

## ИНСТРУКЦИЯ

## ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## Домперидон-Эдвансд

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Домперидон-Эдвансд

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** домперидон

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

**Состав на 1 таблетку:**

*Действующее вещество:* домперидон 10,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (сахар молочный) 53,10 мг, крахмал кукурузный 20,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип РН-102) 10,00 мг, повидон К-30 3,00 мг, магния стеарат 0,70 мг, натрия лаурилсульфат 0,20 мг.

*Оболочка:*

*Готовое покрытие Wincoat WT-10019P, белый:* поливиниловый спирт 45,0 %, лецитин соевый 3,0 %, макрогол 4000 11,0 %, титана диоксид 30,0 %, тальк 11,0 %.

**Описание:** круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе таблетки ядро 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<sub>2</sub>-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 натошак 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. Выведение почками и через кишечник составляет соответственно 31% и 66% от дозы при приеме внутрь. Доля домперидона, выделяющегося в неизмененном виде, является небольшой (10 % - выводится кишечником и приблизительно 1 % - почками).

Период полувыведения из плазмы после однократного приема внутрь составляет 7-9 часов 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 фракция повышалась на 25% и период полувыведения увеличивался с 15 до 23 часов. У пациентов с легким нарушением функции печени отмечались несколько сниженные системные уровни препарата 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**

Облегчение симптомов тошноты и рвоты.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к домперидону или к любому из вспомогательных веществ;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- пролактинома;
- одновременное применение пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, вызывающих удлинение интервала QT (таких как кларитромицин, итраконазол, флуконазол, позаконазол, ритонавир, саквинавир, амиодарон, телитромицин, телапревир и вориконазол) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»);
- выраженные электролитные нарушения или заболевания сердца, такие как хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- кровотечения из желудочно-кишечного тракта, механическая кишечная непроходимость, перфорация желудка или кишечника;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести;
- масса тела менее 35 кг;
- детский возраст до 12 лет;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

### **С осторожностью:**

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

### **Применение в период беременности и грудного вскармливания**

Домперидон противопоказан к применению при беременности.

Домперидон противопоказан к применению 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 нарушением функции почек:***

Поскольку период полувыведения домперидона при тяжелой почечной недостаточности (при концентрации креатинина в сыворотке  $\geq 6$  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 нарушением функции печени:***

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

### **Побочные действия**

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения):

очень часто  $> 1/10$ , часто от 100 до  $< 1/10$ , нечасто от  $> 1/1000$  до  $< 1/100$ , редко от  $> 1/10000$  до  $< 1/1000$ , очень редко от  $< 1/10000$ , включая отдельные сообщения.

#### **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* встречаются чаще всего у детей.

*Признаки передозировки:* агитация, измененное сознание, судороги, дезориентация, сонливость, экстрапирамидные реакции.

*Лечение передозировки:* симптоматическое, специфического антидота нет. Включает промывание желудка, прием активированного угля, при возникновении

экстрапирамидных реакций - прием антихолинергических, противопаркинсонических средств. Из-за возможного увеличения интервала QT следует мониторировать электрокардиограмму (ЭКГ).

### **Взаимодействия 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 средства (в частности, галофантрин, лумефантрин);
- желудочно-кишечные препараты (например, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- антигистаминные препараты (например, мехитазин, мизоластин);
- противоопухолевые препараты (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- другие препараты (например, бепридил, дифеманила метилсульфат, метадон);

*Мощные ингибиторы CYP3A4 (независимо от их воздействия на продолжительность интервала QT):*

- ингибиторы протеазы (например, ритонавир, саквинавир, телапревир)
- противогрибковые средства азолового ряда (например, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол);
- некоторые антибиотики из группы макролидов (например, эритромицин, кларитромицин, телитромицин).

*Нерекомендованные комбинации:* умеренные ингибиторы 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, нефазодон.

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**

Домперидон не рекомендуется применять для профилактики тошноты и рвоты после наркоза. При длительной терапии препаратом пациенты должны находиться под регулярным наблюдением врача.

### ***Воздействие на сердечно-сосудистую систему***

Домперидон может вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ. В ходе постмаркетинговых исследований у пациентов, принимающих домперидон, в редких случаях отмечалось увеличение интервала QT и возникновение полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Данные нежелательные реакции были отмечены в основном у пациентов с факторами риска, с выраженными электролитными нарушениями или одновременно принимающих препараты, увеличивающие интервал QT.

В ходе некоторых исследований было показано, что применение домперидона может привести к увеличению желудочковой аритмии или внезапной коронарной смерти (в особенности у пациентов старше 60 лет или при применении разовой дозы более 30 мг, а также у пациентов, одновременно принимающих препараты, увеличивающие интервал QT, или ингибиторы CYP3A4).

Применение домперидона и других препаратов, способных вызвать удлинение интервала QT, не рекомендовано у пациентов с выраженными электролитными нарушениями (гипо- и гиперкалиемия, гипомагниемия) или у пациентов с заболеваниями сердца, такими как хроническая сердечная недостаточность. Было показано, что наличие у пациента электролитных нарушений (гипо- и гиперкалиемия,

гипомагниемия) и брадикардии может увеличить риск развития аритмий. Прием домперидона следует прекратить при возникновении любых симптомов, которые могут быть ассоциированы с нарушением ритма сердца. В этом случае необходимо проконсультироваться с врачом.

### ***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 строго соблюдаются рекомендуемые меры предосторожности для совместного применения препаратов, упомянутые в инструкции по медицинскому применению апоморфина.

При одновременном применении домперидон усиливает действие нейролептиков. При одновременном применении препарата с агонистами дофаминергических рецепторов (бромкриптин, леводопа) домперидон угнетает нежелательные периферические эффекты последних (такие как нарушение пищеварения, тошнота и рвота), не влияя при этом на их центральные эффекты. Препарат рекомендуется принимать в минимальной эффективной дозе.

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.

### ***Вспомогательные вещества***

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

### ***Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами***

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 эффектов, которые могут влиять на указанные способности.

### ***Форма выпуска***

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 таблеток в пластиковые банки из полиэтилентерефталата, укупоренные пластиковыми крышками из полиэтилена высокой плотности и низкого давления, с контролем первого вскрытия.

1 банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Специальные меры предосторожности при уничтожении препарата**

Специальных мер предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата или препарата с истекшим сроком годности не требуется.

#### **Производитель**

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

Белгородская обл., Белгородский район, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Контактный телефон: +7 (4722) 20 23 19

#### **Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей**

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

*О развитии нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, сообщать:*

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., Белгородский район, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

e-mail: factory@atcl.ru