

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Домперидон-Ксантис**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Домперидон-Ксантис**Международное непатентованное наименование:** домперидон**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: домперидон – 10,00 мг;*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 60,00 мг, крахмал прежелатинизированный – 19,46 мг, магния стеарат – 0,45 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 0,09 мг; *оболочка таблетки* – Опадрай II (85F18422) – 3,60 мг (поливиниловый спирт – 1,44 мг, титана диоксид – 0,90 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) – 0,73 мг, тальк – 0,53 мг).**Описание**

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе – внутренний слой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта; стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта.

Код АТХ: A03FA03**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Домперидон – селективный антагонист D_2 - дофаминовых рецепторов, обладающий противорвотными свойствами. Домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Применение домперидона редко сопровождается экстрапирамидными побочными действиями, особенно у взрослых, но домперидон стимулирует выделение пролактина из гипофиза.

Его противорвотное действие может быть обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам дофамина в хеморецепторной триггерной зоне, которая находится за пределами гематоэнцефалического барьера. Исследования на животных и низкие концентрации препарата, выявляемые в головном

мозге, свидетельствуют о преимущественно периферическом действии домперидона на дофаминовые рецепторы.

При применении внутрь домперидон увеличивает продолжительность антральных и дуоденальных сокращений, ускоряет опорожнение желудка и повышает давление сфинктера нижнего отдела пищевода. Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

Фармакокинетика

Абсорбция

При приеме натощак, домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь, максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 30–60 минут. Низкая абсолютная биодоступность домперидона при приеме внутрь (примерно 15 %) связана с интенсивным пресистемным метаболизмом в кишечной стенке и печени.

Домперидон следует принимать за 15–30 минут до еды. Снижение кислотности в желудке приводит к ухудшению всасывания домперидона.

Биодоступность при приеме внутрь снижается при предварительном приеме циметидина и натрия бикарбоната. При приеме домперидона после еды для достижения максимальной абсорбции требуется больше времени, а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) несколько увеличивается.

При приеме внутрь, домперидон не накапливается и не индуцирует собственный метаболизм; C_{max} 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 концентрация – 18 нг/мл после приема первой дозы.

Распределение

Домперидон связывается с белками плазмы на 91–93 %. Исследования распределения домперидона с радиоактивной меткой у животных показали широкое распределение его в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества домперидона проникают через плаценту у крыс.

Метаболизм

Домперидон подвергается быстрому и интенсивному метаболизму путем гидроксилирования и N-деалкилирования. Исследования метаболизма *in vitro* с диагностическими ингибиторами 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 ароматическом гидроксилировании домперидона.

Выделение

Выведение почками и через кишечник составляет соответственно 31 % и 66 % от дозы при приеме внутрь. Доля домперидона, выделяющегося в неизменном виде, является

небольшой (10 % – выводится через кишечник и приблизительно 1 % – почками).

Период полувыведения из плазмы после однократного приема внутрь составляет 7–9 ч у здоровых добровольцев, но повышается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. У таких пациентов (сывороточный креатинин >6 мг/100 мл, т.е. $>0,6$ ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивается с 7,4 до 20,8 ч, но концентрации домперидона в плазме ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Малое количество неизмененного домперидона (около 1 %) выводится почками.

Особые группы пациентов

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (оценка 7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью), AUC и C_{max} домперидона были в 2,9 и 1,5 раз выше, чем у здоровых добровольцев, соответственно. Доля несвязанной фракции повышалась на 25 % и период полувыведения увеличивался с 15 до 23 часов. У пациентов с легким нарушением функции печени отмечались несколько сниженные системные концентрации домперидона в сравнении с таковыми у здоровых добровольцев на основе C_{max} и AUC, без изменений связывания с белками или периода полувыведения. Фармакокинетика домперидона у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Показания к применению

Для облегчения симптомов тошноты и рвоты.

Противопоказания

- гиперчувствительность к домперидону или к любому из компонентов препарата;
- детский возраст до 12 лет;
- масса тела менее 35 кг;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- пролактинома;
- одновременное применение пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, вызывающих удлинение интервала QT (таких как кларитромицин, итраконазол, флуконазол, позаконазол, ритонавир, саквинавир, амиодарон, телитромицин, талапревир и вориконазол), за исключением апоморфина;
- выраженные электролитные нарушения или заболевания сердца, такие как хроническая сердечная недостаточность;
- кровотечения из желудочно-кишечного тракта, механическая кишечная

непроходимость, перфорация желудка или кишечника,

- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести.

С осторожностью

- детский возраст от 12 до 18 лет;
- нарушения функции почек.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Домперидон противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь. Рекомендуется принимать таблетки домперидона за 15–30 минут до еды, в случае приема препарата после еды абсорбция домперидона может замедляться.

Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела 35 кг и более

По 1 таблетке (10 мг) 3 раза в сутки, максимальная суточная доза составляет 3 таблетки (30 мг).

В детской практике в основном следует использовать такую лекарственную форму домперидона, как суспензия.

Непрерывный прием домперидона не должен по продолжительности превышать 7 дней.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

Поскольку период полувыведения домперидона при тяжелой почечной недостаточности (при концентрации креатинина в сыворотке ≥ 6 мг/100 мл, т.е. $\geq 0,6$ ммоль/л) увеличивается, частоту приема домперидона следует снизить до 1 или 2 раз в сутки, в зависимости от тяжести недостаточности. Необходимо проводить регулярное обследование таких пациентов.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

Применение домперидона противопоказано у пациентов со среднетяжелой или тяжелой печеночной недостаточностью (7–9 баллов и ≥ 9 баллов по классификации Чайлд-Пью, соответственно). У пациентов с легкой печеночной недостаточностью (5–6 баллов по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется.

Побочное действие

Частота развития нежелательных реакций классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко (от $< 1/10000$), частота неизвестна – по имеющимся

данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

По данным клинических исследований

Нарушения психики: часто – депрессия, тревога, акатизия, астения.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, сонливость.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, зуд; нечасто – гиперчувствительность, крапивница.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: часто – снижение или отсутствие либидо, гинекомастия, боль и чувствительность в области молочных желез, галакторея, нарушения менструального цикла и аменорея, нарушение лактации; нечасто – набухание и выделения из молочных желез.

По данным спонтанных сообщений о нежелательных явлениях

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Нарушения психики: очень редко – агитация (повышенная возбудимость), нервозность, раздражительность.

Нарушения со стороны нервной системы: очень редко – головокружение, экстрапирамидные расстройства, судороги.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна – желудочковая аритмия*, желудочковая тахикардия по типу «пируэт», внезапная коронарная смерть*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – ангионевротический отек (отек Квинке), крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко – задержка мочи.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: очень редко – отклонения лабораторных показателей функции печени, повышение концентрации пролактина крови.

* В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной смерти. Риск возникновения данных явлений более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих препарат в суточной дозе более 30 мг. Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

Передозировка

Симптомы передозировки: наблюдались преимущественно у детей. Симптомы передозировки могут включать повышенную возбудимость, сонливость, судороги, дезориентацию и экстрапирамидные реакции.

Лечение передозировки: симптоматическое. Специфического антидота нет. Промывание желудка, прием активированного угля, при возникновении экстрапирамидных реакций – антихолинергические, противопаркинсонические средства. Из-за возможного увеличения интервала QT следует мониторировать электрокардиограмму (ЭКГ).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие со следующими препаратами может повышать риск увеличения интервала QT.

Противопоказанные комбинации – препараты, увеличивающие интервал QT:

- антиаритмические препараты класса IA (например, дизопирамид, гидрохинидин, хинидин),
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол),
- антипсихотические средства (например, галоперидол, пимозид, сертиндол),
- антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам),
- антибиотики (эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин),
- противогрибковые препараты (например, флуконазол, пентамидин),
- антималярийные препараты (в частности, галофантрин, лумефантрин),
- желудочно-кишечные препараты (например, цизаприд, доласетрон, прукалоприд),
- антигистаминные препараты (например, мекхитазин, мизоластин),
- противоопухолевые препараты (например, торемифен, вандетаниб, винкамин),
- другие препараты (например, бепридил, дифеманила метилсульфат, метадон),
- мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (независимо от их воздействия на продолжительность интервала QT),
- ингибиторы протеазы (например, ритонавир, саквинавир и телапревир),
- противогрибковые средства азолового ряда (например, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол),
- некоторые антибиотики из группы макролидов (например, эритромицин, кларитромицин, телитромицин).

Нерекомендованные комбинации: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (дилтиазем, верапамил, некоторые антибиотики из группы макролидов). Комбинации, которые следует

применять с осторожностью: препараты, вызывающие брадикардию и гипокалиемию, а также азитромицин и рокситромицин. Циметидин, натрия гидрокарбонат, другие антацидные и антисекреторные препараты снижают биодоступность домперидона.

Повышают концентрацию домперидона в плазме крови: противогрибковые средства азолового ряда, антибиотики из группы макролидов, ингибиторы ВИЧ-протеазы.

Домперидон совместим с приемом антипсихотических лекарственных средств (нейролептиков), агонистами дофаминергических рецепторов (бромокриптин, леводопа).

Одновременное применение с парацетамолом и дигоксином не оказывает влияния на концентрацию этих лекарственных средств в крови.

Применение совместно с апоморфином возможно только в том случае, если преимущество совместного применения превышает риски и строго соблюдаются рекомендуемые меры предосторожности для совместного применения препаратов.

Особые указания

При сочетанном применении домперидона с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после еды, а не до еды, т.е. их не следует принимать одновременно с домперидоном.

Эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы

Домперидон может вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ в ходе пострегистрационных исследований у пациентов, принимающих домперидон, в редких случаях отмечалось увеличение интервала QT и возникновение полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Данные нежелательные реакции были отмечены в основном у пациентов с факторами риска, с выраженными электролитными нарушениями или одновременно принимающих препараты, увеличивающие интервал QT.

Применение одновременно с апоморфином

Домперидон противопоказан при совместном приеме с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, за исключением апоморфина.

Применение совместно с апоморфином возможно только в том случае, если преимущество совместного применения домперидона с апоморфином превышает риски, и только, если строго соблюдены рекомендуемые меры предосторожности для совместного применения препаратов, упомянутые в инструкции по медицинскому применению апоморфина.

В ходе некоторых исследований было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной коронарной смерти. Риск может быть более вероятен у пациентов старше 60 лет и у

пациентов, принимающих препарат в суточных дозах более 30 мг, а также у пациентов, принимающих препараты, увеличивающие интервал QT, или ингибиторы изофермента CYP3A4.

Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

Лечение препаратом необходимо прекратить при возникновении признаков или симптомов, которые могут быть связаны с аритмией сердца, пациенты должны немедленно проконсультироваться со своим врачом.

Пациентам необходимо немедленно сообщать о любых нарушениях со стороны сердца лечащему врачу.

Применение у детей

Домперидон в редких случаях может вызывать неврологические побочные эффекты. Риск неврологических побочных эффектов у детей младшего возраста выше, так как метаболические функции и гематоэнцефалический барьер в первые месяцы жизни развиты не полностью. В связи с этим следует строго придерживаться рекомендованной дозы. Неврологические нежелательные эффекты могут быть вызваны у детей передозировкой препарата, но необходимо принимать во внимание и другие возможные причины таких эффектов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При приеме домперидона необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с риском развития побочных реакций, которые могут влиять на указанные способности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в

пачке).

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

«Ксантис Фарма Лимитед», Кипр.

Производитель

АО «АЛСИ Фарма»

Адрес места производства:

Россия, 610044, Кировская обл., г. Киров, ул. Луганская, д. 53в.

Наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «Ксантис Фарма»

Россия, 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7,
стр. 2, помещ. 1/1.

Тел.: +7 (495) 970-07-50