 3 y 4). En cada Tabla, las frecuencias son provistas de acuerdo al siguiente criterio:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ and $< 1/10$
Poco común	$\geq 1/1,000$ and $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10,000$ and $< 1/1,000$
Muy raro	$< 1/10,000$, incluyendo Reportes Aislados

En la Tabla 3, Las Reacciones Adversas a la Droga (ADRs) se presentan por orden de frecuencia basados en las tasas de reportes espontáneos, mientras que en la Tabla 4, los mismos ADRs son presentados por orden de frecuencia basados en la incidencia en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos, cuando se conocen.

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



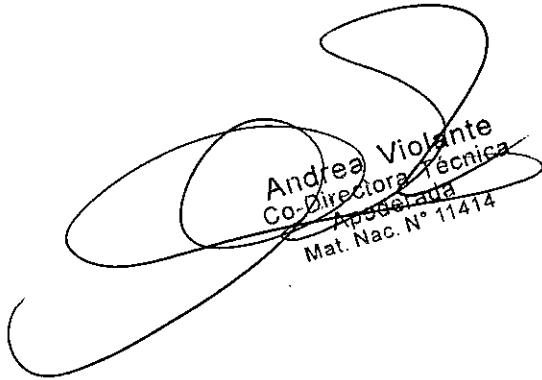
3923

ORIGINAL

Tabla 3. Reacciones Adversas a la Droga Identificadas Durante la experiencia Postmarketing con MOTILIUM® por categoría de frecuencia estimada a partir de las Tasas de Notificación Espontánea.

Trastornos del Sistema Inmune <i>Muy raro</i>	Reacción Anafiláctica (incluido Shock Anafiláctico)
Trastornos Psiquiátricos <i>Muy raro</i>	Agitación, Nerviosa
Trastornos del Sistema Nervioso <i>Muy raro</i>	Mareos, Trastornos Extrapiramidales, Convulsiones
Trastornos Cardíacos <i>Muy raro</i>	Muerte Cardíaca Repentina*, Arritmias Ventriculares Serias*
Trastornos en Piel y Tejidos Subcutáneos <i>Muy raro</i>	Angiodema
Trastornos Renales y Urinarios <i>Muy raro</i>	Retención Urinaria
Investigaciones <i>Muy raro</i>	Test Anormal de Función Hepática, Incremento de Prolactina en Sangre.

*Basado en datos epidemiológicos (ver más adelante)



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apodada
Mat. Nac. N° 11414

3923



ORIGINAL

Tabla 4. Reacciones Adversas a la Droga Identificadas Durante la Experiencia Postmarketing con MOTILIUM® por Categoría de Frecuencia Estimada A partir de la Incidencia de Ensayos Clínicos

Trastornos del Sistema Inmune	
<i>No Conocidos</i>	Reacción Anafiláctica (incluye Shock Anafiláctico)
Trastornos Psiquiátricos	
<i>Poco Común</i>	Agitación, Nerviosa
Trastornos del Sistema Nervioso	
<i>Común</i>	Mareo
<i>Raro</i>	Trastornos Extrapiramidales, Convulsiones.
<i>No Conocido</i>	
Trastornos Cardíacos	
<i>Muy raro</i>	Muerte Cardíaca Repentina*, Arritmias Ventriculares Serias*
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo	
<i>No Conocido</i>	Angioedema
Trastornos Renales y Urinarios	
<i>Poco Común</i>	Retención Urinaria
Investigaciones	
<i>Poco Común</i>	Test Anormal de la Función Hepática
<i>Raro</i>	Incremento de Proláctina en Sangre

*Basado en datos epidemiológicos (ver mas adelante)

Los trastornos Extrapiramidales se presentan principalmente en neonatos y Lactantes. Otros efectos relacionados con el Sistema Nervios Central son convulsiones y Agitaciones, tambien se reportan principalmente en bebes y niños.

En algunos estudios epidemiológicos, se reportó un aumento en el riesgo de arritmias ventriculares graves y muerte súbita cardíaca. Debido a las limitaciones de estos datos, los factores de riesgo y las frecuencias exactas de estas reacciones adversas no pudieron ser definidas.

SOBREDOSIS

Síntomas

Sobredosis ha sido reportada originalmente en lactantes y niños. Los síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencia, desorientación y reacciones extrapiramidales, convulsiones y agitación.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. Nac. N° 11414



3 9 2 3

ORIGINAL

Tratamiento

No existe un antídoto específico para la domperidona, pero en el caso de sobredosis, el lavado gástrico, así como también la administración de carbón activado, puede ser útil. Se recomienda estricta supervisión médica y terapia de soporte. Los anticolinérgicos o drogas antiparkinsonianas pueden resultar útiles en controlar las reacciones extrapiramidales.

En caso de ingestión accidental concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfonos (011) 4962-2247 ó 4962-6666 o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

PRESENTACIONES

MOTILIUM se presenta en estuches conteniendo 20 comprimidos.

Condiciones de almacenamiento:

No requiere condiciones especiales de almacenamiento.

Mantener alejado del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 35.728

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica SA
Mendoza 1259 (1428) – Buenos Aires – Argentina.
Director Técnico: Miguel Larroca, Farmacéutico.

Elaborado bajo licencia de JANSSEN PHARMACEUTICA n.v. Beerse, Bélgica, en JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LTDA. Rod. Presidente Dutra, km 154, Sao José dos Campos, SP, Brasil.

Fecha de última revisión:

Andrea Volante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

ORIGINAL



Prospecto: Información para el Paciente

MOTILIUM
Domperidona
Comprimidos

3923

Industria Brasileña

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted, y no debe dárselo a otras personas. Puede ser perjudicial para ellos, aunque tengan los mismos síntomas que usted.
- Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si experimenta algún efecto adverso que no aparecen este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

1. Qué es MOTILIUM y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar MOTILIUM
3. Cómo tomar MOTILIUM
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MOTILIUM
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES MOTILIUM Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es MOTILIUM y para que se utiliza?

MOTILIUM es un medicamento que aumenta los movimientos o contracciones del estómago o del intestino. MOTILIUM 10mg comprimidos recubiertos está indicado para:

- Malestar relacionado con un estómago lento: donde puede sentir sensación de saciedad luego de las comidas, tener un "estómago pesado", sensación de hinchazón, eructos excesivos, náuseas, vómitos y a veces sensación de ardor y dolor en la zona estomacal.
- Malestar relacionado al reflujo de ácido del estómago: donde puede experimentar eructos y acidez.
- Náuseas y vómitos de variadas causas

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR MOTILIUM

- Si es alérgico (hipersensible) a domperidona o a cualquiera de los demás componentes de MOTILIUM
- Si tienen sangrado de estómago o dolor abdominal intenso de forma regular o heces negras persistentes.
- Si tiene el intestino bloqueado o perforado.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pag. 1 of 7

3923 ORIGINAL



- Si sufre un tumor de la glándula pituitaria (prolactinoma).
- Si está tomando algunos medicamentos que disminuyen la velocidad del metabolismo de otros medicamento en el cuerpo y también pueden afectar al ritmo cardíaco tales como ketoconazol, fluconazol o voriconazol, los cuales se utilizan para tratar infecciones por hongos; los antibióticos eritromicina, claritromicina o telitromicina; o amiodarona, un medicamento para el corazón.
- Si tiene calambres severos de estómago o heces negras persistentes
- Si tiene o ha tenido una enfermedad del hígado.

Si experimenta ritmo cardíaco anormal durante el tratamiento, deje de tomar MOTILIUM y consulte con su médico

Tenga especial cuidado con MOTILIUM

Antes de tomar MOTILIUM debe comunicar a su médico si:

- Tiene o ha tenido problemas cardíacos incluyendo falla cardiaca, ataque cardíaco previo, angina (dolor de pecho), o trastornos del ritmo cardiaco como un latido del corazón rápido, o lento o irregular.
- Tiene problemas renales. Si usted toma MOTILIUM durante un largo período, el médico puede necesitar ajustar la dosis.

Los comprimidos recubiertos contienen lactosa y pueden no ser adecuados para personas con:

- Intolerancia a la lactosa (incapacidad para digerir la lactosa, que es un azúcar que se encuentra en la leche y los productos lácteos)
- Galactosemia o glucosa galactosa (incapacidad para digerir los carbohidratos y los azúcares que se encuentran en muchos alimentos como almidones, leche y productos lácteos)

Duración de uso

No tome MOTILIUM durante más de 14 días a no ser que sea prescrito por su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando medicación para tratar la acidez estomacal. Estos medicamentos pueden ser tomados si está tomando MOTILIUM pero no deben ser tomados al mismo tiempo. Debe tomar MOTILIUM antes de las comidas y la medicación para la acidez estomacal luego de las mismas.

Siempre informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquier otra medicación, incluyendo las de venta libre.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



No debe tomar MOTILIUM si está en tratamiento con medicamentos que disminuyan el metabolismo de otros medicamentos en el cuerpo y que pueden también afectar el ritmo cardíaco como:

- Ketoconazol, fluconazol, o voriconazol: medicamentos utilizados para el tratamiento de las infecciones producidas por hongos.
- Antibióticos como eritromicina, claritromicina o telitromicina
- Amiodarona, un medicamento para el corazón.

Informe a su médico si está tomando medicamentos que disminuyen la actividad del estómago e intestinos (por ejemplo: anticolinérgicos), ya que interfieren con MOTILIUM

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando medicamentos para tratar infecciones, para problemas del corazón o para VIH/SIDA, los antidepresivos nefazodona, o aprepitant (un medicamento utilizado para reducir las náuseas asociadas con la quimioterapia para el tratamiento del cáncer)

Toma de MOTILIUM con alimentos y bebidas

Se recomienda tomar MOTILIUM antes de las comidas, ya que si se toma después, su absorción se retrasa ligeramente.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. Se desconoce si es segura la utilización de MOTILIUM en mujeres embarazadas. Si está embarazada o piensa que puede estarlo, informe a su médico que decidirá si puede tomar MOTILIUM. Pueden aparecer pequeñas cantidades de MOTILIUM en la leche materna, por lo tanto no se recomienda la toma de MOTILIUM si está amamantando.

Conducción y uso de máquinas


MOTILIUM no afecta a la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de MOTILIUM

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR MOTILIUM

Siga exactamente las instrucciones de administración de MOTILIUM indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Consulte a su médico si no se siente mejor después de 2 semanas de tratamiento.



Andrea Violante
Cd-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414

Se recomienda tomar MOTILIUM antes de las comidas, ya que ³⁹²³ si se toma después, su absorción se retrasa ligeramente.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años y que pesen 35 kilogramos o más

1 ó 2 comprimidos, 3 ó 4 veces al día, de 15 a 30 minutos antes de las comidas y de acostarse. La dosis máxima diaria es de 80 miligramos al día. Tome los comprimidos con algo de agua u otro líquido. No masticar los comprimidos.

Para niños menores de 12 años de edad y con menos de 35 kilogramos de peso, consulte a su médico ya que este medicamento no es el apropiado y existen otras presentaciones para ellos.

Si toma más MOTILIUM del que debería

En caso de sobredosis, puede experimentar agitación, alteración de la conciencia o trance, convulsiones, confusión, somnolencia, movimientos incontrolados tales como movimientos irregulares de los ojos, o alteraciones posturales, como cuello torcido.

Si ha tomado demasiado MOTILIUM, contacte inmediatamente a su médico, farmacéutico, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Información para el médico:

- No hay antídoto específico para domperidona
- En caso de sobredosis realizar un lavado gástrico, dentro de la hora posterior a la ingesta. La administración de carbón activado puede ser útil.
- Se recomienda supervisión médica y terapia de soporte
- Los medicamentos anticolinérgicos y antiparkinsonianos pueden ayudar a contrarrestar los efectos extrapiramidales.

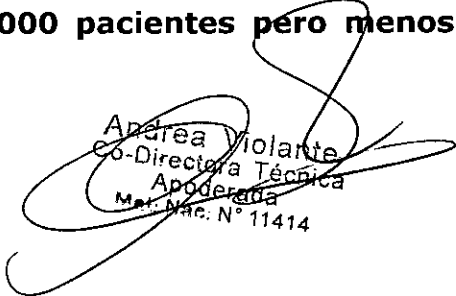
Si olvidó tomar MOTILIUM

Si olvida una dosis, toma la siguiente tan pronto como sea posible. Si es casi la hora de tomar la dosis siguiente, espere y entonces continúe tomando la dosis normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, MOTILIUM puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Raros (ocurren en al menos 1 en 10.000 pacientes pero menos de 1 en 1.000)


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



- Convulsiones

Muy raros (ocurren en menos de 1 de cada 10.000 pacientes): 3 9 2 3

- Movimientos involuntarios de la cara o los brazos y las piernas, temblor excesivo, rigidez muscular excesiva o espasmos musculares.
- Un tipo de reacción que puede ocurrir inmediatamente después de la administración y está caracterizada por erupción de la piel, picor, respiración entrecortada y/o hinchazón de la cara.
- Una reacción grave de hipersensibilidad que puede ocurrir inmediatamente tras la administración que se caracteriza por urticaria, picor, sofoco, desmayo, y dificultad para respirar entre otros posibles síntomas.
- Alteración del ritmo del corazón (latido del corazón rápido o irregular)
- Muerte inesperada debido a una pérdida de la función del corazón en una persona que puede o no tener una enfermedad cardíaca conocida.

Interrumpa el tratamiento con domperidona y contacte a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los efectos adversos descritos anteriormente.

Otros efectos adversos observados con MOTILIUM se listan a continuación:

Poco frecuentes (ocurren en al menos 1 de cada 1000 pacientes pero en menos de 1 en 100 pacientes):

- Depresión
- Ansiedad
- Pérdida o disminución de interés sexual
- Dolor de cabeza
- Somnolencia
- Agitación
- Diarrea
- Erupción
- Picazón
- Aumento de las mamas
- Dolor o sensibilidad en las mamas
- Secreción de leche por las mamas o dificultad para amamantar
- Cese o interrupción de periodos menstruales en las mujeres
- Sensación general de debilidad
- Boca seca
- Sensación de mareo

Poco Frecuentes (ocurren en al menos 1 en 1.000 pacientes pero menos de 1 en 100 pacientes):

- Reacción de hipersensibilidad

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mae. N° 11414

ORIGINAL



3923

- Urticaria
 - Hinchazón mamaria
 - Secreción mamaria inusual
 - Nerviosismo
 - Incapacidad de orinar
 - Cambios en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio
- Efectos adversos en niños

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir más frecuentemente en niños que adultos:

- Movimientos involuntarios de la cara o los brazos y las piernas, temblor excesivo, rigidez muscular excesiva o espasmos musculares.
- Convulsiones
- Sensación de agitación

5. CONSERVACIÓN DE MOTILIUM

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. No conservar a temperatura superior a 30°C.

No utilice MOTILIUM después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja de cartón. La fecha de vencimiento "Vto." es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de MOTILIUM

- El principio activo es domperidona.
- Los demás componentes son: lactosa monohidrato, almidón de maíz sin gluten, celulosa microcristalina (E-460), almidón de papa pregelatinizado, povidona, estearato de magnesio (E-572), laurilsulfato de sodio y aceite de ricino hidrogenado, laurilsulfato de sodio, hipromelosa (E-464)

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimido biconvexo, recubierto, blanco brillante, sin defectos ni rugosidades. Los comprimidos se presentan en blisters y el envase contiene 20 comprimidos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

"Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes"

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Fabricado por: Janssen Cilag Farmaceutica Ltda. Rod. Presidente Dutra, km 154, Sao José dos Campos, SP, Brasil.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptorada
Mat. Mac. N° 11414

Pag. 6 of 7

ORIGINAL



Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA
Director Técnico: Miguel A. Larroca

Fecha de última revisión:

3 9 2 3

A small, stylized handwritten mark or signature on the left side of the page.

A large, stylized handwritten signature of Andrea Violante, written over the typed name and title.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414