

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДОМРИД® SR

(DOMRID® SR)

Склад:

діюча речовина: домперидону maleат (domperidone maleate);

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон, хіноліновий жовтий (Е 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 ефектами, 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 показали, що у людини при пероральному застосуванні домперидон підвищує

тиск у нижніх відділах стравоходу, покращує антродуоденальну моторику та прискорює вивільнення 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 в печінці. Хоча у здорових людей біодоступність домперидону збільшується при прийомі після їди, хворим зі скаргами шлунково-кишкового характеру слід приймати домперидон за 15–30 хвилин до їди. Знижена кислотність шлунка зменшує абсорбцію домперидону. Біодоступність при пероральному застосуванні знижується при одночасному прийомі циметидину та натрію бікарбонату. При пероральному прийомі лікарського засобу після їди максимальна абсорбція дещо уповільнюється, а площа під кривою (AUC) дещо підвищується.

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 лікарського засобу, міченого радіоактивним ізотопом, показали його значний розподіл у тканинах, але низьку концентрацію в мозку. У тварин невеликі кількості лікарського засобу проникають крізь плаценту.

Метаболізм.

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

Дослідження метаболізму *in vitro* з діагностичними інгібіторами показали, що CYP3A4 є головною формою цитохрому P450, залученою до N-деалкілювання домперидону, а CYP3A4, CYP1A2 та CYP2E1 беруть участь в ароматичному гідроксилуванні домперидону.

Виведення.

Виведення із сечею та калом становить відповідно 31 % та 66 % від пероральної дози. Виділення лікарського засобу в незміненому 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 продовжується 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 діючої або до допоміжних речовин лікарського засобу;
- хворим із пролактин-секреторною пухлиною гіпофіза (пролактиномою);
- хворим із тяжкими або помірними порушеннями функції печінки (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 із підтвердженою або підозрюваною феохромоцитомою через ризик виникнення епізодів тяжкої гіпертензії;
- якщо стимуляція рухової функції шлунка може бути небезпечною, наприклад, при шлунково-кишковій кровотечі, механічній непрохідності або перфорації;
- при одночасному застосуванні кетоконазолу, еритроміцину або інших сильнодіючих інгібіторів CYP3A4 (незалежно від їхньої здатності подовжувати інтервал QT) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- при одночасному застосуванні лікарських засобів, які подовжують інтервал QT (за винятком апоморфіну), таких як флуконазол, еритроміцин, ітраконазол, пероральний кетоконазол, посаконазол, ритонавір, саквінавір, телапревір, 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 лікарські засоби 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 лікарські засоби одночасно з домперидоном, оскільки вони знижують його біодоступність після перорального застосування (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 в плазмі крові.

При застосуванні домперидону супутньо із потужними інгібіторами CYP3A4, здатними подовжувати інтервал QT, спостерігалися клінічно значущі зміни інтервалу QT. Тому супутнє застосування домперидону з певними лікарськими засобами протипоказане (див. розділ

«Протипоказання»).

Одночасне застосування з леводопою. Хоча корекція дози леводопи не вважається необхідною, спостерігалось підвищення її концентрації в плазмі крові (максимально на 30–40 %) при одночасному застосуванні з домперидоном (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутнє застосування нижчезазначених лікарських засобів разом з домперидоном протипоказане.

Усі лікарські засоби, які подовжують інтервал QT (ризик *torsade de pointes*):

- антиаритмічні лікарські засоби класу IA (наприклад, дизопірамід, хінідин, гідрохінідин);
- антиаритмічні лікарські засоби класу III (наприклад, аміодарон, дофетилід, дронедаарон, ібутилід, соталол);
- деякі нейролептичні лікарські засоби (наприклад, галоперидол, пімозид, сертиндол);
- деякі антидепресанти (наприклад, циталопрам, есциталопрам);
- деякі антибіотики (наприклад, левофлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин, спіраміцин);
- деякі протигрибкові лікарські засоби (наприклад, флуконазол, пентамідин);
- деякі протималярійні лікарські засоби (наприклад, галофантрин, люмефантрин);
- деякі шлунково-кишкові лікарські засоби (наприклад, цизаприд, доласетрон, прукралоприд);
- деякі антигістамінні лікарські засоби (наприклад, мекітазин, мізоластин);
- деякі лікарські засоби, що застосовуються при онкологічних захворюваннях (наприклад, тореміфен, вандетаніб, вінкамін);
- деякі інші лікарські засоби (наприклад, бепридил, метадон, дифеманіл) (див. розділ «Протипоказання»);
- апоморфін, за винятком випадків, коли користь від сумісного застосування перевищує ризики, і лише за умови суворого дотримання рекомендованих заходів щодо сумісного застосування (див. інструкцію для медичного застосування апоморфіну, розділ «Протипоказання»).

В окремих дослідженнях фармакокінетичної / фармакодинамічної взаємодії *in vivo* при одночасному пероральному застосуванні кетоконазолу або еритроміцину у здорових добровольців було підтверджено, що ці лікарські засоби 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. Вплив підвищених плазмових концентрацій домперидону на подовження інтервалу 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.

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

- азольні протигрибкові лікарські засоби, такі як флуконазол*, ітраконазол, кетоконазол*, посаконазол і вориконазол*;
- макролідні антибіотики, такі як кларитроміцин*, еритроміцин* та телітроміцин* (див. розділ «Протипоказання»);
- інгібітори протеази, такі як ампренавір, атазанавір, фосампренавір, індинавір, нелфінавір, телапревір*, ритонавір* і саквінавір*;
- антагоністи кальцію, такі як дилтіазем і верапаміл;
- аміодарон*;
- амрепітант;
- нефазодон.

*Пролонгують інтервал QTc.

Одночасне застосування нижчезазначених речовин вимагає обережності.

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

Слід з обережністю застосовувати домперидон супутньо з потужними інгібіторами CYP3A4, які не спричиняли подовжень інтервалу QT, такими як індинавір. За станом пацієнтів слід пильно наглядати щодо появи ознак або симптомів небажаних реакцій.

Вищенаведений перелік є репрезентативним, але не 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 лікарських засобів, 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 лікарських засобів у крові.

Особливості застосування.

Домрид® SR не рекомендується застосовувати при захитуванні.

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

Серцево-судинні ефекти. Домперидон був пов'язаний із пролонгацією інтервалу QT на ЕКГ. Під час постмаркетингового спостереження повідомлялося про дуже рідкісні випадки пролонгації QT та тріпотіння-мерехтіння шлуночків у пацієнтів, які приймали домперидон. Ці повідомлення включали інформацію про пацієнтів з іншими чинниками ризику, електролітними порушеннями та супутньою терапією, які можуть бути сприяючими факторами (див. розділ «Побічні реакції»).

Подовження інтервалу QT, яке спостерігали у здорових осіб при застосуванні ними домперидону в дозі до 80 мг/добу (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 протипоказано 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 (див. розділ «Протипоказання»). Відомо, що порушення балансу електролітів (гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпомагніємія) та брадикардія є станами, що підвищують проаритмогенний ризик.

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

Пацієнти повинні негайно повідомляти про будь-які симптоми з боку серця.

Порушення функції нирок. Період напіввиведення домперидону при тяжкому порушенні функції нирок (креатинін сироватки крові > 6 мг/100 мл, тобто > 0,6 ммоль/л) подовжений. Також може виникнути потреба у зниженні дози.

Одночасне застосування з леводопою. Хоча корекція дози леводопи не вважається необхідною, спостерігалася підвищення її концентрації у плазмі крові (максимально на 30–40 %) при одночасному застосуванні з домперидоном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Антацидні або антисекреторні лікарські засоби не слід приймати одночасно з лікарським засобом Домрид® SR, оскільки вони знижують пероральну біодоступність домперидону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При сумісному застосуванні лікарський засіб Домрид® SR слід приймати перед їдою, а антацидні або антисекреторні лікарські засоби – після їди.

Застосування з апоморфіном. Домперидон протипоказаний для одночасного застосування з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, включаючи апоморфін, за винятком випадків, коли користь від одночасного застосування з апоморфіном перевищує ризик, і тільки у разі суворого дотримання застережень, які наводяться в інструкції для медичного застосування апоморфіну.

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 серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті (див. розділ «Побічні реакції»).
- Ризик серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті може бути вищим у пацієнтів віком від 60 років або при пероральному застосуванні доз лікарського засобу більше 30 мг на добу та у пацієнтів, які одночасно приймають лікарські засоби, що подовжують інтервал QT, або інгібітори CYP3A4. Тому слід з обережністю застосовувати Домрид® SR пацієнтам літнього віку. Пацієнтам віком від 60 років перед прийомом лікарського засобу Домрид® SR слід проконсультуватися з лікарем.

- Домперидон слід призначати дорослим у найнижчій ефективній дозі.

Співвідношення ризику та користі застосування домперидону залишається сприятливим.

Якщо у вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб, оскільки він містить лактозу.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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.

Годування груддю.

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.

Рішення про припинення годування груддю або відміну терапії домперидоном слід приймати, оцінюючи користь годування груддю для дитини та користь терапії для матері.

Після експозиції в результаті проникнення лікарського засобу в 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.

Після застосування домперидону спостерігалися запаморочення і сонливість (див. розділ «Побічні реакції»). Тому пацієнтам слід рекомендувати утриматися від керування автотранспортом, роботи з іншими механізмами або іншої діяльності, яка потребує концентрації уваги й координації, доки вони не з'ясують, як Домрид® SR впливає на них.

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 лікарського засобу становить 30 мг.

Діти.

Дітям лікарський засіб 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 разі значного передозування слід негайно надати стандартне симптоматичне лікування. Рекомендовано промивання шлунка протягом 1 години після прийому лікарського засобу та застосування активованого вугілля, а також пильний нагляд за пацієнтом та підтримуюча терапія.

Слід проводити ЕКГ-моніторинг з огляду на можливість подовження інтервалу QT. Антихолінергічні лікарські засоби, засоби для лікування хвороби Паркінсона можуть бути ефективними для контролю екстрапірамідних реакцій.

Побічні реакції.

Побічні реакції, визначені за результатами застосування домперидону під час клінічних досліджень, наведені нижче за системами органів та частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); дуже рідко ($<1/10000$). Якщо за даними клінічних досліджень неможливо визначити частоту, вона вказана як невідома.

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

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

З боку ендокринної системи: рідко – підвищення рівня пролактину.

Психічні розлади: нечасто – зниження або відсутність лібідо, нервозність, роздратованість, збудження; дуже рідко – депресія, тривожність.

З боку нервової системи: нечасто – головний біль, сонливість, запаморочення, екстрапірамідні розлади; дуже рідко – безсоння, спрага, млявість, акатизія; частота невідома – судоми, синдром неспокійних ніг (загострення синдрому неспокійних ніг у пацієнтів із хворобою Паркінсона).

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

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

З боку органів зору: частота невідома – окулогірні кризи.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – свербіж, висипання, кропив'янка; частота невідома – ангіоневротичний набряк.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: рідко – збільшення молочних залоз, виділення з молочних залоз, набряк молочних залоз, порушення лактації, нерегулярний менструальний цикл; нечасто – галакторея, біль у ділянці молочних залоз, чутливість молочних залоз; частота невідома – гінекомастія, аменорея.

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

З боку сечовидільної системи: дуже рідко – дизурія, часте сечовипускання; частота невідома – затримка сечі.

Загальні розлади: нечасто – астенія.

Інше: кон'юнктивіт, стоматит.

Зміни лабораторних показників: дуже рідко – підвищення рівня АЛТ, АСТ і холестерину; частота невідома – відхилення від норми показників функціональних тестів печінки,

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 лікарського засобу відмінностей у профілі безпеки застосування лікарського засобу в 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про всі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C 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.

або

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.