



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-21339515-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-21339515-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SIDUS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MOPERIDONA AF / DOMPERIDONA – SIMETICONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, DOMPERIDONA 10 mg – SIMETICONA 100 mg; MOPERIDONA AF / DOMPERIDONA – SIMETICONA, Forma farmacéutica y concentración: GOTAS, DOMPERIDONA 0,5 g – SIMETICONA 10 g; aprobado por Certificado N° 35.691.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SIDUS S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MOPERIDONA AF / DOMPERIDONA – SIMETICONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, DOMPERIDONA 10 mg – SIMETICONA 100 mg; MOPERIDONA AF / DOMPERIDONA – SIMETICONA, Forma farmacéutica y concentración: GOTAS, DOMPERIDONA 0,5 g – SIMETICONA 10 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-31774696-APN-DERM#ANMAT – IF-2024-31774497-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35.691, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-21339515-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.18 17:55:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.18 17:55:21 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 1 de 7

Comprimidos-V01-FEBRERO 2024

MOPERIDONA AF® DOMPERIDONA / SIMETICONA

Comprimidos

Venta Bajo Receta- Industria Argentina

COMPOSICIÓN

MOPERIDONA AF® Comprimidos:

Cada comprimido contiene: **Principio activo:** Domperidona 10 mg. Simeticona 100mg.

Excipientes: Almidón pregelatinizado 95,55 mg, Dióxido de silicio coloidal 15,93 mg Carbonato de magnesio 202,59 mg, Sacarina 2,96 mg, Colorante Azul brillante 0,11 mg, Celulosa microcristalina (AVICEL pH 101) 51,85 mg, Celulosa microcristalina (AVICEL pH 200) 237,04 mg Almidón Glicolato de Sodio 22,22 mg, Esencia de anís 2,07 mg, Estearato de magnesio 1,56 mg, Talco 8,15 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antiflatulento, antiemético, antinauseoso,

CODIGO ATC: A03FA

INDICACIONES

MOPERIDONA AF® Comprimidos: Náuseas, vómitos de cualquier etiología, ya sea central o periférica, que se acompañen de síntomas de flatulencia, en adultos y adolescentes mayores de 12 años y con un peso de 35 Kg o superior.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinamia: **Domperidona:** La domperidona es un antagonista de la dopamina con propiedades antieméticas. Domperidona no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. En usuarios de domperidona, especialmente en adultos, los efectos secundarios extrapiramidales son muy raros, pero la domperidona promueve la liberación de prolactina de la hipófisis. Su efecto antiemético puede deberse a una combinación de efectos periféricos (gastrocinéticos) y antagonismo de los receptores de dopamina en la zona desencadenante de quimiorreceptores, que se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica en el área postrema. Los estudios en animales, junto con las bajas concentraciones encontradas en el cerebro, indican un efecto predominantemente periférico de la domperidona sobre los receptores de dopamina. Los estudios en humanos han demostrado que la domperidona oral aumenta la presión osfágica inferior, mejora la motilidad antroduodenal y acelera el vaciado gástrico. No tiene efecto sobre la secreción gástrica.

De acuerdo con las guías ICH-E14, se realizó un estudio QT completo. Este estudio incluyó un placebo, un comparador activo y un control positivo y se realizó en sujetos sanos con hasta 80 mg por día de 10 o 20 mg administrados 4 veces al día de domperidona.

Este estudio encontró una diferencia máxima de QTc entre domperidona y placebo en la media de LS en el cambio desde el inicio de 3,4 ms para 20 mg de domperidona administrados 4 veces al día en el Día 4.

El IC del 90 % bilateral (de 1,0 a 5,9 ms) no superó los 10 ms. No se observaron efectos QTc clínicamente relevantes en este estudio cuando se administró domperidona en dosis de hasta 80 mg/día (es decir, más del doble de la dosis máxima recomendada).

Sin embargo, dos estudios previos de interacción farmacológica mostraron cierta evidencia de prolongación del intervalo QTc cuando se administró domperidona como monoterapia (10 mg 4 veces al día). La mayor diferencia media pareada en el tiempo de 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.



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 2 de 7

Comprimidos-V01-FEBRERO 2024

Simeticona: Sustancia fisiológicamente inerte, no tiene actividad farmacológica y actúa modificando la tensión superficial de las burbujas de gas provocando su coalescencia y favoreciendo su eliminación.

Farmacocinética: **Domperidona:—Absorción:** La domperidona se absorbe rápidamente después de la administración oral, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 1 hora después de la administración. Los valores de $C_{máx}$ y AUC de domperidona aumentaron proporcionalmente con la dosis en el rango de dosis de 10 mg a 20 mg. Se observó una acumulación de 2 a 3 veces del AUC de domperidona con dosis repetidas de domperidona cuatro veces al día (cada 5 horas) durante 4 días.

La baja biodisponibilidad absoluta de domperidona oral (aproximadamente 15 %) se debe a un extenso metabolismo de primer paso en la pared intestinal y el hígado.

Aunque la biodisponibilidad de domperidona aumenta en sujetos normales cuando se toma después de una comida, los pacientes con problemas gastrointestinales deben tomar domperidona 15-30 minutos antes de una comida. La acidez gástrica reducida altera la absorción de domperidona.

La biodisponibilidad oral disminuye con la administración concomitante previa de cimetidina y bicarbonato de sodio. El tiempo de absorción máxima se retrasa ligeramente y el AUC aumenta un poco cuando el fármaco oral se toma después de una comida.

Distribución: La domperidona oral no parece acumularse 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 se une a proteínas plasmáticas en un 91-93%. Estudios de distribución en animales con el fármaco marcado isotópicamente han mostrado una amplia distribución tisular, pero una baja concentración cerebral. En ratas, atraviesa la placenta en pequeñas cantidades.

Metabolismo o Biotransformación:

La domperidona sufre un rápido y amplio metabolismo hepático por hidroxilación y N-dealquilación. Ensayos *in vitro* con inhibidores diagnósticos han revelado que CYP3A4 es la forma principal del citocromo P-450 implicada en la N-dealquilación de la domperidona, mientras que CYP3A4, CYP1A2 y CYP2E1 intervienen en la hidroxilación aromática de la domperidona.

Eliminación:

La eliminación urinaria y fecal representa el 31 y 66% de la dosis oral, respectivamente. La proporción del fármaco que se elimina inalterada es pequeña (10 % de la excreción fecal y aproximadamente 1% de la excreción urinaria). La semivida plasmática tras una sola dosis oral es de 7-9 horas en sujetos sanos, pero está aumentada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Poblaciones Especiales

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Pugh de 7 a 9, puntuación B de Child-Pugh), el AUC y la $C_{máx}$ 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 la C_{max} y el AUC, pero no varían ni la unión a proteínas ni la semivida terminal.



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 3 de 7

Comprimidos-V01-FEBRERO 2024

No se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave. Domperidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) la semivida de eliminación de domperidona aumentó de 7,4 a 20,8 horas, pero las concentraciones plasmáticas del fármaco fueron menores que en voluntarios sanos. Como se elimina muy poco fármaco inalterado (alrededor del 1%) a través de los riñones, es improbable que se necesite ajustar la dosis de una administración única en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en caso de administración repetida se debe reducir la frecuencia de la administración a una o dos veces al día en función de la gravedad de la insuficiencia, y puede ser necesario reducir la dosis.

Población pediátrica: En la población pediátrica no hay datos farmacocinéticos disponibles.

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 administrado 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). Los márgenes de seguridad en modelos proarrítmicos *in vitro* (corazón perfundido de Langendorff aislado) superaron en 9 a 45 veces las concentraciones plasmáticas libres en seres humanos con una dosis diaria máxima (10 mg administrados 3 veces al día). En modelos *in vivo*, los niveles sin efecto para la prolongación del QTc en perros y la inducción de arritmias en un modelo de conejo sensibilizado para taquicardia ventricular en Torsade de Pointes superaron en más de 22 veces y 435 veces, respectivamente, las concentraciones plasmáticas libres en seres humanos con una dosis máxima diaria (10 mg administrados 3 veces 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 observó teratogenicidad en ratones ni en conejos.

Simeticona: no se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal, eliminándose inalterada por las heces.

POSOLÓGIA/ MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada en adultos (y adolescentes a partir de los 12 años con un peso mayor o igual a 35 Kg) es de 10 mg por vía oral hasta tres veces al día (dosis máxima de 30 mg al día). Es decir 1 comprimido antes o con las comidas principales. Dosis máxima diaria: 3 comprimidos.



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 4 de 7

Comprimidos-V01-FEBRERO 2024

La domperidona debe usarse a la dosis eficaz más baja durante la duración más corta posible. Por lo general, la duración máxima del tratamiento no debe superar una semana.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- No administrar en la estimulación de la motricidad gastrointestinal, en caso de hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación digestiva. Antecedentes de disquinesia tardía inducida por fármacos.
- Prolactinoma.
- Pacientes con insuficiencia renal grave
- En pacientes con insuficiencia hepática-grave.
- Pacientes con problemas en los que la conducción cardíaca está o podría estar alterada y cuando haya una enfermedad cardíaca subyacente, como insuficiencia cardíaca congestiva y cuando se coadministren.
- Administrar con medicamentos que prolongan el intervalo QT o inhibidores potentes de la CY0 3A4.

PRECAUCIONES/ ADVERTENCIAS

La prácticamente ausencia de pasaje de la barrera hematoencefálica de domperidona está confirmada dado los pocos casos informados de efectos indeseables centrales. Estos pueden manifestarse en casos de permeabilidad anormal de la barrera hematoencefálica tales como inmadurez, lesión y/o sobredosis. La domperidona es metabolizada a nivel hepático por lo que deberá ser usada con precaución en la insuficiencia hepática. En la insuficiencia renal, la administración deberá ser reducida entre un 30 y un 50%, en caso de tratamiento prolongado.

Embarazo: Los estudios realizados en animales evidenciaron un efecto teratógeno de la domperidona en una especie. En la clínica, hasta el momento no se detectó efecto de malformación o fetotóxico en particular. No obstante, el seguimiento de los embarazos expuestos a domperidona es insuficiente para excluir todo riesgo. En los recién nacidos de madres tratadas en forma prolongada con altas posologías de domperidona no puede excluirse la eventualidad de un síndrome extrapiramidal vinculado a un efecto antidopaminérgico central. En consecuencia, como medida precautoria es preferible no administrar domperidona durante el embarazo.

En caso de un tratamiento con este medicamento, se preconiza limitar al máximo posible las dosis y la duración de la prescripción durante el embarazo. En caso de tratamiento prolongado y/o de altas dosis y/o cerca del término, se justifica vigilar las funciones neurológicas del recién nacido. Simeticona: aunque no se absorbe a través del tracto gastrointestinal y es fisiológicamente inerte, no puede ser empleada en embarazadas, a menos que el potencial beneficio de la madre supere el riesgo en el feto.

Lactancia: En caso de lactancia o del deseo de amamantar y teniendo en cuenta el paso de domperidona a la leche materna, se desaconseja la administración de este producto. Simeticona: no se excreta por la leche materna.

No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con Disulfiram”.

Advertencias y precauciones especiales:

Domperidona:

Efectos cardiovasculares: Domperidona se ha asociado a prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia post-comercialización, se han observado muy rara vez prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular en Torsade 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.

Domperidona puede estar asociada con un aumento del riesgo de sufrir arritmias ventriculares graves o muertes súbita de origen cardíaco. El riesgo puede ser superior en pacientes mayores de 60 años, que toman una dosis oral diaria mayor a 30 mg y que usan en forma concomitante fármacos que prolongan el intervalo QT o inhibidores de la CYP3A4.

Domperidona debe usarse a la dosis efectiva más baja.

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

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

Interacciones medicamentosas: 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 esta enzima puede dar lugar a un aumento de los niveles en plasma de domperidona.

Está contraindicado el uso concomitante de domperidona con los siguientes medicamentos:

Drogas que prolongan el intervalo QTc:

Ciertos agentes antifúngicos (pentamidina)

Ciertos antibióticos (eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino, espiramicina)

Antiarrítmicos clase 1A (disopiramida, hidroquinidina, quinidina)

Antiarrítmicos clase III (amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilidina, sotalol)

Ciertos antipsicóticos (haloperidol, pimozida, sertindol)

Ciertos antidepresivos (citalopram, escitalopram)

Ciertos agentes antipalúdicos (halofantrina, lumefantrina)

Ciertos medicamentos gastrointestinales (cisaprida, dolasetron, prucaloprida)

Ciertos antihistamínicos (mequitazina, mizolastina)

Ciertos medicamentos utilizados para el cáncer (toremifeno, vandetanib, vincamina)

Otros medicamentos (bepridil, difemanilo, metadona)

Apomorfina, a menos que el beneficio de la administración conjunta con apomorfina supere los riesgos, y solo si las precauciones recomendadas para la administración conjunta se cumplen estrictamente, ver prospecto de apomorfina.

Inhibidores potentes de la CYP3A4 (en relación a sus efectos sobre la prolongación del QT):

Inhibidores de la proteasa, antifúngicos azoles sistémicos, algunos macrólidos (eritromicina, claritromicina y telitromicina)

No se recomienda el uso concomitante de las siguientes sustancias:

Inhibidores moderados del CYP3A4 (diltiazem, verapamilo y algunos macrólidos)

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)

Administración conjunta con levodopa:

Aunque el ajuste de la dosis de levodopa no se considere necesario, se ha observado un aumento (máximo del 30%-40%) de su concentración plasmática cuando se tomaba concomitantemente domperidona con levodopa.



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 6 de 7

Comprimidos-V01-FEBRERO 2024

Cuando se usa de manera concomitante con antiácidos o medicamentos antisecretores, no se deben tomar simultáneamente domperidona, es decir, se deben tomar después de las comidas y no antes de las comidas.

Simeticona: La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. No se han descripto hasta la fecha interacciones para Simeticona.

REACCIONES ADVERSAS

Domperidona:

- Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica (incluido shock anafiláctico)
- Trastornos psiquiátricos: pérdida de libido, ansiedad, agitación, nerviosismo.
- Trastornos del sistema nervioso: mareo, somnolencia, cefaleas, trastornos extrapiramidales. Convulsión, síndrome de piernas inquietas.
- Trastornos oculares: crisis oculógira.
- trastornos gastrointestinales: boca seca, diarrea.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, prurito, urticaria, angioedema.
- Trastornos renales y urinarios: retención urinaria.
- Trastornos del aparato reproductor y de las mamas: galactorrea, dolor de la mama, mastalgia, ginecomastia, amenorrea.
- Trastornos generales: astenia
- Exploraciones complementarias: prueba de función hepática anormal. Prolactina plasmática aumentada.
- Una revisión de las pruebas confirma un pequeño aumento del riesgo de reacciones adversas cardíacas relacionado con el uso de domperidona, incluida la prolongación del intervalo QYc, torsade de pointes, arritmia ventricular grave y muerte súbita de origen cardiaco. Se observó un riesgo mas elevado en pacientes mayores de 60 años, adultos que tomaban dosis orales diarias mayores que 30 mg y los que tomaban simultáneamente los medicamentos que prolongan el intervalo QT o inhibidores de la CYP3A4.

Simeticona: se han informado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

trastornos gastrointestinales: náuseas y estreñimiento.

Trastornos sistema inmunológico: erupción cutánea, picor, edema de la cara o de la lengua, dificultad respiratoria.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a SIDUS S.A., al 0800-888-8240; o contáctese a través de nuestra página web: www.sidus.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también 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



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 7 de 7
Comprimidos-V01-FEBRERO 2024

SOBREDOSIFICACIÓN:

Domperidona: los síntomas de sobredosis con domperidona pueden incluir agitación, estado de conciencia alterado, convulsiones, desorientación, somnolencia y reacciones extrapiramidales.

No existe un antídoto específico de la domperidona. En caso de sobredosis accidental la terapéutica es únicamente sintomática. Las reacciones extrapiramidales pueden ser controladas con la administración de anticolinérgicos, antiparkinsonianos o de antihistamínicos anticolinérgicos.

Simeticona: No se han descrito casos de sobredosis. Aún en el caso de que se ingiera una cantidad muy superior a la indicada, es muy poco probable que se produzcan efectos adversos, debida a la falta de absorción digestiva del fármaco.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 // 9247 // 0800-444-8694
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777. //0800-333-0160

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 35.691

SIDUS S.A.

Lab.: Ruta 8, Km 60, Calle 12 N° 985, Pilar, Pcia. Buenos Aires, Argentina.

Dir. Téc.: Marina Caligiuri, Farmacéutica.

Contacto: www.sidus.com.ar; 0800-888-8240;

Prospecto autorizado por ANMAT, Disposición N°:

Fecha de última revisión: Febrero 2024



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-21339515- SIDUS - Prospectos Comprimidos - Certificado N35.691.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 15:41:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 15:41:50 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 1 de 7

GOTAS-V01-FEBRERO 2024

MOPERIDONA AF® DOMPERIDONA / SIMETICONA

Gotas

Venta Bajo Receta- Industria Argentina

COMPOSICIÓN

MOPERIDONA AF® Gotas:

Cada 100 ml contiene: **Principio activo:** Domperidona 0,5 g. Simeticona 10 g.

Excipientes: Alcohol USP 0,50 ml, Metilparabeno 0,200g, Propilparabeno 0,080 g, Methocel E4 M 1,000 g, Span 60 0,500 g, Dióxido de Silicio (AEROSIL) 0,050 g, Tween 60 0,5000 g, Ciclamato de sodio 1,000 g, Sacarina sódica 0,100 g, Edetato disódico 0,050 g, Esencia de Banana líquida 0,250 g, Sorbitol 70% 10 g, Agua destilada c.s.p 100 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antiflatulento, antiemético, antinauseoso,

CODIGO ATC: A03FA

INDICACIONES

MOPERIDONA AF® Gotas: flatulencias, náuseas y vómitos de diversa etiología.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinamia: Domperidona: La domperidona es un antagonista de la dopamina con propiedades antieméticas. Domperidona no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. En usuarios de domperidona, especialmente en adultos, los efectos secundarios extrapiramidales son muy raros, pero la domperidona promueve la liberación de prolactina de la hipófisis. Su efecto antiemético puede deberse a una combinación de efectos periféricos (gastrocinéticos) y antagonismo de los receptores de dopamina en la zona desencadenante de quimiorreceptores, que se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica en el área postrema. Los estudios en animales, junto con las bajas concentraciones encontradas en el cerebro, indican un efecto predominantemente periférico de la domperidona sobre los receptores de dopamina. Los estudios en humanos han demostrado que la domperidona oral aumenta la presión osfágica inferior, mejora la motilidad antroduodenal y acelera el vaciado gástrico. No tiene efecto sobre la secreción gástrica.

De acuerdo con las guías ICH-E14, se realizó un estudio QT completo. Este estudio incluyó un placebo, un comparador activo y un control positivo y se realizó en sujetos sanos con hasta 80 mg por día de 10 o 20 mg administrados 4 veces al día de domperidona.

Este estudio encontró una diferencia máxima de QTc entre domperidona y placebo en la media de LS en el cambio desde el inicio de 3,4 ms para 20 mg de domperidona administrados 4 veces al día en el Día 4.

El IC del 90 % bilateral (de 1,0 a 5,9 ms) no superó los 10 ms. No se observaron efectos QTc clínicamente relevantes en este estudio cuando se administró domperidona en dosis de hasta 80 mg/día (es decir, más del doble de la dosis máxima recomendada).

Sin embargo, dos estudios previos de interacción farmacológica mostraron cierta evidencia de prolongación del intervalo QTc cuando se administró domperidona como monoterapia (10 mg 4 veces al día). La mayor diferencia media pareada en el tiempo de 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.

Simeticona: Sustancia fisiológicamente inerte, no tiene actividad farmacológica y actúa modificando la tensión superficial de las burbujas de gas provocando su coalescencia y favoreciendo su eliminación.



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 2 de 7
GOTAS-V01-FEBRERO 2024

Farmacocinética: **Domperidona:—Absorción:** La domperidona se absorbe rápidamente después de la administración oral, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 1 hora después de la administración. Los valores de $C_{máx}$ y AUC de domperidona aumentaron proporcionalmente con la dosis en el rango de dosis de 10 mg a 20 mg. Se observó una acumulación de 2 a 3 veces del AUC de domperidona con dosis repetidas de domperidona cuatro veces al día (cada 5 horas) durante 4 días.

La baja biodisponibilidad absoluta de domperidona oral (aproximadamente 15 %) se debe a un extenso metabolismo de primer paso en la pared intestinal y el hígado.

Aunque la biodisponibilidad de domperidona aumenta en sujetos normales cuando se toma después de una comida, los pacientes con problemas gastrointestinales deben tomar domperidona 15-30 minutos antes de una comida. La acidez gástrica reducida altera la absorción de domperidona.

La biodisponibilidad oral disminuye con la administración concomitante previa de cimetidina y bicarbonato de sodio. El tiempo de absorción máxima se retrasa ligeramente y el AUC aumenta un poco cuando el fármaco oral se toma después de una comida.

Distribución: La domperidona oral no parece acumularse 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 se une a proteínas plasmáticas en un 91-93%. Estudios de distribución en animales con el fármaco marcado isotópicamente han mostrado una amplia distribución tisular, pero una baja concentración cerebral. En ratas, atraviesa la placenta en pequeñas cantidades.

Metabolismo o Biotransformación:

La domperidona sufre un rápido y amplio metabolismo hepático por hidroxilación y N-dealquilación. Ensayos *in vitro* con inhibidores diagnósticos han revelado que CYP3A4 es la forma principal del citocromo P-450 implicada en la N-dealquilación de la domperidona, mientras que CYP3A4, CYP1A2 y CYP2E1 intervienen en la hidroxilación aromática de la domperidona.

Eliminación:

La eliminación urinaria y fecal representa el 31 y 66% de la dosis oral, respectivamente. La proporción del fármaco que se elimina inalterada es pequeña (10 % de la excreción fecal y aproximadamente 1% de la excreción urinaria). La semivida plasmática tras una sola dosis oral es de 7-9 horas en sujetos sanos, pero está aumentada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Poblaciones especiales:

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Pugh de 7 a 9, puntuación B de Child-Pugh), el AUC y la $C_{máx}$ 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 la C_{max} y el AUC, pero no varían ni la unión a proteínas ni la semivida terminal. No se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave. Domperidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 3 de 7
GOTAS-V01-FEBRERO 2024

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) la semivida de eliminación de domperidona aumentó de 7,4 a 20,8 horas, pero las concentraciones plasmáticas del fármaco fueron menores que en voluntarios sanos. Como se elimina muy poco fármaco inalterado (alrededor del 1%) a través de los riñones, es improbable que se necesite ajustar la dosis de una administración única en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en caso de administración repetida se debe reducir la frecuencia de la administración a una o dos veces al día en función de la gravedad de la insuficiencia, y puede ser necesario reducir la dosis.

Población pediátrica: En la población pediátrica no hay datos farmacocinéticos disponibles.

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 administrado 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). Los márgenes de seguridad en modelos proarrítmicos *in vitro* (corazón perfundido de Langendorff aislado) superaron en 9 a 45 veces las concentraciones plasmáticas libres en seres humanos con una dosis diaria máxima (10 mg administrados 3 veces al día). En modelos *in vivo*, los niveles sin efecto para la prolongación del QTc en perros y la inducción de arritmias en un modelo de conejo sensibilizado para taquicardia ventricular en Torsade de Pointes superaron en más de 22 veces y 435 veces, respectivamente, las concentraciones plasmáticas libres en seres humanos con una dosis máxima diaria (10 mg administrados 3 veces 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 observó teratogenicidad en ratones ni en conejos.

Simeticona: no se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal, eliminándose inalterada por las heces.

POSOLÓGIA/ MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada en adultos (y adolescentes con un peso mayor o igual a 35 Kg) es de 10 mg hasta tres veces al día (dosis máxima 30 mg al día) para niños es de 0,25 mg/kg de peso corporal hasta tres veces al día por vía oral.

La domperidona debe usarse a la dosis eficaz más baja durante la duración más corta posible. Por lo general, la duración máxima del tratamiento no debe superar una semana.



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 4 de 7

GOTAS-V01-FEBRERO 2024

Adultos: 40 gotas (2 ml), 3 veces por día. Niños mayores de 12 años de edad: 10 gotas (0,5 ml) cada 10 kg de peso, 3 veces por día.

Las dosis indicadas deben administrarse antes de las comidas-Agítese antes de usar.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- No administrar en la estimulación de la motricidad gastrointestinal, en caso de hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación digestiva. Antecedentes de disquinesia tardía inducida por fármacos.
- Prolactinoma.
- Pacientes con insuficiencia renal grave
- En pacientes con insuficiencia hepática-grave.
- Pacientes con problemas en los que la conducción cardíaca está o podría estar alterada y cuando haya una enfermedad cardíaca subyacente, como insuficiencia cardíaca congestiva y cuando se coadministren.
- Administrar con medicamentos que prolongan el intervalo QT o inhibidores potentes de la CY0 3A4.

PRECAUCIONES/ ADVERTENCIAS

La prácticamente ausencia de pasaje de la barrera hematoencefálica de domperidona está confirmada dado los pocos casos informados de efectos indeseables centrales. Estos pueden manifestarse en casos de permeabilidad anormal de la barrera hematoencefálica tales como inmadurez, lesión y/o sobredosis. La domperidona es metabolizada a nivel hepático por lo que deberá ser usada con precaución en la insuficiencia hepática. En la insuficiencia renal, la administración deberá ser reducida entre un 30 y un 50%, en caso de tratamiento prolongado.

Embarazo: Los estudios realizados en animales evidenciaron un efecto teratógeno de la domperidona en una especie. En la clínica, hasta el momento no se detectó efecto de malformación o fetotóxico en particular. No obstante, el seguimiento de los embarazos expuestos a domperidona es insuficiente para excluir todo riesgo. En los recién nacidos de madres tratadas en forma prolongada con altas posologías de domperidona no puede excluirse la eventualidad de un síndrome extrapiramidal vinculado a un efecto antidopaminérgico central. En consecuencia, como medida precautoria es preferible no administrar domperidona durante el embarazo.

En caso de un tratamiento con este medicamento, se preconiza limitar al máximo posible las dosis y la duración de la prescripción durante el embarazo. En caso de tratamiento prolongado y/o de altas dosis y/o cerca del término, se justifica vigilar las funciones neurológicas del recién nacido. Simeticona: aunque no se absorbe a través del tracto gastrointestinal y es fisiológicamente inerte, no puede ser empleada en embarazadas, a menos que el potencial beneficio de la madre supere el riesgo en el feto. **Lactancia:** En caso de lactancia o del deseo de amamantar y teniendo en cuenta el paso de domperidona a la leche materna, se desaconseja la administración de este producto. Simeticona: no se excreta por la leche materna.

No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con Disulfiram".

Advertencias y precauciones especiales:

Domperidona:

Efectos cardiovasculares: Domperidona se ha asociado a prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia post-comercialización, sean observado muy rara vez prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular en Torsade 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.

Domperidona puede estar asociada con un aumento del riesgo de sufrir arritmias ventriculares graves o muerte súbita de origen cardíaco. El riesgo puede ser superior en pacientes mayores de 60 años, que toman una dosis oral diaria mayor a 30 mg y que usan en forma concomitante fármacos que prolongan el intervalo QT o inhibidores de la CYP3A4.

Domperidona debe usarse a la dosis efectiva mas baja.

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

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

Interacciones medicamentosas: 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 esta enzima puede dar lugar a un aumento de los niveles en plasma de domperidona.

Está contraindicado el uso concomitante de domperidona con los siguientes medicamentos:

Drogas que prolongan el intervalo QTc:

Ciertos agentes antifúngicos (pentamidina)

Ciertos antibióticos (eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino, espiramicina)

Antiarrítmicos clase 1A (disopiramida, hidroquinidina, quinidina)

Antiarrítmicos clase III (amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilidina, sotalol)

Ciertos antipsicóticos (haloperidol, pimozida, sertindol)

Ciertos antidepresivos (citalopram, escitalopram)

Ciertos agentes antipalúdicos (halofantrina, lumefantrina)

Ciertos medicamentos gastrointestinales (cisaprida, dolasetron, prucaloprida)

Ciertos antihistamínicos (mequitazina, mizolastina)

Ciertos medicamentos utilizados para el cáncer (toremifeno, vandetanib, vincamina)

Otros medicamentos (bepridil, difemanilo, metadona)

Apomorfina, a menos que el beneficio de la administración conjunta con apomorfina supere los riesgos, y solo si las precauciones recomendadas para la administración conjunta se cumplen estrictamente, ver prospecto de apomorfina.

Inhibidores potentes de la CYP3A4 (en relación a sus efectos sobre la prolongación del QT):

Inhibidores de la proteasa, antifúngicos azoles sistémicos, algunos macrólidos (eritromicina, claritromicina y telitromicina)

No se recomienda el uso concomitante de las siguientes sustancias:

Inhibidores moderados del CYP3A4 (diltiazem, verapamilo y algunos macrólidos)

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)

Administración conjunta con levodopa:

Aunque el ajuste de la dosis de levodopa no se considere necesario, se ha observado un aumento (máximo del 30%-40%) de su concentración plasmática cuando se tomaba concomitantemente domperidona con levodopa.



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 6 de 7

GOTAS-V01-FEBRERO 2024

Cuando se usa de manera concomitante con antiácidos o medicamentos antisecretores, no se debe tomar simultáneamente domperidona, es decir, se deben tomar después de las comidas y no antes de las comidas.

Simeticona: La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. No se han descrito hasta la fecha interacciones para Simeticona.

REACCIONES ADVERSAS:

Domperidona:

- Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica (incluido shock anafiláctico)
- Trastornos psiquiátricos: pérdida de libido, ansiedad, agitación, nerviosismo.
- Trastornos del sistema nervioso: mareo, somnolencia, cefaleas, trastornos extrapiramidales. Convulsión, síndrome de piernas inquietas.
- Trastornos oculares: crisis oculógica.
- trastornos gastrointestinales: boca seca, diarrea.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, prurito, urticaria, angioedema.
- Trastornos renales y urinarios: retención urinaria.
- Trastornos del aparato reproductor y de las mamas: galactorrea, dolor de la mama, mastalgia, ginecomastia, amenorrea.
- Trastornos generales: astenia
- Exploraciones complementarias: prueba de función hepática anormal. Prolactina plasmática aumentada.
- Una revisión de las pruebas confirma un pequeño aumento del riesgo de reacciones adversas cardíacas relacionado con el uso de domperidona, incluida la prolongación del intervalo QYc, torsade de pointes, arritmia ventricular grave y muerte súbita de origen cardíaco. Se observó un riesgo mas elevado en pacientes mayores de 60 años, adultos que tomaban dosis orales diarias mayores que 30 mg y los que tomaban simultáneamente los medicamentos que prolongan el intervalo QT o inhibidores de la CYP3A4.

Simeticona: se han informado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Trastornos gastrointestinales: náuseas y estreñimiento.

Trastornos sistema inmunológico: erupción cutánea, picor, edema de la cara o de la lengua, dificultad respiratoria.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a SIDUS S.A., al 0800-888-8240; o contáctese a través de nuestra página web: www.sidus.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también 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



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Página 7 de 7
GOTAS-V01-FEBRERO 2024

SOBREDOSIFICACIÓN:

Domperidona: los síntomas de sobredosis con domperidona pueden incluir agitación, estado de conciencia alterado, convulsiones, desorientación, somnolencia y reacciones extrapiramidales.

No existe un antídoto específico de la domperidona. En caso de sobredosis accidental la terapéutica es únicamente sintomática. Las reacciones extrapiramidales pueden ser controladas con la administración de anticolinérgicos, antiparkinsonianos o de antihistamínicos anticolinérgicos.

Simeticona: No se han descrito casos de sobredosis. Aún en el caso de que se ingiera una cantidad muy superior a la indicada, es muy poco probable que se produzcan efectos adversos, debida a la falta de absorción digestiva del fármaco.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 // 9247 // 0800-444-8694
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777. //0800-333-0160

PRESENTACIONES: Frasco gotero conteniendo 20 ml.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 35.691

SIDUS S.A.

Lab.: Ruta 8, Km 60, Calle 12 N° 985, Pilar, Pcia. Buenos Aires, Argentina.

Dir. Téc.: Marina Caligiuri, Farmacéutica.

Contacto: www.sidus.com.ar; 0800-888-8240;

Prospecto autorizado por ANMAT, Disposición N°:

Fecha de última revisión: Febrero 2024



ARGOMEDO Andrea Vanina
CUIL 27242850810



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-21339515- SIDUS - Prospectos Gotas - Certificado N35.691.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 15:41:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 15:41:31 -03:00