

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мотиллион Фармлэнд, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: домперидон.

Каждая таблетка содержит 10 мг домперидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат, краситель тартразин Супра (E102).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Мотиллион Фармлэнд показан для облегчения симптомов тошноты и рвоты.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Мотиллион Фармлэнд необходимо использовать в минимальной эффективной дозе в течение кратчайшего периода времени, которое необходимо для контроля тошноты и рвоты.

Пациентам рекомендуется принимать препарат согласно назначенной лечащим врачом схеме. В случае пропуска дозы, последующую дозу препарата необходимо принять в обычное время. Нельзя удваивать дозу с целью возмещения пропущенной дозы.

Обычно максимальная длительность лечения не превышает 1 недели.

См. более подробную информацию в разделе 4.4.

Взрослые и дети (в возрасте ≥ 12 лет и с массой тела ≥ 35 кг):

Одна таблетка 10 мг до 3 раз в сутки. Максимальная суточная доза 30 мг.

Дети и подростки

Эффективность препарата у детей младше 12 лет не установлена (см. раздел 5.1). Эффективность препарата у подростков старше 12 лет и массой тела менее 35 кг не установлена.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Мотиллион Фармлэнд противопоказан при нарушении функции печени средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести (см. раздел 4.3). Однако коррекция дозы при легком (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушении функции печени не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку период полувыведения домперидона увеличен при тяжелых нарушениях функции почек (креатинин сыворотки крови > 6 мг/100 мл), частота приема препарата Мотиллион Фармлэнд должна быть снижена до 1-2 раз в сутки в зависимости от тяжести нарушения. Также может потребоваться уменьшение дозы. Таких пациентов с тяжелым нарушением функции почек необходимо регулярно обследовать (см. разделы 4.4 и 5.2).

Способ применения

Препарат Мотиллион Фармлэнд предназначен для приема внутрь.



Рекомендуется принимать препарат за 15-30 минут до еды. В случае приема после еды абсорбция домперидона замедляется.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к домперидону или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- в случаях, когда стимуляция перистальтики желудка может причинить вред, например, у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением, механической непроходимостью или перфорацией;
- нарушение функции печени средней или тяжелой степени (см. раздел 5.2);
- удлинение интервалов на электрокардиограмме (ЭКГ), особенно интервала QTc, значимое нарушение электролитного баланса или заболевание сердца, например, застойная сердечная недостаточность (см. раздел 4.4);
- одновременное применение с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT, кроме апоморфина (см. разделы 4.4 и 4.5);
- одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 (независимо от их влияния на интервал QT). (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы

Применение домперидона было связано с удлинением интервала QT на ЭКГ. В постмаркетинговом периоде зарегистрированы очень редкие случаи удлинения интервала QT и развития тахикардии типа *torsades de pointes* у пациентов, принимавших домперидон. В этих сообщениях содержалась информация о пациентах с разными факторами риска, электролитными нарушениями и сопутствующей терапией, усиливающей факторы риска (см. раздел 4.8).

В эпидемиологических исследованиях выявлено повышение риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной сердечной смерти при применении домперидона (см. раздел 4.8). Повышенный риск наблюдался у пациентов в возрасте старше 60 лет, принимавших суточную дозу более 30 мг, одновременно принимавших препараты, вызывающие удлинение интервала QT или являющихся ингибиторами CYP3A4.

Домперидон следует применять у взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше в минимально эффективной дозе.

Домперидон противопоказан пациентам с замедлением сердечной проводимости в анамнезе, особенно с удлинением интервала QTc, пациентам со значимыми электролитными нарушениями (гипокалиемией, гиперкалиемией, гипомagneмией), брадикардией и пациентам с заболеваниями сердца, таким как застойная сердечная недостаточность, в связи с повышенным риском желудочковой аритмии (см. раздел 4.8). Электролитные нарушения (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомagneмия) или брадикардия являются факторами риска аритмии.

В случае возникновения симптомов аритмии необходимо немедленно прекратить прием домперидона и обратиться за консультацией к врачу.

Следует рекомендовать пациентам своевременно сообщать о всех симптомах со стороны сердца.

Нарушение функции почек

При тяжелых нарушениях функции почек (сывороточный креатинин > 6 мг/100мл, например, 0,6 ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивается. Частоту приема препарата необходимо уменьшить до 1-2 раз в сутки в зависимости от тяжести нарушений. Также может потребоваться уменьшение дозы.

Совместное применение с апоморфином

Совместное применение домперидона с препаратами, удлиняющими интервал QT, включая апоморфин, противопоказано, кроме случаев, когда польза совместного применения с апоморфином превышает риски и при условии строгого соблюдения мер предосторожности, описанных в ОХЛП апоморфина.

Совместное применение с леводопой

Несмотря на то, что корректировка дозы леводопы признана необязательной, при одновременном применении леводопы и домперидона регистрировалось повышение концентрации леводопы в плазме крови (максимум на 30-40%) (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат Мотиллион Фармлэнд содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, например, галактоземией или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не следует принимать этот препарат.

Препарат Мотиллион Фармлэнд содержит краситель тартразин (Е 102), который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Основным путем метаболизма домперидона является биотрансформация под действием CYP3A4. Согласно данным, полученным *in vitro* и у человека, совместное применение препаратов, которые ингибируют этот фермент, может повысить концентрацию домперидона в плазме крови.

Повышен риск удлинения интервала QT вследствие фармакодинамических и/или фармакокинетических взаимодействий.

Противопоказано одновременное применение домперидона с перечисленными ниже препаратами

Препараты, удлиняющие интервал QT:

- антиаритмические препараты класса IA (например, дизопирамид, гидрохинидин, хинидин);
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- некоторые антипсихотические препараты (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);
- некоторые антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам);
- некоторые антибиотики (например, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин);
- некоторые противогрибковые препараты (например, пентамидин);
- некоторые противомаларийные препараты (в особенности галофантрин, люмефантрин);
- некоторые желудочно-кишечные препараты (например, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- некоторые антигистаминные препараты (например, меквитазин, мизоластин);
- некоторые противоопухолевые препараты (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- некоторые другие препараты (например, бепридил, дифеманил, метадон) (см. раздел 4.3);
- апоморфин, кроме случаев, когда польза от совместного применения препаратов превышает риски и при условии строгого соблюдения мер предосторожности при совместном применении, указанных в общей характеристике лекарственного препарата апоморфина.

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

- ингибиторы протеазы;
- системные противогрибковые препараты из группы азолов;
- некоторые макролиды (эритромицин, кларитромицин, телитромицин) (см. раздел 4.3).

Не рекомендуется одновременное применение домперидона с перечисленными ниже препаратами:

- умеренные ингибиторы CYP3A4, например, дилтиазем, верапамил и некоторые макролиды (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении домперидона с перечисленными ниже препаратами:

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

Приведенный выше перечень препаратов не является исчерпывающим.

В отдельных *iv vivo* исследованиях фармакокинетических/фармакодинамических взаимодействий с пероральным кетоконазолом или эритромицином у здоровых добровольцев подтвердили выраженное ингибирование опосредуемого CYP3A4 пресистемного метаболизма домперидона в присутствии этих препаратов.

При одновременном приеме внутрь домперидона в дозе 10 мг 4 раза в сутки и кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение периода наблюдения среднее увеличение интервала QTc составило 9,8 мсек, изменения в отдельных временных точках варьировали от 1,2 до 17,5 мсек. При одновременном приеме внутрь домперидона в дозе 10 мг 4 раза в сутки и эритромицина в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение периода наблюдения среднее увеличение интервала QTc составило 9,9 мсек, изменения в отдельных временных точках варьировали от 1,6 до 14,3 мсек. Значения C_{max} и AUC для домперидона в равновесном состоянии были увеличены примерно в 3 раза в каждом из упомянутых исследований взаимодействий. В данных исследованиях монотерапия пероральным домперидоном в дозе 10 мг 4 раза в сутки увеличивала интервал QTc в среднем на 1,6 мсек (исследование кетоконазола) и на 2,5 мсек (исследование эритромицина), тогда как монотерапия кетоконазолом (200 мг 2 раза в сутки) увеличила интервал QTc за период наблюдения в среднем на 3,8 и 4,9 мсек соответственно.

Леводопа: повышение концентрации леводопы в плазме крови (максимально на 30-40%) (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Количество данных о применении домперидона у беременных женщин в постмаркетинговом периоде недостаточно. В исследованиях на животных показана репродуктивную токсичность при введении токсичных для матери доз (см. раздел 5.3). Препарат Мотилилон Фармлэнд можно применять во время беременности только в случаях, когда ожидаемая терапевтическая польза для матери превышает риск для плода.

Кормление грудью

Домперидон выделяется с грудным молоком. Ребенок получает с грудным молоком менее 0,1% от принятой матерью дозы с поправкой на массу тела. Нельзя исключить вероятность развития нежелательных реакций, в особенности со стороны сердца, при воздействии препарата через грудное молоко. Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или об отмене/воздержании от лечения домперидоном, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу от терапии для женщины. Следует соблюдать осторожность в случае наличия факторов риска удлинения интервала QTc у детей, находящихся на грудном вскармливании.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Сонливость и головокружение наблюдались после приема домперидона (см. раздел 4.8). Поэтому пациентам рекомендуется воздерживаться от управления транспортными средствами или занятия другими видами деятельности, требующими повышенного внимания и координации, до тех пор, пока не станет понятно, какое влияние на них оказывает препарат.

4.8. Нежелательные реакции

Безопасность домперидона оценивали в клинических исследованиях и в течение пострегистрационного периода. В общей сложности в 31 двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование включили 1275 пациентов с диспепсией, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), синдромом раздраженного кишечника (СРК), тошнотой и рвотой, либо с другими родственными состояниями. Все пациенты были не младше 15 лет и получили по меньшей мере 1 дозу домперидона. Медиана общей суточной дозы составила 30 мг (диапазон 10-80 мг), а медиана длительности воздействия – 28 дней (диапазон 1-28 дней). Данные исследований у пациентов с диабетическим гастропарезом и симптомами, вторичными для химиотерапии и паркинсонизма, исключили из анализа.

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органный классификацией MedDRA и частотой встречаемости. Категории частоты определяются по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательные реакции		
	Категория частоты		
	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилактические реакции (включая анафилактический шок)
Психические нарушения		Снижение либидо Тревожность Возбуждение Нервозность	
Нарушения со стороны нервной системы		Сонливость Головная боль Экстрапирамидные расстройства	Судороги Синдром беспокойных ног*
Нарушения со стороны органа зрения			Окулогирный криз
Нарушения со стороны сердца			Желудочковые аритмии Внезапная сердечная смерть Удлинение интервала QTc Тахикардия типа <i>torsades de pointes</i>
Желудочно-кишечные нарушения	Сухость во рту	Диарея	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь Зуд Крапивница	Ангioneвротический отек
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Задержка мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Галакторея Боль в молочных железах Нагрубание молочных желез Снижение либидо у мужчин	Гинекомастия Аменорея
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астения	
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение активности ферментов печени Повышение концентрации пролактина в крови

*Ухудшение синдрома беспокойных ног у пациентов с болезнью Паркинсона.

В 45 исследованиях, в которых домперидон применялся в более высоких дозах, в течение более длительного срока или по дополнительным показаниям, включающим диабетический гастропарез, частота нежелательных реакций (кроме сухости во рту) была значительно выше. Это было особенно заметно для фармакологически обусловленных эффектов, связанных с повышением уровня пролактина. Помимо перечисленного в таблице выше, зарегистрированы следующие нежелательные реакции: акатизия, выделения из молочных желез, увеличение молочных желез, отечность молочных желез, депрессия, гиперчувствительность, нарушения лактации и нарушения менструального цикла.

Дети

Экстрапирамидные нарушения в основном развивались у новорожденных и младенцев.

У младенцев и детей регистрировали также такие нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы, как судороги и возбуждение.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы:

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

Лечение:

Специфический антидот домперидона отсутствует. В случае передозировки необходима незамедлительная стандартная симптоматическая терапия. Могут принести пользу промывание желудка и прием активированного угля. В связи с возможным удлинением интервала QT необходимо проводить мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ). Рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и поддерживающая терапия.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта.

Код АТХ: A03FA03

Механизм действия

Домперидон является антагонистом дофамина, оказывающим противорвотное действие. Домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Применение домперидона, особенно у взрослых, очень редко сопровождается экстрапирамидными нежелательными реакциями, однако домперидон стимулирует высвобождение 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*. Результаты исследований на животных, а также низкие концентрации домперидона, выявляемые в головном мозге, свидетельствуют о преимущественном периферическом действии домперидона на дофаминовые рецепторы.

В исследованиях с участием людей показано, что прием домперидона внутрь повышает давление нижнего сфинктера пищевода, улучшает антродуоденальную моторику и ускоряет опорожнение желудка. Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

В соответствии с требованиями руководства ICH–E4 было проведено тщательное исследование влияния домперидона на интервал QT. В данном исследовании с участием здоровых добровольцев, которые получали домперидон в дозах до 80 мг в сутки (по 10 или 20 мг 4 раза в сутки), также были группы плацебо, активного препарата сравнения и положительного контроля. Согласно

полученным результатам, максимальное различие длины интервала QTc по средним значениям, рассчитанным по методу наименьших квадратов, для изменения от исходного уровня между группами домперидона и плацебо составило 3,4 мсек для группы домперидона в дозе 20 мг 4 раза в сутки в день 4. 2-сторонний 90% доверительный интервал (ДИ) (1,0, 5,9 мсек) не превышал 10 мсек. В данном исследовании домперидон в дозах до 80 мг в сутки (то есть в дозе, более чем в 2 раза превышавшей максимальную рекомендуемую дозы) не оказывал клинически значимого влияния на интервал QTc.

Однако в 2 упомянутых выше исследованиях лекарственных взаимодействий получены определенные доказательства удлинения интервала QTc при монотерапии домперидоном. Наибольшее согласованное по времени среднее различие интервала QTc между группами домперидона и плацебо составило 5,4 мсек (95% ДИ: -1,7, 12,4) и 7,5 мсек (95% ДИ: 0,6, 14,4) соответственно.

Клиническое исследование с участием младенцев и детей в возрасте ≤ 12 лет

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом проспективном исследовании в параллельных группах оценили безопасность и эффективность домперидона у 292 детей с острым гастроэнтеритом в возрасте от 6 месяцев до 12 лет (медиана возраста 7 лет). Помимо пероральной регидратации рандомизированные участники получали перорально суспензию домперидона в дозе 0,25 мг/кг (до максимум 30 мг домперидона в сутки) или плацебо 3 раза в сутки в течение 7 дней. В исследовании не была достигнута основная цель, которая заключалась в подтверждении превосходства комбинации домперидона и пероральной регидратации над комбинацией плацебо и пероральной регидратации в отношении снижения частоты эпизодов рвоты в течение первых 48 часов после начала лечения (см. раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 30-60 минут. Значения C_{max} и AUC домперидона увеличиваются пропорционально в диапазоне доз 10-20 мг. Увеличение AUC домперидона в 2-3 раза наблюдалось при приеме препарата 4 раза в сутки (каждые 5 часов) в течение 4 дней.

Низкая абсолютная биодоступность домперидона при приеме внутрь (примерно 15%) обусловлена обширным пресистемным метаболизмом в стенках кишечника и в 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 препарат за 15-30 минут до еды. Снижение кислотности желудочного сока уменьшает всасывание домперидона. Биодоступность при приеме внутрь снижается при предварительном приеме циметидина и натрия бикарбоната. При приеме препарата после еды время до достижения C_{max} и AUC несколько увеличиваются.

Распределение

Домперидон на 91-93% связывается с белками плазмы крови. В исследованиях распределения радиоактивно меченного домперидона на животных показано широкое распределение препарата в тканях и его низкая концентрация в головном мозге. Небольшое количество препарата проникало через плаценту у крыс.

Биотрансформация

Домперидон подвергается быстрому и экстенсивному метаболизму в печени путем гидроксилирования и N-деалкилирования. В исследованиях метаболизма *in vitro* с применением диагностических ингибиторов показано, что изофермент CYP3A4 является основной формой цитохрома P450, вовлеченной в N-деалкилирование домперидона, тогда как изоферменты CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участвуют в процессе ароматического гидроксилирования домперидона.

Элиминация

На выведение с мочой и калом приходится 31% и 66% от принятой внутрь дозы соответственно. Доля препарата, выделяющегося в неизмененном виде невелика (10% от количества, выводимого с

калом, и примерно 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов, класс В по шкале Чайлд-Пью) AUC и $C_{\max}$ домперидона в 2,9 и 1,5 раза выше, чем у здоровых людей соответственно. Несвязанная фракция увеличена на 25%, а терминальный период полувыведения увеличен с 15 до 23 часов. У пациентов с легким нарушением функции печени системная экспозиция несколько ниже, чем у здоровых людей на основе значений AUC и $C_{\max}$ без изменения степени связывания с белками и терминального периода полувыведения. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени исследования не проводились. Домперидон противопоказан пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (сывороточный креатинин > 6 мг/100 мл, то есть $> 0,6$ ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивается с 7,4 до 20,8 часа, но концентрация препарата в плазме крови ниже, чем у людей с нормальной функцией почек. Поскольку лишь незначительное количество неизмененного препарата (около 1%) выводится почками, маловероятно, что при однократном приеме его дозу необходимо корректировать у пациентов с почечной недостаточностью.

Однако при многократном приеме частоту дозирования необходимо уменьшить до 1 или 2 раз в сутки в зависимости от степени тяжести состояния, также может потребоваться снижение дозы (см. раздел 4.2).

Дети

Данные по фармакокинетике у детей отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Согласно результатам электрофизиологических исследований *in vitro* и *in vivo*, существует в целом умеренный риск увеличения интервала QT у человека при приеме домперидона. В экспериментах *in vitro* на изолированных клетках, трансфектированных геном hERG, и изолированных миоцитах морских свинок отношение экспозиции в сравнении с концентрацией свободного препарата в плазме крови человека после приема максимальной суточной дозы 10 мг 3 раза в сутки варьировало от 26 до 47 на основании значений концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) калиевого тока задержанного выпрямления (IK_r). Пределы безопасности для увеличения длительности потенциала действия в экспериментах *in vitro* на изолированных фрагментах ткани сердца превышали значения концентрации свободного препарата в плазме крови у человека при приеме в максимальной суточной дозе (10 мг 3 раза в сутки) в 45 раз. Пределы безопасности в проаритмической модели *in vitro* (изолированное сердце, перфузируемое по Лангердорфу) превышали значения концентрации свободного препарата в плазме крови у человека при приеме в максимальной суточной дозе (10 мг 3 раза в сутки) в 9-45 раз. В моделях *in vivo* минимальная доза, не вызывающая эффекта, для удлинения интервала QTc у собак и для индукции аритмии в кроличьей модели, сенситизированной к тахикардии типа *torsades de pointes*, превышала значения концентрации свободного препарата в плазме крови у человека при приеме в максимальной суточной дозе (10 мг 3 раза в сутки) более чем в 22 и 435 раз соответственно. У находящихся под анестезией морских свинок после медленного внутривенного введения не зафиксировано влияния на интервал QTc при общей концентрации в плазме крови 45,4 нг/мл, что в 3 раза превышает общую концентрацию в плазме крови у человека при приеме в максимальной суточной дозе (10 мг 3 раза в сутки). Релевантность последнего исследования для человека после воздействия домперидона при приеме внутрь неясна.

В присутствии ингибирования метаболизма под действием СУР3F4 концентрация домперидона в плазме крови может возрастать в 3 раза.

При введении беременным крысам в высокой, токсичной для матери, дозе (более чем в 40 превышающей рекомендуемую для человека дозу при приеме внутрь на основании сравнения доз по площади поверхности тела ($\text{мг}/\text{м}^2$)) наблюдались тератогенные эффекты (аномалии развития органов, такие как анофтальмия, микрофтальмия и смещение подчелюстной артерии). При введении более высокой дозы (более чем в 14 раз превышающей максимальную рекомендуемую для человека дозу при приеме внутрь) тератогенные эффекты отсутствовали. Клиническая значимость результатов этих исследований на животных неясна. У мышей и кроликов тератогенность не наблюдалась.

В электрофизиологических исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что в высоких концентрациях домперидон может увеличивать интервал QTc.

При введении неполовозрелым крысам в клинически релевантных дозах нежелательные реакции отсутствовали.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат
Кукурузный крахмал
Повидон К-30
Тартразин Супра (E102)
Тальк очищенный
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный безводный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного средства или отходов, полученных после применения лекарственного средства или работы с ним, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат или отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Порядок отпуска: по рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью
«ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)
222603, Минская область, Несвижский р-н, г. Несвиж, ул. Ленинская, д. 124, ком. 3
Адрес эл. почты: mail@pharmland.by

Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

20/01/2316

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

23.01.2020 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: www.rceth.by.