

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НАУСИЛІУМ (NAUSILIUM)

Склад:

діюча речовина: домперидон;

1 таблетка містить домперидону малеату еквівалентно 10 мг домперидону;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; повідон К-30; целюлоза мікрокристалічна; натрію лаурилсульфат; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються у разі функціональних шлунково-кишкових розладів. Стимулятори перистальтики. Код АТХА03F 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 спорожнення шлунка.

Домперидон не впливає на шлункову секрецію.

Фармакокінетика.

Домперидон швидко абсорбується при пероральному прийомі натще, максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 30-60 хв. 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 хв 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 хв (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% 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, що тривають менше 48 годин.

Протипоказання.

Наусиліум протипоказаний:

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

Не слід застосовувати Наусиліум 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 СYP3A4, 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 Наусиліуму.

Не слід приймати антацидні та антисекреторні препарати одночасно із Наусиліумом, оскільки вони знижують його біодоступність після прийому внутрішньо.

Домперидон метаболізується переважно за допомогою СYP3A4. За даними досліджень *in vitro* одночасне застосування препаратів, що значним чином пригнічують цей фермент, може призвести до підвищення рівня домперидону у плазмі крові.

В окремих дослідженнях фармакокінетичної/фармакодинамічної взаємодії *in vivo* при одночасному пероральному застосуванні кетоконазолу або еритроміцину у здорових добровольців було підтверджено, що ці препарати значним чином пригнічують пресистемний метаболізм домперидону, опосередкований СYP3A4. 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 в 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 плазматичних 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 в період спостереження на 3,8 та 4,9 мсек відповідно.

Теоретично, оскільки Наусиліум 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.

Прикладами сильних інгібіторів СYP3A4, з якими не рекомендовано застосовувати Наусиліум:

- 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*;
- амрепітант;
- нефазодон;
- телітроміцин*.

*продовжують інтервал QTc.

Наусиліум може поєднуватися з:

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

Можливі взаємодії з іншими лікарськими засобами

Основний метаболічний шлях домперидону опосередковується СYP3A4. 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 СYP3A4, здатними викликати подовження інтервалу QT, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Слід з обережністю застосовувати домперидон супутньо із потужними інгібіторами СYP3A4, 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.

Наусиліум не рекомендується при захитуванні.

Явища з боку серця

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

Наусиліум слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку або пацієнтам з наявним захворюванням серця в анамнезі.

Деякі епідеміологічні дослідження показали, що домперидон може асоціюватись з підвищеним ризиком серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті. Ці дослідження свідчать про те, що ризик серйозних 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 Наусиліум у пацієнтів літнього віку. Пацієнтам віком старше 60 років перед прийомом

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

Застосування з кетоконазолом.

У дослідженнях взаємодії з пероральною формою кетоконазолу відзначалося 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»).

Через підвищений ризик шлуночкової аритмії Наусиліум не рекомендується застосовувати у пацієнтів із подовженням інтервалів серцевої провідності, зокрема QTc, у пацієнтів 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 є станами, що підвищують проаритмогенний ризик.

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

Домперидон слід призначати дорослим та дітям у найнижчій ефективній дозі.

Співвідношення ризику та користі домперидону залишається сприятливим.

Застереження

Таблетки Наусиліум містять лактозу, тому препарат не слід застосовувати пацієнтам з непереносимістю галактози, недостатністю лактази та синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

Попередження для пацієнтів хворих на діабет: 1 таблетка містить менше 0,01 обмінних одиниць вуглеводів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо постмаркетингового застосування домперидону у вагітних жінок обмежені. Тому Наусиліум у період вагітності слід призначати лише тоді, коли, на думку лікаря, очікуваний позитивний ефект для матері перевищує потенційний ризик для плода.

У дослідженнях було показано, що домперидон проникає у грудне молоко. 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 Наусиліум, варто утриматися від годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

Рекомендується приймати препарат Наусиліум перед прийомом їжі. Абсорбція препарату дещо затримується, якщо його приймати після їди. Тривалість лікування не повинна перевищувати 1 тиждень.

Для полегшення симптомів нудоти та блювання.

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

Максимальна добова доза – 3 таблетки (30 мг).

Максимальна тривалість лікування – 48 годин без консультації лікаря.

Діти.

Препарат можна застосовувати для лікування дітей віком від 16 років.

Домперидон призначають дітям у найнижчій ефективній дозі.

Передозування.

Симптоми: симптомами передозування можуть бути ажитація, порушення свідомості, судоми, дезорієнтація, сонливість та екстрапірамідні реакції.

Лікування. Специфічного антидоту домперидону немає, але у випадку значного передозування рекомендовано промивання шлунка протягом однієї 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.

Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні препаратів домперидону в клінічній практиці, розподілені за системами органів, частота їх виникнення визначена таким чином 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 ($<1/10000$), включаючи ізольовані дані.

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

З боку ендокринної системи: рідко – підвищення рівня пролактину.

З боку психіки: дуже рідко - нервозність, роздратованість, ажитація, депресія, тривожність, зниження або відсутність лібідо.

З боку нервової системи: дуже рідко – безсоння, запаморочення, спрага, судоми, млявість, головний біль, мігрень, сонливість, акатазія, екстрапірамідні розлади.

З боку серцево-судинної системи: дуже рідко - набряк, відчуття серцебиття, порушення частоти та ритму серцевих скорочень, подовження інтервалу QT (частота невідома); серйозні шлуночкові аритмії, набряк, артеріальна гіпертензія, раптова серцева смерть.

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

З боку органів зору: частота невідома – окулогірні кризи.

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

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

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

З боку сечовидільної системи: дуже рідко - затримка сечі, дизурія, часте та болісне сечовиведення.

Загальні розлади: рідко – астенія.

Інше: кон'юнктивіт, стоматит, судоми литкових м'язів, підвищення потовиділення, озноб.

Зміни лабораторних показників: дуже рідко - підвищення рівня АЛТ, АСТ і холестерину, нечасто – відхилення від норми показників функціональних тестів печінки; рідко – підвищення рівня пролактину у 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 екстра пірамідних розладів та інших явищ, судом і збудження, пов'язаних з центральною нервовою системою, що спостерігалися переважно у дітей.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 1 або 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

Фламінго Фармасьютикалс Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Е-28, Опп. Фаєр Брігейд, М.І.Д.С., Талоджа, Район Райгад, Махараштра, ІН-410 208, Індія.

Заявник.

Фламінго Фармасьютикалс Лтд.

Місцезнаходження заявника.

7/1, Корпорейт Парк, Сіон-Тромбай Роад, Чембур, Мумбаї - 400 071, Індія.