

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата

Новэкс Домперидон

МИНЗДРА В РОССИИ

ЛП - 007958-170322

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Новэкс Домперидон

Международное непатентованное наименование: домперидон

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: домперидона малеат – 12,72 мг (в пересчете на домперидон – 10 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 74,28 мг, кросскармеллоза натрия – 7,00 мг, повидон К-30 – 3,00 мг, магния стеарат – 3,00 мг, пленочная оболочка «Инста коат уайт (Instacoat) IC-U-1308 – 3,00 мг (гидроксипропилметилцеллюлоза – 1,00 мг, полиэтиленгликоль - 0,35 мг, тальк - 1,00 мг, титана диоксид – 0,65 мг).

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, на поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство, центральный блокатор дофаминовых рецепторов.

Код АТХ: A03FA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика: Домперидон – центральный антагонист D₂ – 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

13 10 14

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 мин. 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 мин 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» (AUS) несколько увеличивается.

При приеме внутрь домперидон не накапливается и не индуцирует собственный метаболизм; C_{max} в плазме крови - 21 нг/мл через 90 мин 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 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 концентрация 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 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 ч. 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

- повышенная чувствительность к домперидону или любому из компонентов препарата;
- пролактинсекретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- нарушение функции печени средней и тяжелой степени тяжести;
- нарушение проводимости сердца, особенно удлинение интервала QT_c, выраженные электролитные нарушения или заболевания сердца, такие как хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- кровотечения из желудочно-кишечного тракта, механическая кишечная непроходимость, перфорация желудка или кишечника;
- одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT, за исключением апоморфина (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Особые указания»);
- одновременный прием пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как кларитромицин, итраконазол, флуконазол, позаконазол, вориконазол, ритонавир, саквинавир, амиодарон, телитромицин, телапревир;
- масса тела менее 35 кг;

- детский возраст до 12 лет при массе тела менее 35 кг;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- детский возраст от 12 до 18 лет;
- нарушения функции почек;
- одновременное применение лекарственных препаратов, вызывающих брадикардию и гипокалиемию, а также азитромицина и рокситромицина;
- одновременное применение с апоморфином.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

Внутрь. Рекомендуется принимать таблетки домперидона за 15-30 мин 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 больных 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 – ажитация (повышенная возбудимость), нервозность, раздражительность.

Нарушения со стороны нервной системы: очень редко – головокружение, экстрапирамидальные 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

Антихолинергические препараты могут нейтрализовать действие домперидона.

Пероральная биодоступность домперидона уменьшается после предшествующего приема циметидина или натрия гидрокарбоната. Не следует принимать антацидные и антисекреторные препараты одновременно с домперидоном, так как они снижают его биодоступность после приема внутрь.

Основной путь метаболизма домперидона осуществляется посредством изофермента CYP3A4. Результаты исследований *in vitro* и накопленный клинический опыт применения домперидона показывают, что сопутствующее применение лекарственных средств, значительно ингибирующих этот изофермент, может сопровождаться увеличением концентраций домперидона в плазме. Сочетанное применение домперидона с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, которые, по полученным данным, вызывают удлинение интервала QT_c, - противопоказано.

Взаимодействие со следующими препаратами может вызвать риск увеличения интервала QT_c:

Противопоказанные комбинации:

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT_c

- антиаритмические средства класса IA (например, дизопирамид, хинидин);
- антиаритмические средства класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедаарон, ибутилид, соталол);
- определенные антипсихотические средства (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);
- определенные антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам);
- определенные антибиотики (например, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин);
- определенные противогрибковые средства (например, пентамидин);

(например, галофантрин,

СОГЛАСОВАНО

- определенные противомалярийные средства (например, галофантрин, лумефантрин);
- определенные желудочно-кишечные лекарственные средства (например, цизаприд, доласентрон, прукалоприд)
- определенные противоопухолевые лекарственные средства (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- определенные антигистаминные препараты (например, мехитазин, мизоластин);
- некоторые другие лекарственные средства (например, бепридил, дифеманила метилсульфат, метадон).

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4:

- азольные противогрибковые препараты, такие, как флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол;
- антибиотики-макролиды, например, кларитромицин, эритромицин, телитромицин.

При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 200 мг кетоконазола 2 раза в сутки отмечалось удлинение интервала QT_c в среднем на 9,8 мс в течение всего периода наблюдения, в отдельные моменты изменения варьировали от 1,2 до 17,5 мс. При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 500 мг эритромицина 3 раза в сутки отмечалось удлинение интервала QT_c в среднем на 9,9 мс в течение всего периода наблюдения, в отдельные моменты изменения варьировали от 1,6 до 14,3 мс. В каждом из этих исследований C_{max} и AUC домперидона были увеличены примерно в 3 раза. В данных исследованиях монотерапия домперидоном 10 мг для приема внутрь 4 раза в сутки вызывала увеличение среднего интервала QT_c, составившее 1,6 мс (исследование кетоконазола) и 2,5 мс (исследование эритромицина), тогда как монотерапия кетоконазолом (200 мг 2 раза в сутки) и монотерапия эритромицином (500 мг 3 раза в сутки) приводили к увеличению интервала QT_c, составившего 3,8 и 4,9 мс в течение периода наблюдения соответственно.

Нерекомендованные комбинации

- антагонисты кальция, такие, как дилтиазем и верапамил;
- некоторые антибиотики из группы макролидов.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью:

- апоморфин*;
- препараты, вызывающие брадикардию и гипокалиемию;
- азитромицин, рокситромицин.

Вышеуказанный список препаратов является типичным, но не исчерпывающим.

*Домперидон противопоказан при совместном приеме с лекарственными средствами,

13 10 14

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.

Одновременное применение с леводопой

При совместном применении может наблюдаться повышение концентрации леводопы в плазме крови (30-40 %), коррекции доз не требуется.

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.

Применение при заболеваниях почек

Так как очень небольшой процент домперидона выводится почками в неизменном виде, то коррекция разовой дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Однако при повторном применении домперидона частота применения должна быть снижена до одного – двух раз в сутки, в зависимости от тяжести нарушений функции почек, а также может возникнуть необходимость снижения дозы. При длительной терапии пациенты должны находиться под регулярным наблюдением.

Эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы

Домперидон может вызвать 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.

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 соблюдаются 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 вызвать 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 и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

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

По 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В оригинальной упаковке (блистер в пачке) при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель/Владелец регистрационного удостоверения

Хербион Пакистан Прайвет Лимитед, Участок № 30, Сектор 28, Промышленная Зона
Коранги, Карачи, Почтовый индекс № 74900, Пакистан.

www.herbion.com

Адрес места производства: Промышленный Треугольник, Кахута Роуд, Хумак,
Исламабад, Пакистан.

Организация, принимающая претензии потребителей

Представительство ЗАК Хербион Интернейшнл Инк.

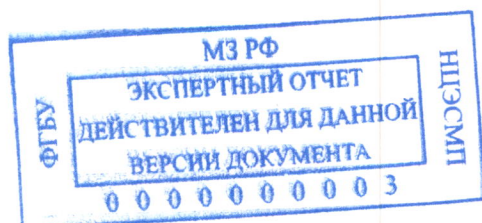
108820, г. Москва, поселение Мосрентген, Киевское шоссе, 21 километр, домовладение 3,
строение 1. Тел.: (495) 781-46-43.

Генеральный директор

ООО «Ноофарма»



Е.К. Туманов



13 10 14