

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДОМРИД⁰
(DOMRID[®])

Склад:

діюча речовина: домперидон (domperidone);

1 мл суспензії містить домперидону 1 мг;

допоміжні речовини: сахароза, полісорбат 80, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію карбоксиметилцелюлоза, натрію хлорид, пропіленгліколь, гліцерин, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), Понсо 4R (Е 124), смакова добавка полуниця, вода очищена.

Лікарська форма. Суспензія оральна.

Основні фізико-хімічні властивості: суспензія рожевого кольору з характерним запахом.

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.

Вплив на інтервал QT/QTc та електрофізіологію серця.

Відповідно до міжнародних рекомендацій ICH-E14 було проведене ретельне дослідження інтервалу QT. Це дослідження було подвійним, плацебо контрольованим, із залученням здорових добровольців, які застосовували домперидон у дозі до 80 мг на добу (10 чи 20 мг 4 рази на добу).

У дослідженні було виявлено, що максимальна різниця QTc між групами домперидону (20 мг 4 рази на добу) та плацебо спостерігається на 4-й день терапії та складає 3,4 мс (відхилення від базового показника, визначене методом найменших квадратів). Двобічний 90 % верхній довірчий інтервал (1,0 до 5,9 мс) не перевищував 10 мс.

У цьому дослідженні не спостерігалось жодних клінічно значущих QTc ефектів при застосуванні домперидону в дозі до 80 мг на добу (тобто у дозі, що більше ніж удвічі перевищує максимальну рекомендовану дозу).

Однак два попередні дослідження міжлікарської взаємодії наочно продемонстрували подовження QTc у випадку застосування домперидону як монотерапії (10 мг 4 рази на добу). Найбільша середня різниця щодо QTcF між групами домперидону та плацебо становила 5,4 мс (95 % довірчий інтервал: 1,7 – 12,4) і 7,5 мс (95 % довірчий інтервал: 0,6 – 14,4) відповідно.

Клінічне дослідження у дітей віком до 12 років.

Для оцінки безпеки та ефективності застосування домперидону було проведено проспективне, багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване у паралельних групах клінічне дослідження із залученням 292 осіб віком від 6 місяців до 12 років (середній вік 7 років) із гострим гастроентеритом. Пацієнти 3 рази на добу отримували пероральну регідраційну терапію (ПРТ) разом із суспензією домперидону в дозі 0,25 мг/кг (максимально – до 30 мг домперидону на добу) або із плацебо. Тривалість терапії була до 7 днів. Це дослідження не продемонструвало більшої (порівняно з плацебо) ефективності комбінованої терапії із застосуванням домперидону щодо полегшення симптомів блювання протягом перших 48 годин лікування.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Домперидон швидко абсорбується при пероральному прийомі натще, максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 60 хвилин. Низька абсолютна біодоступність перорального домперидону (приблизно 15 %) зумовлена екстенсивним метаболізмом першого проходження у стінці кишечника та в печінці. Значення C_{max} і площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) домперидону збільшуються пропорційно дозі в діапазоні доз від 10 до 20 мг. При повторних введеннях домперидону протягом 4 днів кратністю 4 рази на добу (кожні 5 годин) спостерігалось 2-3-кратне збільшення AUC домперидону.

Хоча у здорових добровольців 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 попередньому одночасному застосуванні циметидину та бікарбонату натрію пероральна біодоступність домперидону знижується.

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 же, 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 гідроксидування та N-деалкілування.

Дослідження метаболізму *in vitro* з діагностичними інгібіторами виявили, що CYP3A4 є основною формою цитохрому P450, залученою у N-деалкілування домперидону, тоді як CYP3A4, CYP1A2 та CYP2E1 сприяють ароматичному гідроксидуванню домперидону.

Виведення.

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

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки середнього ступеня (7–9 балів за шкалою П'ю, клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) AUC і C_{max} домперидону були у 2,9 і 1,5 раза вищими відповідно, ніж у здорових добровольців. Вільна фракція підвищувалася на 25 %, а кінцевий період напіввиведення подовжувався з 15 до 23 годин. У пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня спостерігалася дещо нижча експозиція, ніж у здорових добровольців (на підставі даних щодо C_{max} і AUC) без змін у показниках зв'язування з білками чи тривалості періоду напіввиведення. Застосування препарату пацієнтам із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня не досліджували. Домперидон протипоказаний пацієнтам із порушеннями функції печінки середнього чи тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції нирок.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²) період напіввиведення домперидону подовжувався з 7,4 до 20,8 години, але плазмова концентрація препарату була нижчою порівняно з особами із нормальною функцією нирок.

Оскільки дуже невелика кількість препарату (приблизно 1 %) виводиться нирками у незміненому вигляді, малоймовірно, що виникне необхідність у корекції дози для одноразового введення у пацієнтів із порушеннями функції нирок. При тривалому застосуванні частоту дозування домперидону слід зменшити до 1–2 разів на добу

залежно від тяжкості порушення. Також може виникнути потреба у зниженні дози препарату.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для полегшення симптомів нудоти та блювання.

Протипоказання.

Домрид® протипоказаний:

- хворим зі встановленою підвищеною чутливістю до домперидону або до допоміжних речовин препарату;
- хворим із пролактин-секреторною пухлиною гіпофіза (пролактиномою);
- хворим із помірними або тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»);
- хворим із 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»);
- якщо стимуляція рухової функції шлунка може бути небезпечною, наприклад при шлунково-кишковій кровотечі, механічній непрохідності або перфорації;
- протипоказане одночасне застосування із потужними інгібіторами СYP3A4 (незалежно від їх здатності подовжувати інтервал QT, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- протипоказане одночасне застосування лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, за виключенням апоморфіну (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не слід приймати антацидні та антисекреторні препарати одночасно з домперидоном, оскільки вони знижують його біодоступність після прийому внутрішньо (див. розділ «Особливості застосування»). При сумісному застосуванні препарат Домрид® слід приймати перед їдою, а антацидні або антисекреторні препарати – після їди.

Сумісне застосування з леводопою.

Хоча коригування дози леводопи не вважається необхідним, спостерігалось збільшення

плазменної концентрації леводопи (максимум на 30 – 40 %) у разі одночасного прийому препарату з домперидоном.

Антихолінергічні препарати можуть нейтралізувати антидиспептичну дію домперидону.

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

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

Супутнє застосування нижченаведених лікарських засобів разом із домперидоном протипоказане.

Усі лікарські засоби, які подовжують інтервал QT (ризик виникнення шлуночкової тахікардії типу «*torsade de pointes*»):

- антиаритмічні препарати класу IA (наприклад, дизопірамід, хінідин, гідрохінідин);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, дофетилід, дронедазон, ібутилід, соталол);
- деякі нейрорепресанти (наприклад, галоперидол, пімозид, сертиндол);
- деякі антидепресанти (наприклад, циталопрам, есциталопрам);
- деякі антибіотики (наприклад, левофлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин, спіраміцин);
- деякі протигрибкові препарати (наприклад, флуконазол, пентамідин);
- деякі протималарійні препарати (зокрема галофрантин, люмефантрин);
- 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);
- апоморфін, якщо лише користь від сумісного застосування перевищує ризики, і лише за умови суворого дотримання рекомендованих заходів щодо сумісного застосування (див. розділ «Протипоказання»). Слід враховувати рекомендації щодо безпеки застосування апоморфіну, які містяться в його інструкції для медичного застосування.

Потужні інгібітори CYP3A4 (незалежно від їх здатності до подовження інтервалу QT), наприклад:

- азольні протигрибкові препарати, такі як флуконазол, позаконазол, ітраконазол,

кетоконазол і вориконазол;

- інгібітори ВІЛ-протеази, такі як нелфінавір, талапревір, ритонавір і саквінавір;
- макролідні антибіотики, такі як кларитроміцин, телітроміцин (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування наступних речовин не рекомендоване.

Одночасне застосування домперидону з препаратами, що належать до інгібіторів СYP3A4 (наприклад, дилтіазем, верапаміл та деякі макроліди) (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування нижчезазначених речовин вимагає обережності.

Обережно слід застосовувати препарат із препаратами, що спричиняють брадикардію і гіпокаліємію, а також із такими макролідами, що можуть спричиняти подовження інтервалу QT: азитроміцин і рокситроміцин (кларитроміцин протипоказано, оскільки це потужний інгібітор СYP3A4).

Вищенаведений перелік є репрезентативним, але не є вичерпним.

Особливості застосування.

Домрид® не рекомендується застосовувати при захитуванні.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку та пацієнтам із наявними захворюваннями серця, в тому числі в анамнезі.

Порушення функції нирок.

Період напіввиведення домперидону при тяжких порушеннях функції нирок подовжений. При тривалому застосуванні частоту дозування домперидону слід зменшити до 1-2 разів на добу залежно від тяжкості порушення. Також може виникнути потреба у зниженні дози.

Серцево-судинні ефекти.

Домперидон був пов'язаний із пролонгацією інтервалу QT на ЕКГ. Під час постмаркетингового спостереження зафіксовано дуже рідкісні випадки пролонгації QT та шлуночкової тахікардії типу «*torsade de pointes*» у пацієнтів, які приймали домперидон. Ці повідомлення включали інформацію про пацієнтів з іншими несприятливими чинниками ризику, електролітними порушеннями та супутньою терапією, які можуть бути сприяючими факторами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Деякі епідеміологічні дослідження показали, що домперидон може асоціюватися з підвищеним ризиком тяжких шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті був зареєстрований у пацієнтів віком від 60 років, у пацієнтів, які приймали препарат у дозі більше 30 мг на добу та при застосуванні домперидону супутньо з препаратами, здатними подовжувати інтервал QT, або інгібіторами СYP3A4.

Домперидон слід приймати у найнижчій ефективній дозі.

Домперидон протипоказаний пацієнтам із подовженням інтервалів серцевої провідності, зокрема QTс, пацієнтам зі значними порушеннями балансу електролітів (гіпокаліємією, гіперкаліємією, гіпомангіємією) або брадикардією, або пацієнтам із фоновими хворобами серця, такими як застійна серцева недостатність через підвищення ризику виникнення шлуночкової аритмії (див. розділ «Протипоказання»). Електролітні порушення (гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпомангіємія) або брадикардія належать до відомих станів, що підвищують проаритмогенний ризик.

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

Пацієнт має бути проінформований щодо необхідності негайного повідомлення про будь-які симптоми з боку серцево-судинної системи.

Сумісне застосування з апоморфіном.

Домперидон протипоказано застосовувати сумісно з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, включаючи апоморфін, за винятком випадків, коли користь від сумісного застосування перевищує ризики, і лише за умови суворого дотримання рекомендованих заходів щодо сумісного застосування. Слід враховувати рекомендації щодо безпеки застосування апоморфіну, які містяться в його інструкції для медичного застосування.

Співвідношення ризику та користі застосування домперидону залишається сприятливим.

При встановленні непереносимості деяких цукрів необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб, оскільки препарат містить сахарозу. Препарат містить барвник Понсо 4R, що може спричинити алергічні реакції. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (можливо, уповільнені).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані щодо постмаркетингового застосування домперидону вагітним жінкам обмежені. Дослідження на щурах виявило репродуктивну токсичність у разі прийому високої, токсичної для матері дози. Потенційний ризик для людини невідомий. Тому Домрид⁰ у період вагітності слід призначати лише тоді, коли, на думку лікаря, очікуваний позитивний ефект для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Грудне вигодовування.

Кількість домперидону, яка може потрапити в організм немовляти з грудним молоком, оцінюється на рівні нижче 0,1 % від дози для матері з поправкою на масу тіла. Після експозиції в результаті проникнення препарату у грудне молоко не можна виключити появу побічних ефектів, зокрема кардіологічних ефектів. Рішення про припинення грудного вигодовування або припинення/утримання від терапії домперидоном має бути прийняте з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини та користі терапії для жінки.

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 і координації, доки вони не встановлять, як домперидон впливає на них.

Спосіб застосування та дози.

Для полегшення симптомів нудоти та блювання препарат Домрид® слід застосовувати у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду.

Дорослі і діти віком від 12 років з масою тіла від 35 кг: по 10 мл суспензії (10 мг) до 3 разів на добу.

Максимальна добова доза – 30 мл суспензії (30 мг).

Рекомендується приймати препарат Домрид® перед вживанням їжі. Всмоктування препарату дещо затримується, якщо його приймати після вживання їжі.

Пацієнти повинні намагатися приймати кожну дозу препарату через рівні проміжки часу. Якщо прийом дози був пропущений, її не слід застосовувати у невизначений час, необхідно далі дотримуватись схеми дозування. Дозу не слід подвоювати, щоб компенсувати пропущену дозу.

Тривалість лікування не повинна перевищувати 1 тиждень.

Порушення функції печінки.

Препарат Домрид® протипоказаний пацієнтам із порушеннями функції печінки середнього (7–9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) або тяжкого (≥ 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) ступеня (див. розділ «Протипоказання»). Корекція дози пацієнтам із порушеннями функції печінки легкого ступеня (5–6 балів за шкалою Чайлда-П'ю) не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції нирок.

Оскільки період напіввиведення домперидону при порушенні функції нирок тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²) подовжений, частоту застосування препарату Домрид® слід зменшити до одного або двох разів на добу залежно від ступеня

тяжкості порушення; може також виникнути необхідність у зниженні дози. Пацієнтів із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня слід регулярно обстежувати (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти.

Ефективність застосування домперидону у дітей віком до 12 років не встановлена (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Ефективність застосування домперидону у дітей віком від 12 років та масою тіла менше 35 кг не встановлена.

Дорослі віком > 60 років.

Пацієнтам віком від 60 років перед прийомом препарату слід проконсультуватися з лікарем.

Діти.

Домрид® слід застосовувати для лікування дітей віком від 12 років і з масою тіла не менше 35 кг у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду.

Передозування.

Повідомлялось про випадки передозування, насамперед у немовлят та дітей.

Симптоми.

Симптомами передозування можуть бути ажитація, порушення свідомості, судоми, дезорієнтація, сонливість та екстрапірамідні розлади.

Лікування.

Специфічного антидоту домперидону немає. У випадку передозування рекомендовано негайно застосовувати стандартне симптоматичне лікування, що включає: промивання шлунка протягом 1 години після прийому препарату, застосування активованого вугілля, а також підтримуючу терапію. Слід проводити пильне спостереження за пацієнтом, включаючи моніторинг ЕКГ, оскільки можливе подовження інтервалу QT. 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, підвищену чутливість.

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, синдром неспокійних ніг*.

З боку органів зору: окулогірні кризи.

З боку серцево-судинної системи: набряк, відчуття серцебиття, шлуночкові аритмії, подовження інтервалу QT, шлуночкові аритмії типу «*torsade de pointes*», раптова серцева смерть (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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.

* загострення синдрому неспокійних ніг у пацієнтів із хворобою Паркінсона.

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.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користі і ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу.

У разі виникнення побічних реакцій та запитань щодо безпеки застосування лікарського

засобу просимо звертатися через форму зворотного зв'язку веб-сайту:
www.kusumpharm.com

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 60 мл або 100 мл у флаконах. Кожен флакон у картонній упаковці разом із мірною ложкою.

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.