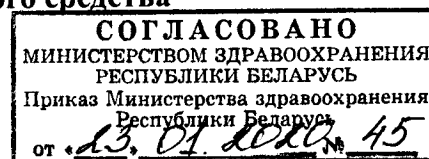


Министерство здравоохранения Республики Беларусь

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
(информация для пациента)
МОТИЛЛИОН ФАРМЛЭНД



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 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 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 антродуоденальную 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_{max}) 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 гидроксирования 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 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 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 (пролактинома);
- 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):

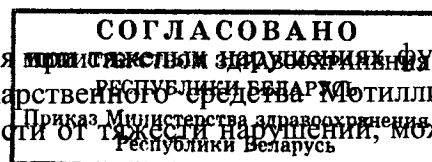
В связи с необходимостью точного дозирования таблетки непригодны для использования у детей и подростков с массой тела менее 35 кг.

Нарушение функции печени

Мотиллион 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 **тяжелом нарушении функции почек**, при повторном применении частота приема лекарственного средства Мотиллион Фармлэнд должна быть снижена до 1-2 раз в день в зависимости от тяжести нарушения, 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 либидо, тревожность; **неизвестно** – ажитация, нервозность.

Со стороны нервной системы: **нечасто** – сонливость, головная боль; **неизвестно** – экстрапиримидные 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 почек и мочевыводящих путей: **неизвестно** – задержка мочи.

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, аменорея.

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

Экстрапиримидные 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 мониторинг 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, гидрохлорид, хинидин);
- Антиаритмические препараты IIIA класса (например, амиодарон, дофетилил, дронадарон, ибутилил, соталол);
- 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, пруклоприд);
- 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

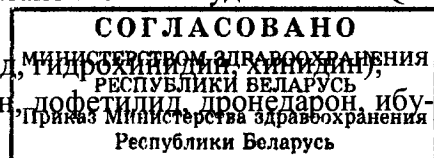
Беременность

Данные о применении домперидона у беременных женщин ограничены.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при применении токсичных для матери доз. Мотилион 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 преиму-



щества 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 Мотилион 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, гипомagneмией), брадикардией; у пациентов с заболеваниями сердца (например, хронической сердечной недостаточностью) в связи с увеличением риска желудочковой аритмии (см. раздел «Противопоказания»).

Электролитные нарушения (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомagneмия) 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 (внутри), эритромицином или другими сильными ингибиторами CYP3A4, вызывающими удлинение интервала QTc, противопоказано.

Применение с апоморфином

Совместное применение домперидона с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT, включая апоморфин, противопоказано, за исключением случаев, когда польза совместного применения с апоморфином перевешивает риски и при условии строгого соблюдения мер предосторожности, описанных в инструкции по применению апоморфина.

Вспомогательные вещества

Таблетки Мотилион Фармлэнд содержат лактозу.

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

В состав вспомогательных веществ входит краситель тартразин (Е 102), который может вызывать аллергические реакции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Сонливость и головокружение наблюдались после применения домперидона. Пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами или занятия другими видами деятельности, требующими повышенного внимания и координации, до тех пор, пока они не определят, какое влияние на них оказывает препарат.

Упаковка

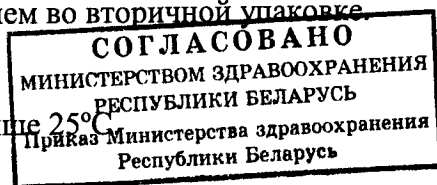
10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной.

1, 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 17 293-31-90.