

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДОМСТАЛ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Домстал®

Международное непатентованное наименование: домперидон

Лекарственная форма: таблетки

Состав: Каждая таблетка содержит: *действующее вещество:* домперидон 10 мг, *вспомогательные вещества:* лактоза, крахмал, калия гидрофосфат (безводный), желатин, магния стеарат, тальк.

ОПИСАНИЕ

Круглые плоские таблетки белого или почти белого цвета с риской на одной стороне и фаской.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТА

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

Код АТХ: A03FA03

Фармакодинамика

Домперидон - антагонист дофамина, 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 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

При приеме натошак домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь, пиковые плазменные концентрации достигаются 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 препарата после еды для достижения максимальной абсорбции требуется больше времени, а площадь под фармакокинетической кривой (AUC) несколько увеличивается.

При приеме внутрь домперидон не накапливается и не индуцирует собственный метаболизм; пиковый плазменный уровень 21 нг/мл через 90 минут после 2 недель приема препарата внутрь в дозе 30 мг в сутки был практически таким же, как уровень 18 нг/мл после приема первой дозы. Домперидон связывается с белками плазмы на 91-93%. Исследования распределения препарата с радиоактивной меткой у животных показали широкое распределение его в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества препарата проникают через плаценту у крыс.

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 кишечником составляет 31% и 66% от дозы при приеме внутрь соответственно. Доля препарата, выделяющегося в неизмененном виде, является небольшой (10 % выводится кишечником и приблизительно 1% - почками). Плазменный период полувыведения после однократного приема внутрь составляет 7-9 часов у здоровых добровольцев, но повышается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

У таких больных (сывороточный креатинин > 6 мг/100 мл, т. е. $> 0,6$ ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивается с 7,4 до 20,8 часа, но концентрации препарата в плазме ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Малое количество неизмененного препарата (около 1%) выводится почками.

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 раза 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 уровни препарата в сравнении с таковыми у здоровых добровольцев на основе C_{max} и AUC, без изменений связывания с белками или периода полувыведения. Пациенты с тяжелым нарушением функции печени не изучались.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Домстал® показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 лет для облегчения симптомов тошноты и рвоты

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к домперидону или любому другому компоненту препарата;
- детский возраст до 12 лет;
- масса тела менее 35 кг;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- 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, 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
- нарушение функции почек.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО
ВСКАРМЛИВАНИЯ**

Домстал® противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Рекомендуется принимать препарат Домстал® за 15-30 минут до еды, в случае приема препарата после еды абсорбция домперидона может замедляться.

Взрослые

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

Дети

Дети до 12 лет

Препарат не применяется у детей в возрасте до 12 лет, поскольку эффективность и безопасность не установлены. Данные отсутствуют.

Дети старше 12 лет с массой тела 35 кг и более

Режим дозирования аналогичен взрослым.

Непрерывный прием препарата Домстал® без консультации врача не должен превышать 7 дней. При необходимости врач может продлить курс лечения.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Поскольку период полувыведения домперидона при тяжелой почечной недостаточности (при уровне креатинина в сыворотке > 6 мг/100 мл, т. е. $> 0,6$ ммоль/л) увеличивается, частоту приема препарата Домстал® следует снизить до 1 или 2 раз в сутки, в зависимости от тяжести недостаточности. Необходимо проводить регулярное обследование пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Применение препарата Домстал® противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (см. раздел «Противопоказания»).

У пациентов с легкой печеночной недостаточностью коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По данным клинических исследований

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших домперидон: депрессия, тревога, снижение или отсутствие либидо, головная боль, сонливость, акатизия, диарея, сыпь, зуд, увеличение молочных желез/ гинекомастия, боль и чувствительность в области молочных желез, галакторея, нарушения менструального цикла и аменорея, нарушение лактации, астения.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у $< 1\%$ пациентов, принимавших домперидон: гиперчувствительность, крапивница, отек молочных желез, выделения из молочных желез.

Приведенные ниже нежелательные эффекты классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$, но $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$, но $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$, но $< 0,01\%$) и очень редко ($< 0,01\%$), включая отдельные случаи.

По данным спонтанных сообщений о нежелательных явлениях

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

Психические нарушения. Очень редко: повышенная возбудимость, нервозность, раздражительность.

Нарушения со стороны нервной системы. Очень редко: сонливость, головная боль, головокружение, экстрапирамидные расстройства и 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: крапивница, ангионевротический отек.

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

Лабораторные и инструментальные данные. Очень редко: отклонения лабораторных показателей функции печени, гиперпролактинемия.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований

Нарушения со стороны иммунной системы. Частота неизвестна: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Психические нарушения. Нечасто: повышенная возбудимость, нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головокружение. Редко: судороги.
Частота неизвестна: экстрапирамидные расстройства.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: Частота неизвестна: сухость во рту.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Частота неизвестна: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Нечасто: задержка мочи.

Лабораторные и инструментальные данные. Нечасто: отклонения лабораторных показателей функции печени. Редко: гиперпролактинемия.

*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 младенцев и детей. Признаками передозировки служат агитация, измененное сознание, судороги, дезориентация, сонливость 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, дрондарон, ибутилид, соталол); некоторые антипсихотические препараты (например, галоперидол, пимозид, сертиндол); некоторые антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам); некоторые антибиотики (например, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин); некоторые противогрибковые лекарственные препараты (например, флуконазол, пентамидин); некоторые противомаларийные препараты (в частности, галофантрин, лумефантрин); некоторые желудочно-кишечные препараты (например, цизаприд, доласетрон, прукалоприд; некоторые антигистаминные препараты (например, меквитазин, мизоластин); некоторые противоопухолевые препараты (например, торемифен, вандетаниб, винкамин); другие препараты (например, бепридил, дифеманил, метилсульфат, метадон); мощные ингибиторы 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 и телитромицин).

Рекомендованные 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, нефазодон.

Совместим с приемом антипсихотических средств (нейролептиков), агонистов допаминергических 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.

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 желудочковой тахикардии по типу "пируэт". Данные нежелательные реакции были отмечены в основном у пациентов с факторами риска, с выраженными нарушениями электролитного баланса или одновременно принимающих препараты, увеличивающие интервала QT.

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

Противопоказано применение домперидона и других препаратов, способных вызвать удлинение интервала QT, 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 аритмии. Прием домперидона следует прекратить при возникновении любых симптомов, которые могут 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

(бромокриптин, 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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями 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 10 мг. 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги и ПВХ пленки. 1 или 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

4 года. Не использовать позднее срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Торрент Фармасьютикалс Лтд., Индия/Torrent Pharmaceuticals Ltd., India

Торрент Хаус, Офф Ашрам Роуд, Ахмедабад 380 009, Индия/Torrent House, Off Ashram Road, Ahmedabad 380 009, India

Фактический адрес производственной площадки:

Торрент Фармасьютикалс Лтд./Torrent Pharmaceuticals Ltd., India

Индрад-382721, Тал-Кади, Дист. Мехсана, Индия/Indrad-382721, Tal-Kadi, Dist. Mehsana, India

Организация, принимающая претензии:

Представительство «Торрент Фармасьютикалс Лтд.»:

г. Москва 117418 ул. Новочеремушкинская, д. 61

тел: +7 (495) 258 59 90, факс: +7 (495) 258 59 89; e-mail: torrent@torrentpharma.ru