

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Домперидон



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Домперидон

Международное непатентованное или группировочное наименование: домперидон

Лекарственная форма: суспензия для приема внутрь

Состав:

В 1 мл содержится:

Действующее вещество: домперидон – 1,00 мг.

Вспомогательные вещества: сорбитол некристаллизующийся 70 % – 455,40 мг, целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия – 12,00 мг, метилпарагидроксибензоат – 1,80 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0,20 мг, натрия сахаринат – 0,20 мг, полисорбат-20 – 0,10 мг, натрия гидроксид – до pH 5,2-7,2, вода очищенная – до 1 мл.

Описание: однородная суспензия белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство – дофаминовых рецепторов блокатор центральный.

Код АТХ: A03FA03

Фармакологические свойства

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 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

При приеме натощак 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 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 домперидона с радиоактивной меткой у животных показали его широкое распределение в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества препарата проникают через плаценту у крыс.

Домперидон подвергается быстрому и интенсивному метаболизму путем гидроксирования 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 гидроксировании домперидона.

Выведение с мочой и калом составляет 31 % и 66 % от дозы при приеме внутрь, соответственно. Доля домперидона, выделяющегося в неизменном виде, является небольшой (10 % - с калом и приблизительно 1 % - с мочой).

Плазменный период полувыведения 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 часов, но концентрации домперидона в плазме крови 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 (площадь под кривой «концентрация-время») и C_{max} (максимальная концентрация) в плазме крови домперидона были в 2,9 и 1,5 раза выше, чем у здоровых добровольцев, соответственно. Доля несвязанной фракции повышалась на 25 % и период полувыведения ($T_{1/2}$) 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

Комплекс диспептических симптомов, часто ассоциирующийся с замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, эзофагитом:

- чувство переполнения в эпигастрии, ранняя насыщаемость, ощущение вздутия живота, боль в верхней части живота;
- отрыжка, метеоризм;
- тошнота, рвота;
- изжога, срыгивание желудочным содержимым или без него.

Тошнота и рвота функционального, органического, инфекционного происхождения, вызванные радиотерапией, лекарственной терапией или нарушением диеты. Специфическим показанием является тошнота и рвота, вызванные агонистами дофамина в случае применения при болезни Паркинсона (такими как леводопа и бромокриптин).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к домперидону или любому другому компоненту препарата;
- Пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- Одновременный прием пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, вызывающих удлинение интервал QTc, таких как кларитромицин, итраконазол, флуконазол, позаконазол, вориконазол, ритонавир, саквинавир, амиодарон, телитромицин, теллапревир (см. разделы

«Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»);

- В случаях, когда стимулирование двигательной функции желудка может быть опасным, например, при желудочно-кишечном кровотечении, механической непроходимости или прободении;
- Нарушения функции печени средней или тяжелой степени;
- Детский возраст до 12 лет при массе тела менее 35 кг.

С осторожностью

Нарушение функции почек, нарушение ритма и проводимости сердца, в том числе удлинение интервала QT, нарушения электролитного баланса, застойная сердечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных о применении домперидона во время беременности недостаточно. К настоящему времени не имеется данных о повышении риска пороков развития у людей. Тем не менее препарат Домперидон следует назначать при беременности только в том случае, если его применение оправдано ожидаемой терапевтической пользой.

Лактация

Количество домперидона, которое может попасть в организм ребенка с грудным молоком, является небольшим. Максимальная относительная доза для младенцев (%) оценивается на уровне около 0,1 % от дозы, принятой матерью, в расчете на массу тела. Неизвестно, оказывает ли этот уровень отрицательное воздействие на новорожденных. В связи с этим, при применении препарата Домперидон в период лактации, следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Рекомендуется принимать препарат Домперидон до еды, в случае приема после еды абсорбция домперидона немного замедляется.

Взрослые и подростки старше 12 лет с массой тела 35 кг и более и дети до 12 лет с массой тела 35 кг и более: 10 мл 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 30 мл (30 мг).

Домперидон должен применяться в наименьшей эффективной дозировке. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозировку. У детей передозировка может вызвать нарушения со стороны нервной системы (см. «Передозировка»).

У пациентов всех возрастных категорий обычно для терапии острой тошноты и рвоты

максимальная продолжительность непрерывного приема препарата не должна превышать одну неделю. Если тошнота и рвота продолжаются дольше одной недели, пациенту следует повторно проконсультироваться со своим врачом. По другим показаниям продолжительность терапии составляет 4 недели. Если симптомы не исчезают в течение 4 недель, необходимо провести повторное обследование пациента и оценить необходимость продолжения терапии.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

Поскольку период полувыведения домперидона увеличивается при тяжелых нарушениях функции почек, при повторном применении частота приема препарата Домперидон должна быть снижена до 1-2 раз в сутки в зависимости от тяжести нарушений, может также потребоваться снижение дозы. При длительной терапии следует проводить регулярное обследование таких пациентов (см. раздел «Особые указания»).

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

Применение препарата Домперидон противопоказано у пациентов со среднетяжелой (7-9 по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (> 9 по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»). У пациентов с легкой (5-6 по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Инструкция по применению

Перед употреблением следует перемешать содержимое флакона, осторожно взбалтывая его во избежание образования пены.

Суспензия поставляется в упаковке, защищенной от случайного вскрытия детьми. Флакон следует открывать следующим образом:

- надавите сверху на пластмассовую крышку флакона, одновременно поворачивая ее против часовой стрелки;
- снимите отвинченную крышку.

Шприц

Поместите шприц во флакон. Придерживая на месте нижнее кольцо, поднимите верхнее до отметки 5 мл.

Придерживая за нижнее кольцо, извлеките наполненный шприц из флакона. Опустошите шприц. Закройте флакон. Промойте шприц водой. Разовая дозировка – 10 мл (2 мерных шприца).

Побочное действие

По данным клинических исследований

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у ≥ 1 % пациентов, принимавших домперидон: депрессия, тревога, снижение или отсутствие либидо, головная боль, сонливость, акатизия, диарея, сухость во рту, 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. Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения):

очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

По данным спонтанных сообщений о нежелательных явлениях, выявленных в пострегистрационном периоде применения домперидона

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

Психические нарушения: очень редко - повышенная возбудимость (преимущественно у детей), нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы: очень редко - головокружение, экстрапирамидные расстройства и судороги (преимущественно у детей).

Нарушения со стороны сердечно - сосудистой системы: очень редко – удлинение интервала QT, серьезные желудочковые аритмии*, 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, повышение уровня пролактина крови.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных клинических исследований

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

Психические нарушения: нечасто - повышенная возбудимость (преимущественно у детей), нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение; *редко* – судороги (преимущественно у детей); *частота неизвестна* - экстрапирамидные расстройства (преимущественно у детей).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна – удлинение интервала QT, серьезные желудочковые аритмии*, внезапная коронарная смерть*.

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - отклонение лабораторных показателей функции печени; *редко* - повышение уровня 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

Случаи передозировки были отмечены, в основном, у грудных детей и детей старшего возраста. Симптомы передозировки могут включать повышенную возбудимость, изменение сознания, судороги, дезориентацию, сонливость и экстрапирамидные реакции.

Лечение

Специфического антидота домперидона не существует. В случае передозировки рекомендуется промывание желудка в течение одного часа с момента приема препарата и применение активированного угля. Рекомендуется внимательно следить за состоянием пациента и проводить поддерживающую терапию. Антихолинергические средства, препараты, применяемые для лечения паркинсонизма, или антигистаминные препараты могут оказаться эффективными при возникновении экстрапирамидных реакций.

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 (см. раздел «Особые указания»). Главную роль в метаболизме домперидона играет изофермент CYP3A4. Результаты исследований *in vitro* и клинический опыт применения домперидона показывают, что одновременное применение лекарственных средств, которые значительно ингибируют этот изофермент, может вызвать повышение концентраций домперидона в плазме. Поэтому сочетанное применение домперидона с сильнодействующими ингибиторами изофермента CYP3A4, которые, по полученным данным, вызывают удлинение интервала QT, противопоказано. Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении домперидона с сильнодействующими ингибиторами изофермента CYP3A4, которые не вызывают удлинение интервала QT, а также с лекарственными средствами, которые, по полученным данным, вызывают удлинение интервала QT.

К числу сильных ингибиторов CYP3A4 относятся:

- Азольные противогрибковые препараты, такие как флуконазол*, итраконазол, кетоконазол* и вориконазол*;
- Антибиотики-макролиды, например, кларитромицин* и эритромицин*;
- Ингибиторы протеазы ВИЧ, например, ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир;
- Антагонисты кальция, такие как дилтиазем и верапамил;
- Амiodарон*;
- Апрепитант;
- Нефазодон;
- Телитромицин*.

(Препараты, помеченные звездочкой, кроме того, удлиняют интервал QTc (см. раздел «Противопоказания»)).

В ряде исследований фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий домперидона с пероральным кетоконазолом и пероральным эритромицином у здоровых добровольцев было показано, что эти препараты значительно ингибируют первичный метаболизм домперидона, осуществляемый изоферментом CYP3A4. При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 200 мг кетоконазола 2 раза в сутки отмечалось удлинение интервала QTc 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 QTc 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 три раза (см. раздел «Противопоказания»).

В настоящее время не известно, какой вклад в изменение интервала QTc вносят повышенные концентрации домперидона в плазме. В этих исследованиях монотерапия домперидоном (10 мг четыре раза в сутки) привела к удлинению интервала QTc на 1,6 мс (исследование кетоконазола) и на 2,5 мс (исследование эритромицина), тогда как монотерапия кетоконазолом (200 мг два раза в сутки) и монотерапия эритромицином (500 мг три раза в сутки) привели к удлинению интервала QTc на 3,8 и 4,9 мс, соответственно, в течение всего периода наблюдения. В другом исследовании с применением многократных доз у здоровых добровольцев не было обнаружено значимого удлинения интервала QTc во время стационарной монотерапии домперидоном (40 мг четыре раза в сутки, общая суточная доза 160 мг, что существенно превышает рекомендуемую максимальную суточную дозу). При этом концентрации домперидона в плазме были сходны с таковыми в исследованиях взаимодействия домперидона с другими препаратами. Сочетанное применение антихолинергических лекарственных средств (например, декстрометорфана, дифенгидрамина) может препятствовать развитию антидиспептических эффектов домперидона. Поскольку домперидон обладает гастрокинетическим действием, теоретически он мог бы влиять на абсорбцию одновременно применяющихся пероральных препаратов, в частности, препаратов с пролонгированным высвобождением активного вещества или препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Однако применение домперидона у пациентов на фоне приема парацетамола или дигоксина не влияло на уровень этих препаратов в крови.

Домперидон можно принимать одновременно с:

- нейролептиками, действие которых он не усиливает;
- с агонистами дофаминергических рецепторов (бромкриптин, леводопа), поскольку он угнетает их нежелательные периферические эффекты, такие как нарушения пищеварения, тошнота и рвота, не влияя при этом на их центральные эффекты.

Особые указания

При совместном применении препарата Домперидон с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после, а не до еды, т.е. их не следует принимать одновременно с препаратом Домперидон. Суспензия для приема внутрь Домперидон содержит сорбитол и не рекомендована для приема пациентами с непереносимостью сорбитола.

Применение у детей

Домперидон в редких случаях может вызывать неврологические побочные эффекты (см. раздел «Побочное действие»). В связи с этим, следует строго придерживаться рекомендованной дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). Неврологические нежелательные эффекты могут быть вызваны у детей передозировкой препарата, но необходимо принимать во внимание и другие возможные причины таких эффектов.

Применение при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска серьезных желудочковых аритмий или внезапной коронарной смерти (см. раздел «Побочное действие»). Риск может быть более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих препарат в суточных дозах более 30 мг. Пациенты старше 60 лет перед приемом препарата Домперидон должны проконсультироваться с врачом (см. раздел «Способ применения и дозы»). Применение домперидона и прочих препаратов, приводящих к удлинению интервала QTc, не рекомендовано у пациентов с имеющимися нарушениями проводимости, в частности, удлинением интервала QTc, и у пациентов с выраженными нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия) или с брадикардией, или у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность. Как известно, на фоне нарушения электролитного равновесия и брадикардии повышается риск возникновения аритмий. В случае появления признаков или симптомов, которые могут быть связаны с сердечной аритмией, терапию препаратом необходимо прекратить и проконсультироваться у врача.

Применение при заболеваниях почек

Так как очень небольшой процент препарата выводится почками в неизменном виде, то коррекция разовой дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Однако, при повторном назначении домперидона, частота применения должна быть снижена до одного-двух раз в сутки, в зависимости от тяжести нарушений функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). При длительной терапии пациенты должны находиться под регулярным наблюдением.

Потенциал лекарственного взаимодействия

Основной путь метаболизма домперидона осуществляется посредством CYP3A4. In vitro данные и результаты исследований у человека показывают, что сопутствующее применение лекарственных средств, значительно ингибирующих этот фермент, может сопровождаться увеличением концентраций домперидона в плазме. Сочетанное применение домперидона с сильнодействующими ингибиторами CYP3A4, которые, по полученным данным, вызывают

удлинение интервала QT, противопоказано (см. «Противопоказания»). Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении домперидона с сильнодействующими ингибиторами СYP3A4, которые не вызывают удлинение интервала QT, такими как индинавир, и необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет возникновения признаков или симптомов нежелательных реакций (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении домперидона с лекарственными средствами, которые, по полученным данным, вызывают удлинение интервала QT, и необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет возникновения признаков или симптомов сердечно-сосудистых нежелательных реакций. Примеры таких лекарственных средств:

- антиаритмические средства класса IA (например, дизопирамид, хинидин);
- антиаритмические средства класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- определенные антипсихотики (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);
- определенные антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам);
- определенные антибиотики (например, левофлоксацин, моксифлоксацин);
- определенные противогрибковые средства (например, пентамидин);
- определенные противомаларийные средства (например, галофантрин);
- определенные желудочно-кишечные лекарственные средства (например, доласетрон);
- определенные противоопухолевые лекарственные средства (например, торемифен, вандетаниб);
- некоторые другие лекарственные средства (например, бепридил, метадон).

Если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности – не выливайте 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

Суспензия для приема внутрь 1 мг/мл.

По 100 мл или 200 мл суспензии во флакон стеклянный из коричневого стекла, снабженный адаптером для шприца, закупоренный крышкой винтовой полипропиленовой с контролем первого вскрытия или крышкой полипропиленовой с системой «нажать-повернуть».

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Один флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению, а также шприцем-дозатором помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте. Перед употреблением взбалтывать!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Производитель: ООО «Озон»

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

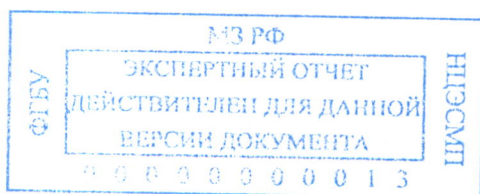
Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

Представитель ООО "Атолл"
по доверенности



Ивасько Ю.Г.



13 66 77