

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДОМІДОН® (DOMIDONE)

Склад:

діюча речовина: domperidone;

1 таблетка містить домперидону 10 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль прежелатинізований; повідон; магнію стеарат.

Плівкова оболонка: Serifilm 752 Blanc (гідроксипропілметилцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, поліетиленгліколь (макрогол 40), титану діоксид (E 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, круглі форми з двоопуклою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються у разі функціональних шлунково-кишкових розладів. Стимулятори перистальтики. Код АТХ А03F А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Домперидон – антагоніст дофаміну, що має протиблювальні властивості. Домперидон незначною мірою проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Застосування домперидону дуже рідко супроводжується екстрапірамідними побічними реакціями, 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 визначалися у мозку, вказують на переважно периферичну дію домперидону на рецептори дофаміну.

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

Фармакокінетика.

Домперидон швидко абсорбується при пероральному прийомі натще, максимальна концентрація в плазмі крові досягається приблизно через 30-60 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 прийомі препарату зменшується після попереднього прийому циметидину або натрію бікарбонату. При пероральному прийомі препарату після їди максимальна абсорбція дещо уповільнюється, а площа під кривою (AUC) дещо збільшується.

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.

Домперидон швидко та екстенсивно метаболізується у печінці шляхом гідроксилювання та N-деалкілювання. Дослідження метаболізму *in vitro* з діагностичним інгібітором показали, що CYP3A4 є головною формою цитохрому P450, залученою до N-деалкілювання, а CYP3A4, CYP1A2 та CYP2E1 беруть участь в ароматичному гідроксилюванні домперидону.

Виведення із сечею та калом становить відповідно 31 та 66 % пероральної дози. Виділення препарату 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 подовжений у хворих із тяжкою нирковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для полегшення симптомів нудоти та блювання, що тривають менше 48 годин.

Протипоказання.

Домідон® протипоказаний:

- хворим із встановленою підвищеною чутливістю до діючої або допоміжних речовин;
- хворим з відомою пролонгацією інтервалу QT, що лежить в основі порушень або захворювань з боку серця;
- хворим з печінковою недостатністю;
- хворим із пролактин-секреторною пухлиною гіпофіза (пролактиномою);
- хворим з порушеннями функції печінки та/або нирок.

Не слід застосовувати Домідон®, 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, лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, 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 препарати можуть нейтралізувати антидиспептичну дію Домідону®.

Не слід приймати антацидні та антисекреторні препарати одночасно з Домідоном®, оскільки вони знижують його біодоступність після прийому внутрішньо.

Домперидон метаболізується переважно за допомогою CYP3A4. За даними досліджень *in vitro* та даними досліджень у людей показали, що одночасне застосування препаратів, що значним чином пригнічують цей фермент, може призвести до підвищення рівня домперидону в плазмі крові.

В окремих дослідженнях фармакокінетичної/фармакодинамічної взаємодії *in vivo* при одночасному пероральному застосуванні кетоконазолу або еритроміцину було підтверджено, що у здорових добровольців 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 відмічено подовження інтервалу QTc у 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 у середньому на 9,9 мсек, діапазон 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 плазматичних концентрацій домперидону на спостережувальний ефект на QTc невідомий. У цих дослідженнях у разі монотерапії домперидоном (10 мг перорально 4 рази на добу) інтервал QTc подовжувався у середньому на 1,6 мсек (дослідження кетоконазолу) та 2,5 мсек (дослідження еритроміцину), тоді 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.

Теоретично, оскільки Домідон® чинить прокінетичну дію на шлунок, 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 фоні застосування дигоксину або парацетамолу, супутнє застосування домперидону не впливало на рівні цих препаратів у крові.

Приклади сильних інгібіторів CYP3A4, з якими не рекомендовано застосовувати Домідон®:

- азольні протигрибкові препарати, такі як флуконазол*, ітраконазол, кетоконазол* і вориконазол*;

- макролідні антибіотики, такі як кларитроміцин* і еритроміцин*;
- інгібітори ВІЛ-протеази, такі як ампренавір, атазанавір, фосампренавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір і саквінавір;
- антагоністи кальцію, такі як дилтіазем і верапаміл;
- аміодарон*;
- апретітант;
- нефазодон;
- телітроміцин*.

*продовжують інтервал QTc.

Домідон® може поєднуватися з:

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

Можливі взаємодії з іншими лікарськими засобами

Основний метаболічний шлях домперидону опосередковується CYP3A4. Дані досліджень *in vitro* та у людини свідчать, що супутнє застосування препаратів, які значним чином пригнічують цей фермент, може призвести до зростання рівнів домперидону у плазмі крові. Супутнє застосування домперидону із потужними інгібіторами CYP3A4, здатними викликати подовження інтервалу QT, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

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

Слід з обережністю застосовувати домперидон із препаратами, які подовжують інтервал QT, і за пацієнтами потрібно пильно наглядати на випадок появи ознак чи симптомів небажаних реакцій з боку серцево-судинної системи. До таких препаратів належать, наприклад: антиаритмічні препарати класу IA; антиаритмічні препарати класу III; деякі нейролептичні препарати; деякі антидепресанти; деякі антибіотики; деякі протигрибкові препарати; деякі протималярійні препарати; деякі шлунково-кишкові препарати; деякі препарати, що застосовуються при онкологічних захворюваннях; деякі інші препарати. Вищенаведений перелік є репрезентативним, але не є вичерпним.

Особливості застосування.

Пацієнтам, у яких нудота та блювання тривають більше 48 годин, необхідно звернутися до лікаря. Домідон® не рекомендується при захитуванні.

Явища з боку серця.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку або пацієнтам з наявним захворюванням серця або із захворюванням серця в анамнезі. Деякі епідеміологічні дослідження показали, що домперидон може асоціюватися з підвищеним ризиком тяжких шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті (див. розділ «Побічні реакції»). Ці дослідження свідчать про те, що ризик тяжких шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті може бути вищим у пацієнтів віком понад 60 років або при пероральному застосуванні доз препарату більше 30 мг на добу. Тому слід з обережністю застосовувати Домідон® пацієнтам літнього віку. Пацієнтам віком від 60 років перед прийомом препарату слід проконсультуватися з лікарем.

У разі появи ознак та симптомів, які можуть бути пов'язані з серцевою аритмією, лікування домперидоном слід припинити та звернутися за консультацією до лікаря.

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

Застереження

Препарат Домідон® містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати препарат.

Застосування з кетоконазолом.

У ході досліджень 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»).

Відповідно до керівництва ICH-E14, було проведено дослідження з ретельним вивченням інтервалу QT у здорових осіб. Подовження інтервалу QT, яке спостерігали у дослідженні при застосуванні домперидону, згідно з рекомендованим режимом дозування у звичайних терапевтичних дозах (по 10 або 20 мг 4 рази на день), не має клінічного значення.

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

Домперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам із фактором ризику пролонгації інтервалу QT, включаючи гіпокаліємію, тяжку гіпомагніємію, органічні захворювання серця, одночасний прийом лікарських засобів, які подовжують інтервал QT.

Домперидон необхідно призначати дорослим та дітям у найнижчій ефективній дозі.

Співвідношення ризику та користі домперидону залишається сприятливим.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо постмаркетингового застосування домперидону вагітним жінкам обмежені. Тому Домідон® 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 Домідон®, варто утриматися від годування груддю.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Рекомендовано приймати Домідон® до їди. Якщо прийняти після їди, абсорбція лікарського засобу дещо сповільнюється. Тривалість лікування не повинна перевищувати 1 тиждень.

Для полегшення симптомів нудоти та блювання.

Дорослі і діти віком від 16 років: 1 таблетка (10 мг) 3 рази на добу.

Максимальна добова доза – 3 таблетки (30 мг).

Максимальна тривалість лікування – 48 годин без консультації лікаря.

Діти.

Препарат застосовувати для лікування дітей віком від 16 років.

Домперидон потрібно призначати дітям у найнижчій ефективній дозі.

Передозування.

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

Лікування. Специфічного антидоту домперидону немає, але в разі значного передозування рекомендовано промивання шлунка протягом 1 години після прийому препарату та застосування активованого вугілля, а також пильне спостереження за пацієнтом та підтримуюча терапія. Антихолінергічні препарати, засоби для лікування хвороби Паркінсона або антигістамінні препарати із антихолінергічними властивостями можуть бути ефективними для контролю за екстрапірамідними реакціями.

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 психіки: нервозність, роздратованість, ажитація, депресія, тривожність, зниження або відсутність лібідо.

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

З боку серцево-судинної системи: набряк, відчуття серцебиття, порушення частоти та ритму серцевих скорочень, подовження інтервалу QT, значущі шлуночкові аритмії, раптова серцева смерть.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість в роті, гастроінтестинальні розлади, включаючи абдомінальний біль, регургітація, зміна апетиту, нудота, печія, запор, короткочасні кишкові спазми, діарея.

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, гінекомастія, аменорея, чутливість молочних залоз, 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 пролактину в крові.

Оскільки гіпофіз знаходиться поза гематоенцефалічним бар'єром, домперидон може спричинити підвищення рівня пролактину. 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 з центральною нервовою системою, що спостерігалися переважно у дітей.

Термін придатності. 5 років.

Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 1 або 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.