

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx **MOTIDOPERID**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Không dùng thuốc khi đã quá hạn dùng ghi trên nhãn.

1/- **Thành phần công thức thuốc:** Công thức cho 1 viên nén:

Thành phần hoạt chất:

Domperidon

10 mg

dưới dạng domperidon maleat

12,7 mg

Thành phần tá dược:

Tinh bột mì, Lactose, Microcrystallin cellulose 101, Povidon K30, Bột Talc, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxid
vừa đủ 1 viên.

2/- **Dạng bào chế:** Viên nén tròn màu trắng, một mặt có khắc vạch ngang, một mặt trơn, cạnh và thành viên lặn lặn.

3/- **Chỉ định:**

Motidoperid được chỉ định để điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn.

4/- **Cách dùng, liều dùng:**

Motidoperid chỉ nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất để kiểm soát nôn và buồn nôn.

Nên uống Motidoperid trước bữa ăn. Nếu uống sau bữa ăn, thuốc có thể bị chậm hấp thu.

Bệnh nhân nên uống thuốc vào thời gian cố định. Nếu bị quên 1 liều, có thể bỏ qua liều đó và tiếp tục dùng thuốc theo lịch trình như cũ. Không nên tăng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

Thời gian điều trị tối đa không nên vượt quá một tuần.

Người lớn và trẻ vị thành niên (từ 12 tuổi trở lên và cân nặng từ 35 kg trở lên)

Viên 10mg, có thể dùng lên đến 3 lần/ngày, liều tối đa là 30mg/ngày.

Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ em (dưới 12 tuổi) và trẻ vị thành niên cân nặng dưới 35kg

Do cần dùng liều chính xác nên dạng thuốc viên nén không thích hợp cho trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên cân nặng dưới 35kg.

Bệnh nhân suy gan

Motidoperid chống chỉ định với bệnh nhân suy gan trung bình và nặng (xem phần *Chống chỉ định*). Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ.

Bệnh nhân suy thận

Do thời gian bán thải của domperidon bị kéo dài ở bệnh nhân suy thận nặng nên nếu dùng nhắc lại, số lần đưa thuốc của Motidoperid cần giảm xuống còn 1 đến 2 lần/ngày và hiệu chỉnh liều tùy thuộc mức độ suy thận.

5/- **Chống chỉ định:**

Domperidon cần chống chỉ định trong những trường hợp sau:

- Bệnh nhân suy gan trung bình và nặng (xem *Đặc tính dược động học*).

- Bệnh nhân có thời gian dẫn truyền xung động tim kéo dài, đặc biệt là khoảng QT, bệnh nhân có rối loạn điện giải rõ rệt hoặc bệnh nhân đang có bệnh tim mạch như suy tim sung huyết.



- Dùng đồng thời với các thuốc kéo dài khoảng QT (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).
- Dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 (không phụ thuộc tác dụng kéo dài khoảng QT) (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

6/- Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Suy thận

Thời gian bán thải của domperidon bị kéo dài ở bệnh nhân suy thận nặng. Trong trường hợp dùng nhắc lại, tần suất đưa domperidon cần giảm xuống còn 1 đến 2 lần/ngày tùy thuộc mức độ suy thận. Có thể hiệu chỉnh liều nếu cần.

Tác dụng trên tim mạch

Domperidon làm kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Trong quá trình giám sát hậu mại, có rất ít báo cáo về kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh liên quan đến sử dụng domperidon. Các báo cáo này có các yếu tố nguy cơ gây nhiễu như rối loạn điện giải hay các thuốc dùng đồng thời (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy domperidon có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất nghiêm trọng hoặc đột tử do tim mạch (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Nguy cơ này cao hơn đối với bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân dùng liều hàng ngày lớn hơn 30mg và bệnh nhân dùng đồng thời thuốc kéo dài khoảng QT hoặc thuốc ức chế CYP3A4.

Sử dụng domperidon với liều thấp nhất có hiệu quả ở người lớn và trẻ em.

Chống chỉ định domperidon cho những bệnh nhân có thời gian dẫn truyền xung động tim kéo dài, đặc biệt là khoảng QT, bệnh nhân có rối loạn điện giải rõ rệt (hạ kali máu, tăng kali máu, hạ magesi máu), nhịp tim chậm hoặc bệnh nhân đang mắc bệnh tim mạch như suy tim sung huyết do nguy cơ rối loạn nhịp thất (xem phần *Chống chỉ định*). Rối loạn điện giải (hạ kali máu, tăng kali máu, hạ magesi máu) hoặc nhịp tim chậm đã được biết đến là yếu tố làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

Cần ngừng điều trị với domperidon và trao đổi lại với cán bộ y tế nếu có bất kỳ triệu chứng hay dấu hiệu nào liên quan đến rối loạn nhịp tim.

Khuyến bệnh nhân nhanh chóng báo cáo các triệu chứng trên tim mạch.

Cảnh báo tá dược

- Thuốc này chứa tinh bột mì. Tinh bột mì có thể chứa gluten nhưng chỉ với một lượng rất nhỏ, do đó dễ coi là an toàn cho bệnh nhân mắc bệnh coeliac, bệnh nhân dị ứng với tinh bột mì (khác với bệnh coeliac) không nên dùng thuốc này
- Thuốc này có chứa lactose do đó có thể không phù hợp cho bệnh nhân không dung nạp với lactose, không dung nạp với galactose do thiếu men chuyển hóa galactose hay kém hấp thu glucose/galactose.

7/- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ cho con bú

Domperidon bài tiết qua sữa mẹ và trẻ bú mẹ nhận được ít hơn 0,1% liều theo cân nặng của mẹ. Các tác dụng bất lợi, đặc biệt là tác dụng trên tim mạch vẫn có thể xảy ra sau khi trẻ bú sữa mẹ. Cần cân nhắc lợi ích của việc cho trẻ bú sữa mẹ và lợi ích của việc điều trị cho mẹ để quyết định ngừng cho con bú hay ngừng/tránh điều trị bằng domperidon. Cần thận trọng trong trường hợp có yếu tố nguy cơ làm kéo dài khoảng QT ở trẻ bú mẹ.

8/- Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Motidoperid không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9/- Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT do tương tác dược động học hoặc dược lực học.

Chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc sau

Các thuốc làm kéo dài khoảng QT

- Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IA (ví dụ: disopyramid, hydroquinidin, quinidin).
- Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (ví dụ: amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol).
- Một số thuốc chống loạn thần (ví dụ: haloperidol, pimozid, sertindol).
- Một số thuốc chống trầm cảm (ví dụ: citalopram, escitalopram).
- Một số thuốc kháng sinh (ví dụ: erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, spiramycin).
- Một số thuốc chống nấm (ví dụ: pentamidin).
- Một số thuốc điều trị sốt rét (đặc biệt là halofantrin, lumefantrin).
- Một số thuốc dạ dày - ruột (ví dụ: cisaprid, dolasetron, prucaloprid).
- Một số thuốc kháng histamin (ví dụ: mequitazin, mizolastin).
- Một số thuốc điều trị ung thư (ví dụ: toremifen, vandetanib, vincamin).
- Một số thuốc khác (ví dụ: bepridil, diphemanil, methadon) (xem mục *Chống chỉ định*).

Chất ức chế CYP3A4 mạnh (không phụ thuộc tác dụng kéo dài khoảng QT), ví dụ:

- Thuốc ức chế protease.
- Thuốc chống nấm toàn thân nhóm azol.
- Một số thuốc nhóm macrolid (erythromycin, clarithromycin và telithromycin) (xem mục *Chống chỉ định*).

Không khuyến cáo dùng đồng thời với các thuốc sau

Thuốc ức chế CYP3A4 trung bình, ví dụ: diltiazem, verapamil và một số thuốc nhóm macrolid (xem mục *Chống chỉ định*).

Sử dụng thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc sau

Thuốc chậm nhịp tim, thuốc làm giảm kali máu và một số thuốc macrolid sau góp phần làm kéo dài khoảng QT: azithromycin và roxithromycin (chống chỉ định clarithromycin do là thuốc ức chế CYP3A4 mạnh).

Danh sách các chất ở trên là các thuốc đại diện và không đầy đủ.

10/- Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Rối loạn tim mạch

Chưa rõ: loạn nhịp thất, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, đột tử do tim mạch (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Báo cáo phản ứng có hại

Báo cáo phản ứng có hại sau khi thuốc được cấp phép lưu hành rất quan trọng để tiếp tục giám sát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Cán bộ y tế cần báo cáo tất cả phản ứng có hại về Trung tâm Quốc gia hoặc Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

11/- Quá liều và cách xử trí:

Trong trường hợp quá liều, cần thực hiện các biện pháp điều trị triệu chứng ngay lập tức. Nên theo dõi điện tâm đồ do khả năng gây kéo dài khoảng QT.

12/- Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc tăng nhu động.

Mã ATC: A03FA03.

Domperidon là chất đối kháng thụ thể dopamin với đặc tính chống nôn. Domperidon không dễ dàng qua được hàng rào máu não. Ở người sử dụng domperidon, đặc biệt là người lớn, tác dụng phụ ngoại tháp rất hiếm gặp, nhưng domperidon thúc đẩy sự tiết prolactin tại tuyến yên. Tác dụng chống

nôn có thể do sự phối hợp của tác động ngoại biên (tăng vận động dạ dày) và việc kháng thụ thể dopamin tại vùng cảm ứng hóa thụ thể CTZ (chemoreceptor trigger zone) nằm ở ngoài hàng rào máu não ở vùng kiểm soát nôn của hành tủy. Nghiên cứu trên động vật cho thấy nồng độ thấp trong não, chỉ rõ tác dụng của domperidon chủ yếu trên các thụ thể dopamin. Nghiên cứu ở người cho thấy uống domperidon làm gia tăng trương lực ở thực quản dưới, cải thiện vận động vùng hang vị tá tràng và thúc đẩy nhanh quá trình làm rỗng dạ dày. Thuốc không ảnh hưởng lên sự tiết của dạ dày.

Theo hướng dẫn của ICH-E14, một nghiên cứu kỹ lưỡng về khoảng QT đã được thực hiện. Nghiên cứu này là thử nghiệm kiểm chứng khoa học bao gồm thuốc so sánh có hoạt tính và giả dược được thực hiện trên người khỏe mạnh lên đến 80mg domperidon một ngày, (10 hoặc 20mg 4 lần mỗi ngày). Nghiên cứu này cho thấy một sự khác biệt tối đa về sự thay đổi so với ban đầu của khoảng QT giữa domperidon và giả dược tính theo giá trị trung bình bình phương nhỏ nhất là 3,4 mili giây cho mức liều 20mg domperidon 4 lần mỗi ngày tại ngày thứ 4, và khoảng tin cậy 90% hai bên (1,0 đến 5,9 mili giây) đã không vượt quá 10 mili giây. Không có ảnh hưởng lên khoảng QT liên quan về mặt lâm sàng được quan sát thấy trong nghiên cứu này khi mà domperidon được dùng lên đến 80mg/ngày (nghĩa là hơn 2 lần mức liều tối đa được khuyến cáo).

Tuy nhiên, 2 nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc trước đây đã chỉ ra một vài bằng chứng kéo dài khoảng QT khi dùng domperidon đơn trị liệu (10mg 4 lần một ngày). Sự khác biệt trung bình tương ứng lớn nhất về thời gian của khoảng QTcF giữa domperidon và giả dược tương ứng là 5,4 mili giây (khoảng tin cậy 95%: -1,7 đến 12,4) và 7,5 mili giây (khoảng tin cậy 95%: 0,6 đến 14,4).

Nghiên cứu lâm sàng trên trẻ sơ sinh và trẻ em từ 12 tuổi trở xuống

Một tiến cứu đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược, thiết kế song song được tiến hành để đánh giá sự an toàn và hiệu quả của domperidon trên 292 trẻ em từ 6 tháng đến 12 tuổi (tuổi trung bình là 7 tuổi) bị viêm dạ dày ruột cấp tính. Ngoài biện pháp điều trị bù nước qua đường uống (ORT), các bệnh nhân ngẫu nhiên được cho uống hỗn dịch domperidon với liều 0,25mg/kg (đến tối đa 30mg domperidon/ngày), hoặc giả dược, 3 lần mỗi ngày, trong vòng 7 ngày. Nghiên cứu này không đạt được mục tiêu chính, chứng minh được hiệu quả của việc phối hợp hỗn dịch domperidon và ORT so với giả dược và ORT trong việc giảm các đợt nôn trong vòng 48 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

13/- Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Domperidon hấp thu nhanh sau khi uống, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 1 giờ. Giá trị C_{max} và AUC của domperidon tăng lên tỷ lệ với liều trong khoảng liều từ 10mg đến 20mg. Quan sát thấy giá trị AUC của domperidon tích lũy 2 đến 3 lần với liều domperidon được lặp lại 4 lần mỗi ngày (cứ mỗi 5 giờ) trong 4 ngày.

Domperidon đường uống có sinh khả dụng tuyệt đối thấp (khoảng 15%) do chuyển hóa lần đầu lớn qua thành ruột và gan. Mặc dù sinh khả dụng của domperidon có gia tăng ở người khỏe mạnh khi uống sau bữa ăn, bệnh nhân đang có tình trạng khó chịu về đường tiêu hóa nên uống domperidon trước khi ăn 15 - 30 phút. Độ acid trong dạ dày giảm làm giảm sự hấp thu domperidon. Sinh khả dụng đường uống bị giảm nếu trước đó bệnh nhân uống đồng thời cimetidin và natri bicarbonat. Thời gian đạt được độ hấp thu tối đa chậm đi một chút và AUC phần nào có tăng lên khi thuốc được uống sau bữa ăn.

Phân bố

Uống domperidon dường như không gây tích lũy hoặc gia tăng sự chuyển hóa của chính nó; nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 90 phút khi dùng liều 21ng/ml trên bệnh nhân đã sử dụng liều uống 30mg/ ngày trong 2 tuần thì hầu như giống hệt nồng độ đạt được sau khi dùng liều

18ng/ml sau lần uống đầu tiên. Tỷ lệ domperidon gắn kết protein huyết tương là 91 - 93%. Nghiên cứu sự phân bố thuốc bằng cách đánh dấu phóng xạ trên động vật cho thấy thuốc được phân bố rộng rãi trong mô cơ thể nhưng nồng độ thấp trong não. Một lượng nhỏ thuốc đi qua nhau thai ở chuột.

Chuyển hóa

Domperidon trải qua quá trình chuyển hóa nhanh và nhiều tại gan bằng sự hydroxyl hóa và khử N-alkyl. Các thí nghiệm về chuyển hóa trên *in vitro* với các chất ức chế biết trước cho thấy CYP3A4 là một dạng chính của cytochrome P-450 tham gia vào quá trình khử N-alkyl của domperidon, trong khi CYP3A4, CYP1A2 và CYP2E1 tham gia vào sự hydroxyl hóa nhân thơm của domperidon.

Thải trừ

Thải trừ qua nước tiểu và phân lần lượt khoảng 31 và 66% liều uống. Một phần nhỏ thuốc được thải ra ngoài ở dạng nguyên vẹn (10% qua phân và 1% qua nước tiểu). Thời gian bán thải trong huyết tương sau khi uống liều đơn là 7 - 9 giờ ở người khỏe mạnh nhưng kéo dài ở bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (chỉ số Pugh từ 7 đến 9, độ Child-Pugh B), giá trị AUC và C_{max} của domperidon cao hơn ở người khỏe mạnh lần lượt là 2,9 và 1,5 lần.

Tỷ lệ không gắn kết tăng 25% và thời gian bán thải kéo dài 15 đến 23 giờ. Những bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ có mức độ phơi nhiễm thuốc trong cơ thể thấp hơn phần nào so với người khỏe mạnh dựa trên C_{max} và AUC, không có sự thay đổi về sự gắn kết với protein hay thời gian bán thải. Chưa có nghiên cứu trên các bệnh nhân suy gan nặng. Chống chỉ định dùng Motidoperid trên bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng (xem mục *Chống chỉ định*).

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin $< 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) thời gian bán thải của domperidon tăng từ 7,4 đến 20,8 giờ nhưng nồng độ thuốc trong huyết tương thấp hơn ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Bởi vì một lượng rất nhỏ thuốc còn nguyên vẹn (khoảng 1%) được bài tiết qua thận, nên có thể không cần điều chỉnh liều khi uống liều đơn trên bệnh nhân suy thận.

Tuy nhiên, khi dùng liều lặp lại, nên giảm tần suất liều xuống còn 1 đến 2 lần mỗi ngày tùy thuộc vào độ nặng của suy thận và có thể cần giảm liều.

Bệnh nhân nhi

Không có dữ liệu dược động học trên bệnh nhân nhi.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu về điện sinh lý học *in vitro* và *in vivo* cho thấy một nguy cơ điện rộng mức độ vừa của domperidon có thể làm kéo dài khoảng QT trên người. Trong các thử nghiệm *in vitro* trên các tế bào được phân lập lai tạo với gen hERG ở người và trên các tế bào được phân lập của chuột lang, chỉ số phơi nhiễm dao động từ 26 - 47 lần, được dựa trên các giá trị IC_{50} ức chế các dòng qua các kênh ion IK_r khi so sánh với nồng độ tự do trong huyết tương ở người sau khi uống liều tối đa hàng ngày 10mg 3 lần một ngày. Biên độ an toàn cho việc kéo dài thời gian điện thế hoạt động trong các thử nghiệm *in vitro* trên các mô tim được phân lập vượt quá 45 lần nồng độ tự do trong huyết tương ở người tại mức liều tối đa hàng ngày (10mg 3 lần mỗi ngày).

Biên độ an toàn trong các mô hình *in vitro* về loạn nhịp tim nặng (thử nghiệm phân lập mô tim bị ứ dịch Langendorff) vượt quá nồng độ tự do trong huyết tương ở người tại mức liều tối đa hàng ngày (10mg x 3 lần/ngày) từ 9 đến 45 lần. Trong các mô hình *in vivo*, mức độ không gây kéo dài khoảng QT ở chó và tăng loạn nhịp tim trên thỏ thí nghiệm nhạy cảm với xoắn đỉnh vượt quá nồng độ tự do trong huyết tương ở người tại mức liều tối đa hàng ngày (10mg x 3 lần/ngày) lớn hơn tương ứng

22 lần và 435 lần. Trên các chuột lang thí nghiệm đã gây mê sau khi truyền tĩnh mạch chậm, không thấy có ảnh hưởng lên khoảng QT tại tổng nồng độ trong huyết tương là 45,4ng/mL, cao hơn gấp 3 lần tổng nồng độ trong huyết tương trên ở người tại mức liều tối đa hàng ngày (10mg 3 lần mỗi ngày). Sự tương quan của nghiên cứu thứ hai đối với người khi dùng domperidon đường uống là không chắc chắn.

Khi có sự hiện diện của chất ức chế sự chuyển hóa qua CYP3A4, nồng độ tự do trong huyết tương của domperidon có thể tăng lên gấp 3 lần.

Ở mức liều cao, liều gây độc trên cơ thể chuột mẹ (hơn 40 lần liều khuyến cáo dùng trên người), ảnh hưởng gây quái thai đã được quan sát thấy trên chuột cống. Không quan sát thấy độc tính gen trên chuột nhắt và thỏ.

14/- Quy cách đóng gói:

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

15/- Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

16/- Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



TIPHARCO

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TIPHARCO

15 Đốc Binh Kiều, Phường 2, TP. Mỹ Tho, Tỉnh Tiền Giang

ĐT: 0273.3872.972

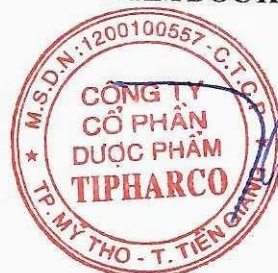
Fax: 0273.3885.040

Ngày 01 tháng 03 năm 2023

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

GIÁM ĐỐC KHỐI SẢN XUẤT

Đông



Đặng Thị Xuân Quyên

