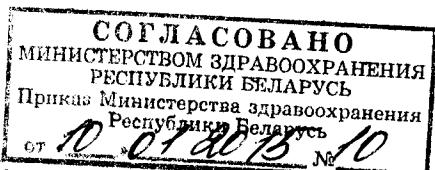


# Министерство здравоохранения Республики Беларусь



## ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства МОТИЛЛИОН ФАРМЛЭНД

Кодекс № 130 от 23.12.2014

**Торговое название:** Мотиллион Фармлэнд

**Международное непатентованное название:** Домперидон (Domperidone)

**Описание:** Таблетки желтого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, с риской на одной стороне.

**Состав:** Каждая таблетка содержит:

Активное вещество: домперидон 10 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, кукурузный крахмал, повидон, тартразин Супра (Е 102), тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

**Форма выпуска:** таблетки.

**Фармакотерапевтическая группа:**

Средства для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Прокинетики.  
Код АТС A03FA03.

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Домперидон - антагонист дофамина, обладающий противорвотными свойствами. Домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Применение домперидона очень редко сопровождается экстрапирамидными побочными эффектами, особенно у взрослых, но домперидон стимулирует выделение пролактина из гипофиза. Противорвотное действие, возможно, обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам дофамина в хеморецепторной триггерной зоне, расположенной за пределами ГЭБ в area postrema. Исследования на животных, а также низкие концентрации домперидона, обнаруженные в головном мозге, свидетельствуют о преимущественно периферическом действии домперидона на дофаминовые рецепторы. При приеме внутрь у людей домперидон повышает давление нижнего сфинктера пищевода, улучшает антродуodenальную моторику и ускоряет опорожнение желудка. Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

#### Фармакокинетика

Домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь натощак, максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается в течение 30-60 мин. Низкая абсолютная биодоступность домперидона при приеме внутрь (примерно 15%) связана с экстенсивным метаболизмом первого прохождения в стенке кишечника и печени.

Несмотря на то, что биодоступность домперидона у здоровых людей увеличивается при приеме после еды, пациентам с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта следует принимать домперидон за 15-30 минут до еды. Снижение кислотности желудочного сока приводит к уменьшению всасывания домперидона. Биодоступность при приеме внутрь снижается при предварительном приеме циметидина и натрия бикарбоната. При приеме препарата после еды для достижения максимальной абсорбции требуется больше времени и площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» (AUC) несколько увеличивается.

При приеме внутрь домперидон не накапливается и не индуцирует собственный метаболизм; максимальная концентрация в плазме крови 21 нг/мл через 90 минут после приема препарата внутрь в дозе 30 мг в сутки была практически такой же, как максимальная концентрация в плазме крови 18 нг/мл после приема первой дозы.

Домперидон связывается с белками плазмы крови на 91-93%. Исследования распределения на животных с применением препарата, меченного радиоактивным изотопом, показали значительное распределение препарата в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества препарата проникали через плаценту у крыс.

Домперидон подвергается быстрому и экстенсивному метаболизму в печени путем гидроксилирования и N-деалкилирования. Исследования метаболизма *in vitro* с применением диагностических ингибиторов показали, что изофермент CYP3A4 является основной формой цитохрома P450, участвующей в N-деалкилировании домперидона, в то время как изоферменты CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участвуют в процессе ароматического гидроксилирования домперидона.

Выведение с мочой и калом составляет 31% и 66% от дозы при приеме внутрь соответственно. Доля препарата, выделяющегося в неизменном виде, является небольшой (10% от количества, выводимого с калом, и приблизительно 1% от количества, выводимого с мочой). Период полувыведения из плазмы крови после однократного приема внутрь составляет 7-9 часов у здоровых людей, но увеличивается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (оценка 7-9 баллов по Пью, класс В по шкале Чайлда-Пью) AUC и  $C_{max}$  домперидона в 2,9 и 1,5 раза выше, чем у здоровых людей, соответственно. Несвязанная фракция повышается на 25% и конечный период полувыведения увеличивается с 15 до 23 часов. У пациентов с легким нарушением функции печени системное воздействие несколько снижено в сравнении с таковым у здоровых людей на основе значений AUC и  $C_{max}$  без изменения связывания с белками или конечного периода полувыведения. Для пациентов с тяжелым нарушением функции печени исследования не проводились (см. раздел «противопоказания»).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (уровень сывороточного креатинина  $>6$  мг/100 мл, т.е.  $>0,6$  ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивается с 7,4 до 20,8 часов, но концентрация препарата в плазме крови ниже, чем у людей с нормальной функцией почек. Малое количество неизмененного препарата (около 1%) выводится почками (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Данные о фармакокинетике у детей отсутствуют.

## Показания к применению

*Взрослые и дети старше 12 лет:* облегчение симптомов тошноты и рвоты.

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к домперидону или любому из составных компонентов препарата;
- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактина);
- желудочно-кишечное кровотечение, механическая непроходимость или перфорация, при которых стимуляция двигательной функции желудка может быть опасна;
- одновременное применение с препаратами, вызывающими удлинение QT-интервала;
- одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 (независимо от их влияния на интервал QT);
- пациенты с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени;
- нарушение проводимости сердца, особенно удлинение QT-интервала, а также значительные нарушения электролитного баланса или наличие заболеваний сердца, например, хроническая сердечная недостаточность.

## Способ применения и дозы

Мотиллион Фармлэнд должен использоваться в минимальной эффективной дозе в течение кратчайшего периода времени, необходимого для контроля тошноты и рвоты.

Рекомендуется принимать внутрь до еды. При приеме после еды абсорбция домперидона замедляется.

Рекомендуется прием препарата в предписанное врачом время. При пропуске дозы, последующую дозу препарата необходимо принять в обычное время. Нельзя удваивать дозу с целью восполнения пропущенной дозы.

Лекарственное средство не следует применять более одной недели.

*Взрослые и дети (12 лет и старше и/или массой тела 35 кг и более):*

Одна таблетка 10 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза 30 мг.

*Дети (младше 12 лет и/или массой тела менее 35 кг):*

В связи с необходимостью точного дозирования таблетки непригодны для использования у детей и подростков с массой тела менее 35 кг.

#### *Нарушение функции печени*

Мотиллиона Фармлэнд противопоказан при умеренном и тяжелом нарушении функции печени (см. раздел «Противопоказания»). Коррекция дозы при легком нарушении функции печени не требуется.

#### *Нарушение функции почек*

Поскольку период полувыведения домперидона увеличивается при тяжелых нарушениях функции почек, при повторном применении частота приема лекарственного средства Мотиллион Фармлэнд должна быть снижена до 1-2 раз в день в зависимости от тяжести нарушений, может также потребоваться уменьшение дозы.

### **Побочные действия**

Нижеуказанные побочные эффекты распределяли по частоте возникновения следующим образом:

очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (частоту нельзя оценить на основе существующих данных).

*Со стороны иммунной системы: неизвестно* - анафилактические реакции (включая анафилактический шок).

*Психические нарушения: нечасто* – снижение либido, тревожность; **неизвестно** - ажитация, нервозность.

*Со стороны нервной системы: нечасто* – сонливость, головная боль; **неизвестно** - экстрапирамидные расстройства, судороги.

*Со стороны органов зрения: нечасто* - окулогирный криз.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы: неизвестно* – желудочковые аритмии, внезапная смерть, удлинение интервала QTc.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто* – сухость во рту; **нечасто** – диарея.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто* – сыпь, зуд; **неизвестно** - ангионевротический отек, крапивница.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто* – галакторея, боль в молочных железах, нагрубание молочных желез; **неизвестно** – гинекомастия, amenорея.

*Прочие: нечасто* – астения.

*Лабораторные и инструментальные данные: неизвестно* – повышение ферментов печени, пролактинемия

В 45 исследованиях, в которых домперидон применялся в более высоких дозах, в течение более длительного срока и по дополнительным показаниям, включающим диабетический гастропарез, частота нежелательных явлений (кроме сухости во рту) была значительно выше. Это было особенно заметно для фармакологически обусловленных эффектов, связанных с повышением пролактина. В дополнение к вышеперечисленным реакциям, также зарегистрированы: акатизия, выделения из молочной железы, увеличение молочных желез, отечность молочных желез, депрессия, реакции гиперчувствительности, нарушения лактации и нарушения менструального цикла.

#### *Дети*

Экстрапирамидные нарушения в основном развивались у новорожденных и младенцев.

У младенцев и детей регистрировались также такие нежелательные эффекты со стороны центральной нервной системы, как судороги и ажитация.

## Передозировка

### Симптомы

Передозировка регистрировалась в основном у младенцев и детей. Симптомы передозировки могут включать ажитацию, измененное сознание, судороги, дезориентацию, сонливость и экстрапирамидные нарушения.

**Лечение:** не существует специфического антидота домперидона. В случае передозировки необходимо незамедлительное проведение стандартной симптоматической терапии. В связи с возможным удлинением QT интервала необходимо проводить мониторирование ЭКГ.

Для устранения экстрапирамидных нарушений возможно применение холиноблокаторов и/или противопаркинсонических средств.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами

### *Повышенный риск удлинения QT-интервала в результате фармакодинамического и/или фармакокинетического взаимодействия.*

Одновременное применение следующих препаратов противопоказано в связи с удлинением QT-интервала:

- Антиаритмические препараты IA класса (например, дизопирамид, гидрохинидин, хинидин);
- Антиаритмические препараты IIIA класса (например, амиодарон, дофетилид, дронедарон, ибutilид, сotalол);
- Некоторые антипсихотические препараты (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);
- Некоторые антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам);
- Некоторые антибиотики (например, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин);
- Некоторые противогрибковые средства (например, пентамидин);
- Некоторые противомалярийные средства (в частности, галофантрин, люмефантрин);
- Некоторые желудочно-кишечные средства (например, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- Некоторые антигистаминные средства (например, меквитазин, мизоластин);
- Некоторые препараты, используемые при раке (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- Некоторые другие лекарства (например, бепридил, дифеманил, метадон) (см. раздел «Противопоказания»).

Мощные ингибиторы CYP3A4 (независимо от их влияния на QT-интервал), например:

- ингибиторы протеазы;
- системные противогрибковые препараты из группы азолов;
- некоторые макролиды (эритромицин, кларитромицин, телитромицин) (см. раздел «Противопоказания»).

### *Одновременное применение следующих препаратов не рекомендуется:*

- умеренные ингибиторы CYP3A4, например, дилтиазем, верапамил и некоторые макролиды (см. раздел «Противопоказания»).

### *Одновременное применение следующих препаратов требует осторожности:*

- препараты, вызывающие брадикардию и/или гипокалиемию;
- некоторые макролиды, способные провоцировать удлинение QT-интервала:
  - азитромицин и рокситромицин (кларитромицин противопоказан, поскольку является сильным ингибитором CYP3A4).

Приведенный выше перечень веществ не является исчерпывающим.

## Беременность и период грудного вскармливания

### Беременность

Данные о применении домперидона у беременных женщин ограничены.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при применении токсичных для матери доз. Мотиллион Фармлэнд следует применять при беременности только в случаях, когда ожидаемая терапевтическая польза для матери превышает риск для плода.

## **Период грудного вскармливания**

Домперидон выделяется с грудным молоком. Ребенок получает с грудным молоком менее 0,1% от дозировки, принятой матерью с поправкой на массу тела. Вероятность развития побочных эффектов, в частности со стороны сердца, не исключается. При неизбежности назначения домперидона должно быть принято решение о прекращении кормления грудью. С учетом преимущества грудного вскармливания следует прекратить терапию домперидоном.

При необходимости назначения домперидона необходимо оценить вероятную пользу терапии для женщины и негативные последствия прекращения грудного вскармливания для ребенка.

Следует проявлять осторожность в случае наличия факторов риска удлинения QTc у детей, находящихся на грудном вскармливании.

## **Меры предосторожности**

### *Нарушение функции почек*

При тяжелых нарушениях функции почек период полувыведения домперидона увеличивается. Частота приема лекарственного средства Мотиллион Фармлэнд при тяжелой почечной недостаточности должна быть снижена до 1-2 раз в день в зависимости от тяжести нарушений, может также потребоваться уменьшение дозы.

### *Сердечно-сосудистые эффекты*

Применение домперидона ассоциировалось с удлинением интервала QT на ЭКГ. Во время постмаркетингового наблюдения зарегистрированы редкие случаи удлинения интервала QT и развития torsades de pointes у пациентов, принимавших домперидон. Эти случаи включали информацию о пациентах с различными факторами риска, электролитными нарушениями и сопутствующей терапией, усиливающей факторы риска.

Эпидемиологические исследования показали повышение риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной сердечной смерти при применении домперидона. Факторами риска были: возраст старше 60 лет, применение суточной дозы более 30 мг, одновременное применение препаратов, вызывающих удлинение QT-интервала или являющихся ингибиторами CYP3A4.

Домперидон должен использоваться у взрослых и детей в минимально эффективной дозе.

Домперидон противопоказан пациентам с замедлением сердечной проводимости в анамнезе, особенно удлинением интервала QTc; у пациентов со значительными электролитными нарушениями (гипокалиемией, гиперкалиемией, гипомагниемией), брадикардией; у пациентов с заболеваниями сердца (например, хронической сердечной недостаточностью) в связи с увеличением риска желудочковой аритмии (см. раздел «Противопоказания»).

Электролитные нарушения (гипокалиемия, гиперкалиемия гипомагниемия) или брадикардия являются факторами риска аритмии.

При возникновении симптомов аритмии необходимо немедленно прекратить прием домперидона и обратиться за консультацией к врачу.

### *Совместное применение с сильными ингибиторами CYP3A4:*

Одновременное применение с кетоконазолом (внутрь), эритромицином или другими сильными ингибиторами CYP3A4, вызывающими удлинение интервала QTc, противопоказано.

### *Вспомогательные вещества*

Таблетки Мотиллион Фармлэнд содержат лактозу.

Не рекомендуется принимать данный препарат пациентам с редкими наследственными заболеваниями: непереносимость лактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы/галактозы.

## **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

Мотиллион Фармлэнд не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортом и работать с движущимися механизмами.

## **Упаковка**

По 10, 20 или 30 таблеток в банке полимерной с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия, уплотнительное средство – вата медицинская.

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной.

Одна банка или 1, или 2, или 3 контурные ячейковые упаковки с листком-вкладышем во вторичной упаковке.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года. Не принимать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту врача.

**Произведено:**

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью

“Фармлэнд”, Республика Беларусь, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124 - 3.

тел/факс +375 17 262-49-94.

