

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.09.2016 № 973
Реєстраційне посвідчення
№ UA/8976/03/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДОМРИД® SR
(DOMRID® SR)

Склад:

діюча речовина: домперидону малеат (domperidone maleate);

1 таблетка містить домперидону малеату у перерахуванні на домперидон 30 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон, хіноліновий жовтий (E 104), натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, гідроксипропілметилцелюлоза, тальк.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: біло-жовтого кольору двошарові, круглі плоскі таблетки зі скошеними краями та логотипом «К» на жовтому шарі таблетки.

Фармакотерапевтична група. Стимулятори перистальтики. Код АТХ А03F А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Домперидон – антагоніст дофаміну з протиблювальними властивостями. Домперидон незначною мірою проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Застосування домперидону дуже рідко супроводжується екстрапірамідними побічними діями, особливо у дорослих, але домперидон стимулює виділення пролактину з гіпофіза. Його протиблювальна дія, можливо, зумовлена поєднанням периферичної (гастрокінетичної) дії та антагонізму до рецепторів дофаміну у тригерній зоні хеморецепторів, що знаходиться поза гематоенцефалічним бар'єром у задній ділянці (*area postrema*).

Дослідження на тваринах, а також низькі концентрації, що визначались у мозку, вказують на переважно периферичну дію домперидону на рецептори дофаміну.

Дослідження у людини показали, що при застосуванні внутрішньо домперидон підвищує тиск у нижніх відділах стравоходу, покращує антродуоденальну моторику та прискорює звільнення шлунка. Домперидон не впливає на шлункову секрецію.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Домперидон швидко абсорбується при пероральному прийомі натще, максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 60 хвилин. Низька абсолютна біодоступність перорального домперидону (приблизно 15 %) зумовлена екстенсивним метаболізмом першого проходження у стінці кишечника та у печінці. Хоча у здорових людей біодоступність домперидону збільшується при прийомі після їди, хворим зі скаргами на шлунково-кишковий тракт слід приймати домперидон за 15-30 хвилин до їди. Знижена кислотність шлунка зменшує абсорбцію домперидону. При пероральному прийомі препарату після їди максимальна абсорбція дещо уповільнюється, а площа під кривою (AUC) дещо збільшується.

Розподіл.

При пероральному прийомі домперидон не акумулюється і не індукує власний обмін; максимальний рівень у плазмі крові через 90 хвилин (21 нг/мл) після двотижневого перорального

прийому по 30 мг на добу був майже таким самим, як після прийому першої дози (18 нг/мл). Домперидон на 91-93 % зв'язується з білками плазми крові. Дослідження розподілу домперидону, що були проведені на тваринах за допомогою препарату, міченого радіоактивним ізотопом, показали його значний розподіл у тканинах, але низьку концентрацію у мозку. У тварин невеликі кількості препарату проникають крізь плаценту.

Метаболізм.

Домперидон швидко та екстенсивно метаболізується у печінці шляхом гідроксилування та N-деалкілювання.

Виведення.

Виведення із сечею та калом становить відповідно 31 % та 66 % від пероральної дози. Виділення препарату у незмінену вигляді становить невеликий відсоток (10 % з калом та приблизно 1 % – із сечею). Період напіввиведення з плазми крові після прийому разової дози становить 7-9 годин у здорових добровольців, але подовжений у хворих із тяжкою нирковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для полегшення симптомів нудоти та блювання.

Протипоказання.

Домрид® SR протипоказаний:

- хворим зі встановленою підвищеною чутливістю до препарату або до допоміжних речовин;
- хворим із пролактин-секреторною пухлиною гіпофіза (пролактиномою);
- хворим із важкими або помірними порушеннями функції печінки та/або нирок (див. розділ «Особливості застосування»);
- хворим з відомим подовженням інтервалів серцевої провідності, зокрема QTc, хворим зі значними порушеннями балансу електролітів або із фоновими хворобами серця, такими як застійна серцева недостатність (див. розділ «Особливості застосування»);
- хворим з печінковою недостатністю;
- якщо стимуляція рухової функції шлунка може бути небезпечною, наприклад, при шлунково-кишковій кровотечі, механічній непрохідності або перфорації;
- протипоказане одночасне застосування кетоконазолу, еритроміцину або інших сильнодіючих інгібіторів CYP3A4;
- протипоказане одночасне застосування лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, таких як флуконазол, еритроміцин, ітраконазол, пероральний кетоконазол, посаконазол, ритонавір, саквінавір, теллапревір, вориконазол, кларитроміцин, аміодарон, телітроміцин (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антихолінергічні препарати можуть нейтралізувати антидиспептичну дію домперидону. У зв'язку з фармакодинамічною та/або фармакокінетичною взаємодіями підвищується ризик виникнення подовження QT-інтервалу.

Не слід приймати антацидні та антисекреторні препарати одночасно з домперидоном, оскільки вони знижують його біодоступність після прийому внутрішньо (див. розділ «Особливості застосування»).

Домперидон метаболізується переважно шляхом CYP3A4. За даними досліджень *in vitro* та у людини супутнє застосування лікарських засобів, що значним чином пригнічують цей фермент, може призвести до підвищення рівня домперидону у плазмі крові.

При застосуванні домперидону супутньо із потужними інгібіторами CYP3A4, здатними подовжувати інтервал QT, спостерігалися клінічно значущі зміни інтервалу QT. Тому застосування домперидону з певними препаратами протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування нижчезазначених лікарських засобів разом з домперидоном протипоказане.

Усі лікарські засоби, які подовжують інтервал QT:

- антиаритмічні препарати класу IA (наприклад, дизопірамід, хінідин, гідрохінідин);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, дофетилід, дронедазон, ібутилід, соталол);
- деякі нейролептичні препарати (наприклад, галоперидол, пімозид, сертиндол);
- деякі антидепресанти (наприклад, циталопрам, есциталопрам);
- деякі антибіотики (наприклад, левофлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин, спіраміцин);
- деякі протигрибкові препарати (наприклад, пентамідин);
- деякі протималарійні препарати (наприклад, галофрантін, люмефантрін);
- деякі шлунково-кишкові препарати (наприклад, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- деякі антигістамінні препарати (наприклад, мекітазин, мізоластин);
- деякі препарати, що застосовуються при онкологічних захворюваннях (наприклад, тореміфен, вандетаніб, вінкамін);
- деякі інші препарати (наприклад, бепридил, метадон, дифеманіл).

При одночасному пероральному застосуванні кетоконазолу або еритроміцину *in vivo* було підтверджено, що ці препарати значним чином пригнічують пресистемний метаболізм домперидону, опосередкований CYP3A4. При супутньому застосуванні 10 мг домперидону перорально 4 рази на добу та 200 мг кетоконазолу перорально 2 рази на добу в період спостереження було відзначено подовження інтервалу QTc в середньому на 9,8 мсек; окремі значення коливалися від 1,2 до 17,5 мсек. При супутньому застосуванні 10 мг домперидону 4 рази на добу та 500 мг еритроміцину перорально 3 рази на добу інтервал QTc у період спостереження подовжувався в середньому на 9,9 мсек, інтервал окремих значень становив від 1,6 до 14,3 мсек. Рівноважні значення C_{max} і AUC домперидону зростали приблизно втричі у кожному з цих досліджень взаємодії. Внесок підвищених плазмових концентрацій домперидону на спостережуваний ефект на QTc невідомий. У цих дослідженнях у випадку монотерапії домперидоном (10 мг перорально 4 рази на добу) інтервал QTc подовжувався в середньому на 1,6 мсек (дослідження кетоконазолу) та 2,5 мсек (дослідження еритроміцину), в той час як застосування лише кетоконазолу (200 мг 2 рази на добу) або еритроміцину (500 мг 3 рази на добу) призводило до збільшення інтервалу QTc у період спостереження на 3,8 та 4,9 мсек відповідно.

У зв'язку з фармакодинамічною та/або фармакокінетичною взаємодіями підвищується ризик виникнення подовження QT-інтервалу.

Прикладами сильних інгібіторів CYP3A4, з якими не рекомендовано застосовувати Домрид[®] SR:

- азольні протигрибкові препарати, такі як флуконазол*, ітраконазол, кетоконазол* і вориконазол*;
- макролідні антибіотики, такі як кларитроміцин* і еритроміцин*;
- інгібітори протеази;
- інгібітори ВІЛ-протеази, такі як ампренавір, атазанавір, фосампренавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір і саквінавір;
- антагоністи кальцію, такі як дилтіазем і верапаміл;
- аміодарон*;
- амрепітант;
- нефазодон;
- телітроміцин*.

*- пролонгують інтервал QTc.

Одночасне застосування наступних речовин вимагає обережності.

Обережно застосовувати з препаратами, що спричиняють брадикардію і гіпокаліємію, а також із наступними макролідами, що можуть спричинити подовження інтервалу QT: азитроміцин і рокситроміцин (кларитроміцин протипоказано, оскільки це – потужний інгібітор CYP3A4).

Слід з обережністю застосовувати домперидон супутньо з потужними інгібіторами CYP3A4, які не спричиняли подовжень інтервалу QT, такими як індинавір, і за пацієнтами слід пильно наглядати на випадок появи ознак або симптомів небажаних реакцій.

Вищенаведений перелік є репрезентативним, але не є вичерпним.

Домрид® SR можна поєднувати з:

- нейролептиками, дію яких він посилює;
- дофамінергічними агоністами (бромокриптином, L-допою), небажані периферичні дії яких, такі як порушення травлення, нудоту, блювання, він пригнічує без нейтралізації основних властивостей.

Оскільки домперидон чинить прокінетичну дію на шлунок, теоретично це може впливати на всмоктування пероральних препаратів, що застосовуються супутньо, зокрема на лікарські форми пролонгованого вивільнення або кишковорозчинні. Однак у пацієнтів, стан яких вже стабілізувався на тлі застосування дигоксину або парацетамолу, супутнє застосування домперидону не впливало на рівні цих препаратів у крові.

Особливості застосування.

Домрид® SR не рекомендується застосовувати при захитуванні.

Домрид® SR слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку або пацієнтам з наявними захворюваннями серця або із захворюваннями серця в анамнезі.

Серцево-судинні ефекти. Домперидон був пов'язаний з пролонгацією інтервалу QT на ЕКГ. Під час постмаркетингового спостереження спостерігалися дуже рідкісні випадки пролонгації QT та тріпотіння-мерехтіння шлуночків у пацієнтів, які приймали домперидон. Ці повідомлення включали інформацію про пацієнтів з іншими несприятливими чинниками ризику, електролітними порушеннями та супутньою терапією, які можуть бути сприятливими факторами. Подовження інтервалу QT, яке спостерігали у здорових осіб при застосуванні ними домперидону згідно з рекомендованим режимом дозування у звичайних терапевтичних дозах (по 10 або 20 мг 4 рази на день), не мало клінічного значення.

Застереження. Домперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам з легкими порушеннями функції печінки та/або нирок.

Через підвищений ризик шлуночкової аритмії Домрид® SR не рекомендується застосовувати пацієнтам із подовженням інтервалів серцевої провідності, зокрема QTc, пацієнтам зі значними порушеннями балансу електролітів (гіпокаліємією, гіперкаліємією, гіпомагніємією) або брадикардією, або пацієнтам із фоновими хворобами серця, такими як застійна серцева недостатність. Відомо, що порушення балансу електролітів (гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпомагніємія) та брадикардія є станами, що підвищують проаритмогенний ризик.

У випадку появи ознак або симптомів, що можуть бути пов'язані із серцевою аритмією, застосування препарату Домрид® SR потрібно припинити, а пацієнту слід негайно проконсультуватися з лікарем.

Порушення функції нирок. Період напіввиведення домперидону при тяжкому порушенні функції нирок подовжений. При тривалому застосуванні частоту дозування домперидону слід зменшити до одного або двох разів на добу залежно від тяжкості порушення. Також може виникнути потреба у зниженні дози.

Антацидні або антисекреторні препарати не слід приймати одночасно з препаратом Домрид® SR, оскільки вони знижують пероральну біодоступність домперидону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При сумісному застосуванні препарат Домрид® SR слід приймати перед їжею, а антацидні або антисекреторні препарати – після їди.

Застосування з кетоконазолом. У дослідженнях взаємодії з пероральною формою кетоконазолу відзначалось подовження QT-інтервалу. Хоча значення цього дослідження чітко не встановлено, слід обрати альтернативне лікування, якщо показана протигрибкова терапія кетоконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід враховувати наступну інформацію стосовно ризику розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань, зумовлених лікарськими засобами, що містять домперидон:

- Деякі епідеміологічні дослідження показали, що домперидон може асоціюватися з підвищеним ризиком тяжких шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті.
- Ризик серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті може бути вищим у пацієнтів віком від 60 років або при пероральному застосуванні доз препарату більше 30 мг на добу. Тому слід з обережністю застосовувати Домрид® SR пацієнтам літнього віку. Пацієнтам віком від 60 років перед прийомом препарату Домрид® SR слід проконсультуватися з лікарем.

- Домперидон слід призначати дорослим та дітям у найнижчій ефективній дозі.

Співвідношення ризику та користі застосування домперидону залишається сприятливим.

Якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб, оскільки препарат містить лактозу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо постмаркетингового застосування домперидону вагітним жінкам обмежені. Тому Домрид® SR у період вагітності слід призначати лише тоді, коли, на думку лікаря, очікуваний позитивний ефект для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Кількість домперидону, яка може потрапити в організм немовляти через грудне молоко, надзвичайно низька. Максимальна відносна доза для немовлят (%) оцінюється на рівні близько 0,1 % від дози для матері з поправкою на масу тіла. Невідомо, чи він шкодить немовляті, тому матерям, які приймають Домрид® SR, варто утриматися від годування груддю. Після експозиції в результаті проникнення препарату у грудне молоко не можна виключити появу побічних ефектів, зокрема кардіологічних ефектів. Слід проявляти обережність у разі наявності чинників ризику подовження інтервалу QTc у дітей, які перебувають на грудному годуванні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Враховуючи побічні дії з боку нервової системи, пацієнтам необхідно бути уважними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для полегшення симптомів нудоти та блювання.

Дорослі. 1 таблетка 1 раз на добу за 15-30 хвилин до їди.

Тривалість лікування не повинна перевищувати 1 тиждень.

Максимальна добова доза препарату становить 30 мг.

Діти.

Дітям препарат застосовувати в іншій лікарській формі.

Передозування.

Симптоми. Симптомами передозування можуть бути ажитація, порушення свідомості, судоми, сонливість, дезорієнтація та екстрапірамідні реакції, особливо у дітей.

Лікування. Специфічного антидоту домперидону немає, але у випадку значного передозування рекомендовано промивання шлунку протягом 1 години після прийому препарату та застосування активованого вугілля, а також пильний нагляд за пацієнтом та підтримуюча терапія. Антихолінергічні препарати, засоби для лікування хвороби Паркінсона можуть бути ефективними для контролю екстрапірамідних реакцій.

Побічні реакції.

За умови дотримання рекомендацій з дозування та тривалості лікування домперидон зазвичай переноситься добре і небажані явища виникають нечасто.

З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, гіперчутливість.

З боку ендокринної системи: підвищення рівня пролактину.

Психічні розлади: нервозність, роздратованість, збудження, депресія, тривожність, зниження або відсутність лібідо.

З боку нервової системи: екстрапірамідні розлади, безсоння, запаморочення, спрага, судоми, млявість, головний біль, сонливість, акатизія.

З боку серцево-судинної системи: набряк, відчуття серцебиття, порушення частоти та ритму серцевих скорочень, подовження інтервалу QT, серйозні шлункові аритмії, шлуночкові аритмії на зразок «torsade de pointes», раптова серцева смерть.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, короткочасні кишкові спазми, діарея, гастроінтестинальні розлади, включаючи абдомінальний біль, регургітацію, зміну апетиту, нудоту, печію, запор.

З боку органів зору: окулогірні кризи.

З боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: галакторея, збільшення молочних залоз/гінекомастія, чутливість молочних залоз, виділення з молочних залоз, аменорея, набряк молочних залоз, біль у ділянці молочних залоз, порушення лактації, нерегулярний менструальний цикл.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: біль у ногах.

З боку сечовидільної системи: затримка сечі, дизурія, часте сечовипускання.

Загальні розлади: астенія.

Інше: кон'юнктивіт, стоматит.

Зміни лабораторних показників: відхилення від норми показників функціональних тестів печінки, підвищення рівня АЛТ, АСТ і холестерину, підвищення рівня пролактину в крові.

Оскільки гіпофіз знаходиться поза гематоенцефалічним бар'єром, домперидон може спричинити підвищення рівня пролактину. У поодиноких випадках така гіперпролактинемія може призводити до нейроендокринних побічних ефектів, таких як галакторея, гінекомастія та аменорея.

У період постмаркетингового застосування препарату відмінностей у профілі безпеки застосування препарату у дорослих та дітей відзначено не було, за винятком екстрапірамідних розладів та інших явищ, судом і збудження, пов'язаних із центральною нервовою системою, що спостерігалися переважно у дітей.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 1 або по 3 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

Дата останнього перегляду.

15.09.2016 № 973