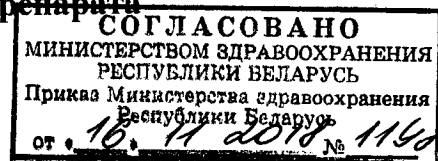


Инструкция КАС №11 от 29.10.2018  
по медицинскому применению препарата  
**МОТИЛИУМ®**



**Торговое название: МОТИЛИУМ®**

**Международное непатентованное название (МНН):** домперидон

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### Состав

Активное вещество (на 1 таблетку): домперидон 10 мг.

Вспомогательные вещества (на 1 таблетку): лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, целлюлоза микрокристаллическая, прежелатинизированный крахмал, повидон К90, магния стеарат, хлопковая семяная оболочка гидрогенизированная, натрия лаурилсульфат.

*Пленочная оболочка:* гипромеллоза 2910 5 мПахс, натрия лаурилсульфат.

### Описание

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой с надписью «JANSSEN» на одной стороне и "М" / 10 на другой.

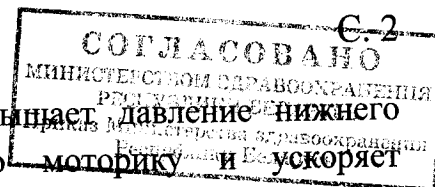
**Фармакотерапевтическая группа:** Средства для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Прокинетики.

**Код АТХ:** А03FA03

### 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 выработку пролактина гипофизом. Его 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 препарата, обнаруженные в головном мозге, свидетельствуют о преимущественно периферическом действии домперидона на дофаминовые рецепторы.



При применении внутрь у людей домперидон повышает давление нижнего сфинктера пищевода, улучшает антродуоденальную моторику и ускоряет опорожнение желудка. Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

В соответствии с руководством ICH-E14 было проведено исследование с детальным изучением  $QT$  с участием здоровых испытуемых. В исследование были включены группы плацебо, активного препарата сравнения и положительного контроля, и использовались рекомендованные и сверхтерапевтические дозы (10 и 20 мг 4 раза в сутки). Удлинение интервала  $QT$ , наблюдаемое в этом исследовании, когда домперидон применялся согласно рекомендуемой схеме, не являлось клинически значимым.

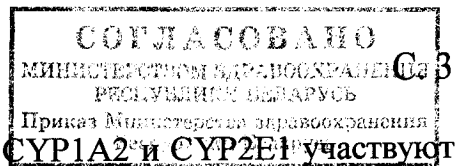
#### *Фармакокинетика*

Домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь натощак, максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается в течение 30-60 минут. 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 препарата после еды, пациентам с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 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 2 недель 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, меченого радиоактивным изотопом, показали значительное распределение препарата в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества препарата проникают 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 гидроксирования 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  $C_{max}$  и AUC 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 неизменного препарата (около 1 %) выводится почками (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Обзор данных подтверждает незначительное повышение риска серьезных нежелательных лекарственных реакций на применение домперидона со стороны сердца, включая удлинение интервала QTc, пируэтные желудочковые тахикардии, серьезные желудочковые нарушения ритма и внезапную сердечную смерть. Повышенный риск наблюдался у пациентов старше 60 лет, у взрослых, принимающих ежедневно внутрь дозы, превышающие 30 мг, и у тех, кто параллельно принимает препараты, удлиняющие интервал QT, или ингибиторы CYP3A4.

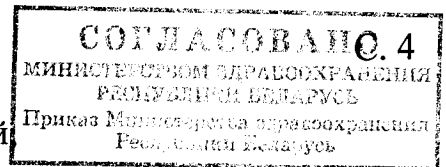
На основании ограниченных фармакокинетических данных, концентрация домперидона в плазме у недоношенных новорожденных детей аналогична таковой у взрослых.

### **Показания к применению**

Облегчение симптомов тошноты и рвоты функционального, органического, инфекционного или пищевого происхождения.

Облегчение симптомов тошноты и рвоты, вызванных:

НЦ РБ  
1081 - 2018



- Лучевой терапией или медикаментозной терапией
- Приемом агонистов допамина (таких как L-допа и бромокриптин) для терапии болезни Паркинсона.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к домперидону или любому из компонентов препарата;
- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- в случаях, когда стимулирование двигательной функции желудка может быть опасным, например, при желудочно-кишечном кровотечении, механической непроходимости или прободении;
- тяжелая и средняя степень нарушений функции печени;
- пациентам с диагностированным удлинением интервалов сердечной проводимости, в частности QT, со значительными нарушениями электролитного баланса или сердечными заболеваниями, такими как застойная сердечная недостаточность;
- одновременное применение других лекарственных средств с известным фактором риска удлинения интервала QT;
- одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4.

### **С осторожностью**

- нарушения функции почек;
- нарушение ритма и проводимости сердца, в том числе удлинение интервала QT, нарушения электролитного баланса, застойная сердечная недостаточность.

### **Способ применения и дозы**

**Для снижения риска развития сердечно-сосудистых явлений домперидон следует применять в минимальной эффективной дозе и максимально короткое время, необходимое для контроля тошноты и рвоты.**

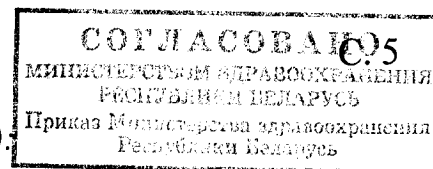
**Рекомендуется применять препарат за 15-30 минут до еды. В случае приема после еды абсорбция может замедлиться.**

**Пациенту следует принимать препарат в назначенное время.**

Если прием препарата пропущен, пропущенную таблетку следует исключить и возобновить назначенный режим приема. Пропущенную дозу препарата не следует удваивать, чтобы компенсировать пропущенный прием.

Длительность приема не должна превышать одну неделю. Если тошнота и рвота продолжаются дольше одной недели, пациенту следует проконсультироваться с врачом.

НД РБ  
1081 - 2018



*Взрослые и дети (старше 12 лет или с весом более 35 кг).*

По 10 мг не более 3 раз в день.

Максимальная суточная доза 30 мг.

*Дети до 12 лет, а также дети и взрослые с весом менее 35 кг:*

Лекарственная форма в виде таблеток неприемлема для применения у детей с весом до 35 кг, так как необходимо рассчитывать дозу препарата.

У детей передозировка может вызвать нарушения со стороны нервной системы (см. «Передозировка»).

*Взрослые старше 60 лет:*

Необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем начать применение препарата МОТИЛИУМ®.

*Нарушения функции печени*

Домперидон противопоказан при тяжелой и средней степени тяжести нарушениях функции печени.

Не требуется корректировка режима дозирования при легкой степени нарушений функции печени.

*Нарушения функции почек*

Поскольку период полувыведения домперидона удлиняется при тяжелых нарушениях функции почек, при повторном применении частоту приема необходимо снизить до 1-2 раз в день в зависимости от тяжести нарушений, а также может потребоваться снижение дозы. Необходимо проводить регулярное обследование пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

### **Нежелательные реакции**

#### По данным клинических исследований

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у  $\geq 1\%$  пациентов, принимавших МОТИЛИУМ®:

*Нарушения психики:* депрессия, тревога, снижение либидо/потеря либидо.

*Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль, сонливость, акатизия.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, сухость в полости рта.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь, зуд.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* увеличение молочной железы/гинекомастия, болезненность молочной железы, галакторея, аменорея, боль в молочной железе, нерегулярные менструации, нарушение лактации.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* астения.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у  $< 1\%$  пациентов, принимавших МОТИЛИУМ®:

*Нарушения со стороны иммунной системы:* гиперчувствительно.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* крапивница.  
*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* выделения из молочной железы, отек молочной железы.

По данным спонтанных сообщений о нежелательных реакциях

Нижеперечисленные нежелательные реакции классифицировали следующим образом: *очень частые* ( $\geq 10\%$ ), *частые* ( $\geq 1\%$ , но  $< 10\%$ ), *нечастые* ( $\geq 0,1\%$ , но  $< 1\%$ ), *редкие* ( $\geq 0,01\%$ , но  $< 0,1\%$ ), *очень редкие* ( $< 0,01\%$ ), *частота неизвестна*.

*Нарушения со стороны иммунной системы.* Очень редкие: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

*Психические нарушения.* Очень редкие: агитация\*, нервозность.

*Нарушения со стороны нервной системы.* Очень редкие: головокружение, экстрапирамидные расстройства\*, судороги\*.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.* Очень редкие: внезапная сердечная смерть\*\*, серьезные желудочковые аритмии.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.* Очень редкие: ангионевротический отек, крапивница.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.* Очень редкие: задержка мочи.

*Лабораторные и инструментальные данные.* Очень редкие: отклонения лабораторных показателей функции печени, повышение уровня пролактина крови.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы.* Редкие: гинекомастия, аменорея.

\* Опыт пострегистрационного применения не выявил различий в профиле безопасности у взрослых и детей. Исключение составили экстрапирамидные явления, наблюдавшиеся преимущественно у новорожденных и детей раннего возраста (до года), и другие нарушения со стороны центральной нервной системы – судороги и агитация, которые встречались, в основном, у младенцев и детей.

\*\* На основе данных эпидемиологических исследований.

### **Передозировка**

Передозировка встречается в основном у младенцев и детей. Симптомы передозировки могут включать в себя агитацию, измененное сознание, судороги, дезориентацию, сонливость и экстрапирамидные реакции.

Специфического антидота для домперидона не существует, но в случае выраженной передозировки может помочь промывание желудка в течение одного часа с момента приема препарата, а также применение активированного угля. Рекомендуются тщательное медицинское наблюдение, мониторинг ЭКГ, вследствие

возможного удлинения интервала QT, и симптоматическая терапия. Для контроля экстрапирамидных реакций эффективными могут оказаться антихолинергические или противопаркинсонические препараты.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Главную роль в метаболизме домперидона играет изофермент CYP3A4. Результаты исследований *in vitro* и клинический опыт показывают, что одновременное применение препаратов, которые значительно ингибируют этот изофермент, может вызывать повышение концентраций домперидона в плазме (см. *Противопоказания*).

Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении домперидона со следующими лекарственными средствами, а также необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет возникновения признаков или симптомов нежелательных реакций (см. *Нежелательные реакции*):

#### **Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT:**

- антиаритмическими класса IA (дизопирамид, гидрохинидин, хинидин);
- антиаритмическими класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- некоторыми нейролептиками (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);
- некоторыми антидепрессантами (например, циталопрам, эсциталопрам);
- некоторыми антибиотиками (например, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин);
- некоторыми противогрибковыми (например, пентамидин);
- некоторыми противомаларийными (в частности, галофантрин, люмефантрин);
- некоторыми желудочно-кишечными препаратами (например, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- некоторыми препаратами, применяемыми для лечения рака (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- некоторыми другими препаратами (например, бепридил, дифеманил, метадон);

#### **сильные ингибиторы CYP3A4 (независимо от их способности удлинять интервал QT):**

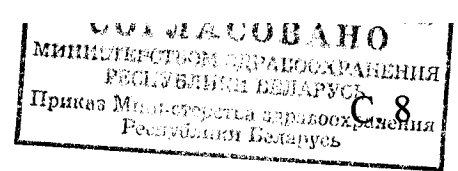
- ингибиторами протеазы;
- азольными противогрибковыми препаратами системного действия;
- некоторыми макролидами (эритромицин, кларитромицин, телитромицин).

Представленный перечень является репрезентативным, но не исчерпывающим.

Сочетанное применение антихолинергических лекарственных средств может препятствовать развитию антидиспептических эффектов домперидона.

Теоретически, поскольку Мотилиум® обладает гастрокинетическим действием, он мог бы влиять на абсорбцию одновременно применяющихся пероральных препаратов, в частности, препаратов с пролонгированным высвобождением активного вещества, или препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

НД РБ  
1081 - 2018



Однако применение домперидона у пациентов на фоне приема парацетамола или дигоксина не влияло на уровень этих препаратов в крови.

МОТИЛИУМ® можно принимать одновременно с:

- нейролептиками, действие которых он не усиливает;
- агонистами дофаминергических рецепторов (бромкриптин, леводопа), нежелательные периферические эффекты которых, такие как нарушения пищеварения, тошнота и рвота, он подавляет, не влияя при этом на их основные свойства.

### **Предостережения и особые указания**

При сочетанном применении препарата МОТИЛИУМ® с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после, а не до еды, т.е. их не следует принимать одновременно с препаратом МОТИЛИУМ®, т.к. они снижают пероральную биодоступность домперидона.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, МОТИЛИУМ® содержат лактозу и не рекомендованы для приема пациентами с непереносимостью лактозы, галактоземией или мальабсорбцией глюкозы/галактозы.

#### *Нарушения функции почек*

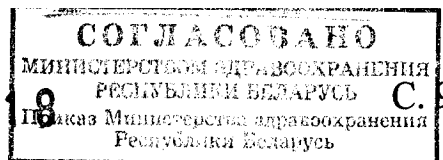
Период полувыведения домперидона удлиняется при тяжелых нарушениях функции почек. При повторном применении частоту приема необходимо снизить до 1-2 раз в сутки в зависимости от тяжести нарушений. Может потребоваться снижение дозы.

#### *Влияние на сердечно-сосудистую систему*

Применение домперидона связано с удлинением интервала *QT* на ЭКГ. В ходе проведения постмаркетингового наблюдения были получены очень редкие сообщения о случаях удлинения интервала *QT*, *Torsades de pointes*, у пациентов принимающих домперидон. Эти случаи включали пациентов со смешанными факторами риска, нарушениями электролитного баланса и сопутствующей терапией, которые возможно были способствующими факторами.

Эпидемиологические исследования показали, что применение домперидона связано с повышенным риском развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Более высокий риск наблюдался у пациентов старше 60 лет или у пациентов, принимавших препарат перорально в дозах, превышающих 30 мг в сутки, одновременно принимавших другие лекарственные средства, с известным фактором риска удлинения интервала *QT*, или сильные ингибиторы СYP3A4. Поэтому у пожилых пациентов МОТИЛИУМ® следует применять с осторожностью. Домперидон следует принимать в минимальной эффективной дозе у взрослых и детей.





Домперидон противопоказан пациентам с диагностированным удлинением интервалов сердечной проводимости, в частности *QT*, со значительными нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия), или брадикардией, у пациентов с сердечными заболеваниями, такими как застойная сердечная недостаточность, вследствие повышенного риска развития желудочковой аритмии. Нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия), брадикардия, являются факторами, повышающими проаритмический риск.

Лечение домперидоном необходимо прекратить, если у пациента наблюдаются признаки или симптомы, которые могут ассоциироваться с сердечной аритмией.

Пациенту следует проконсультироваться с врачом.

Пациенту необходимо незамедлительно сообщать врачу о развитии любых сердечных симптомов.

Если лекарственное средство пришло в негодность, или истек срок годности – не выбрасывайте его в сточные воды и на улицу! Поместите лекарственное средство в пакет и положите в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду!

### **Беременность и лактация**

#### *Применение во время беременности*

Данных о применении домперидона во время беременности недостаточно. К настоящему времени потенциальный риск токсического действия домперидона на репродуктивную функцию при применении у людей неизвестен. Поэтому, МОТИЛИУМ® следует назначать при беременности только в тех случаях, когда его применение оправдано ожидаемой терапевтической пользой.

#### *Применение во время лактации*

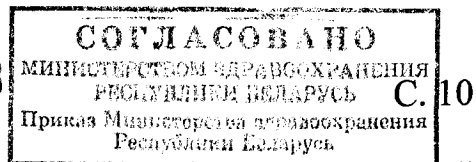
Домперидон экскретируется с грудным молоком, менее 0,1% материнской дозы получает ребенок. Если кормящая мать принимает домперидон, развитие побочных реакций у ребенка, в особенности со стороны сердечно-сосудистой системы, нельзя исключить. Оценив преимущество грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии домперидона для женщины, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/приостановке приема домперидона.

Следует проявлять осторожность, если у ребенка на грудном вскармливании имеются факторы риска удлинения интервала *QT*.

### **Воздействие на способность управлять автомобилем и работать с техникой**

Пациентам рекомендуется воздержаться от вождения транспортного средства или использования сложных механизмов, а также от выполнения деятельности,

НЦ РБ  
1081 - 2018



требующей повышенного внимания и координации, пока они не определят, в какой степени на них влияет прием препарата МОТИЛИУМ®.

**Форма выпуска**

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг.

По 10 или 30 таблеток в блистере из ПВХ/Alu. По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре от 15 до 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

«Янссен-Силаг», Франция

*Адрес места производства:* «Janssen-Cilag», Domaine de Maigremont, Val de Reuil, 27100, France / «Янссен-Силаг», Домен де Мегремон, Валь де Рей, 27100, Франция

**Организация, принимающая претензии:**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

тел. (495) 726-55-55

эл. адрес: [safetyru@its.jnj.com](mailto:safetyru@its.jnj.com)