

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МОТОРИКС

(MOTORIX)

Склад:

діюча речовина: домперидон;

1 таблетка містить домперидону 10 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; натрію кроскармелоза; целюлоза мікрокристалічна; натрію лаурилсульфат; повідон; магнію стеарат;

оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry II White (гіпромелоза (гідроксипропілметил- целюлоза); лактоза, моногідрат; поліетиленгліколь; титану діоксид (E 171); тріацетин).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, з двоопуклою поверхнею, з рискою.

Фармакотерапевтична група. Стимулятори перистальтики. Код АТХ А03F А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Домперидон – антагоніст дофаміну з протиблювотними властивостями. Домперидон незначною мірою проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Застосування домперидону дуже рідко супроводжується екстрапірамідними побічними ефектами, особливо у дорослих, але домперидон стимулює виділення пролактину з гіпофізу. Його протиблювотна дія, можливо, зумовлена поєднанням периферичної (гастрокінетичної) дії та антагонізму до рецепторів дофаміну у тригерній зоні хеморецепторів, що знаходиться поза гематоенцефалічним бар'єром у задній ділянці (*area postrema*). Низькі концентрації, що визначались у мозку, вказують на переважно периферичну дію лікарського засобу на рецептори дофаміну.

При застосуванні внутрішньо домперидон підвищує тиск у нижніх відділах стравоходу, покращує антродуоденальну моторику та прискорює звільнення шлунка. Домперидон не впливає на шлункову секрецію.

Вплив на інтервал QT/QTc і електрофізіологію серця

Відомо, що відповідно до міжнародних рекомендацій ICH-E14, ретельне дослідження інтервалу QT було проведено у здорових людей. Це дослідження було подвійним, плацебо контрольованим, і його проводили з використанням рекомендованих і над терапевтичних доз (10 і 20 мг введення 4 рази на день). При одночасному прийомі 20 мг домперидону 4 рази на добу, відзначалося подовження інтервалу QT і зміни варіювалися від 3,4 до 5,9 мс протягом усього періоду спостереження, та цей показник не перевищував 10 мс. Продовження QT, спостережуване в цьому дослідженні, коли домперидон вводився відповідно до рекомендованого дозування, не є клінічно значимим.

Ця відсутність клінічного значення підтверджується фармакокінетичними параметрами та даними щодо інтервалу QTc, отриманими у ході двох більш давніх досліджень, які включали 5-денне лікування 20 мг і 40 мг домперидону 4 рази на добу. ЕКГ записували перед дослідженням, на 5-й день через 1 годину (приблизно у t_{max}) після ранкової дози та через 3 дні. В обох дослідженнях не спостерігалось різниці між QTc після активного лікування та застосування плацебо. Таким чином, було зроблено висновок, що прийом домперидону у дозі 80 і 160 мг на добу не мав клінічно значущого впливу на QTc у здорових добровольців.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Домперидон швидко абсорбується при пероральному прийомі натще, максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 60 хвилин. Низька абсолютна біодоступність перорального домперидону (приблизно 15 %) зумовлена екстенсивним метаболізмом першого проходження у стінці кишечника та в печінці. Хоча у здорових людей біодоступність домперидону збільшується при прийомі після їди, хворим зі скаргами шлунково-кишкового характеру слід приймати домперидон за 15-30 хвилин до їди. Знижена кислотність шлунка зменшує абсорбцію домперидону. При пероральному прийомі лікарського засобу після їди максимальна абсорбція дещо уповільнюється.

Розподіл. При пероральному прийомі домперидон не кумулюється і не індукує власний обмін; максимальний рівень у плазмі через 90 хвилин (21 нг/мл) після двотижневого перорального прийому по 30 мг на добу був майже таким же, як після прийому першої дози (18 нг/мл). Домперидон на 91-93 % зв'язується з білками плазми крові. Дослідження розподілу домперидону показали його значний розподіл у тканинах, але низьку концентрацію в мозку. У тварин невеликі кількості лікарського засобу проникають крізь плаценту.

Метаболізм. Домперидон швидко та екстенсивно метаболізується у печінці шляхом гідроксидування та N-деалкілювання. Дослідження метаболізму *in vitro* з діагностичними інгібіторами показали, що CYP3A4 є головною формою цитохрому P450, залученою до N-деалкілювання домперидону, а CYP3A4, CYP1A2 та CYP2E1 беруть участь у ароматичному гідроксидуванні домперидону.

Виведення. Виведення із сечею та калом становить відповідно 31 % та 66 % від пероральної дози. Виділення лікарського засобу в незмінені вигляді становить невеликий відсоток (10 % з калом та приблизно 1 % із сечею). Період напіввиведення з плазми крові після прийому разової дози становить 7-9 годин у здорових добровольців, але подовжений у хворих із тяжкою нирковою недостатністю.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції печінки. У пацієнтів з порушенням функції печінки середнього

ступеня (7–9 балів за шкалою П'ю, клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) AUC і $C_{\max}$ домперидону були у 2,9 і 1,5 раза вищими, відповідно, ніж у здорових добровольців. Вільна фракція підвищувалася на 25 %, а кінцевий період напіввиведення подовжувався з 15 до 23 годин. У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня спостерігалася дещо нижча експозиція, ніж у здорових добровольців, з огляду на $C_{\max}$ і AUC без змін у зв'язуванні з білками або кінцевому періоді напіввиведення. Застосування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки важкого ступеня не досліджували (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції нирок. У пацієнтів з порушенням функції нирок важкого ступеня (креатинін сироватки крові > 6 мг/100 мл, тобто $> 0,6$ ммоль/л) період напіввиведення домперидону подовжується з 7,4 до 20,8 години, але плазмова концентрації препарату нижча, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Дуже невелика кількість препарату (приблизно 1 %) виводиться нирками у незміненому вигляді (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Для полегшення симптомів нудоти та блювання.

Протипоказання.

Моторикс протипоказаний:

- хворим зі встановленою підвищеною чутливістю до лікарського засобу або допоміжних речовин;
- хворим з пролактин-секреторною пухлиною гіпофіза (пролактиномою);
- хворим з тяжкими або помірними порушеннями функції печінки та/або нирок (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетичні властивості»);
- хворим з відомим подовженням інтервалів серцевої провідності, зокрема QTc, хворим зі значними порушеннями балансу електролітів або з фоновими хворобами серця, такими як застійна серцева недостатність (див. розділ «Особливості застосування»);
- хворим з печінковою недостатністю;
- якщо стимуляція рухової функції шлунка може бути небезпечною, наприклад, при шлунково-кишковій кровотечі, механічній непрохідності або перфорації;
- протипоказане одночасне застосування кетоконазолу, еритроміцину або інших сильнодіючих інгібіторів CYP3A4;
- протипоказане одночасне застосування лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, таких як флуконазол, еритроміцин, ітраконазол, пероральний кетоконазол, посаконазол, ритонавір, саквінавір, талапревір, вориконазол, кларитроміцин, аміодарон, телітроміцин (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антихолінергічні лікарські засоби можуть нейтралізувати антидиспептичну дію Моториксу. У зв'язку з фармакодинамічною та/або фармакокінетичною взаємодіями підвищується ризик виникнення подовження QT-інтервалу.

Не слід приймати антацидні та антисекреторні лікарські засоби одночасно з Моториксом, оскільки вони знижують його біодоступність після прийому внутрішньо (див. розділ «Особливості застосування»).

Домперидон метаболізується переважно за допомогою CYP3A4.

Згідно з даними досліджень *in vitro* супутнє застосування лікарських засобів, що значним чином пригнічують цей фермент, може призвести до підвищення рівня домперидону у плазмі крові.

При застосуванні домперидону супутньо із потужними інгібіторами CYP3A4, здатними подовжувати інтервал QT, спостерігалися клінічно значущі зміни інтервалу QT. Тому супутнє застосування домперидону з певними лікарськими засобами протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування нижченаведених лікарських засобів разом з домперидоном протипоказане.

Усі лікарські засоби, які подовжують інтервал QT:

- антиаритмічні лікарські засоби класу IA (наприклад, дизопірамід, хінідин, гідрохінідин);
- антиаритмічні лікарські засоби класу III (наприклад, аміодарон, дофетилід, дронедазон, ібутилід, соталол);
- деякі нейролептичні лікарські засоби (наприклад, галоперидол, пімозид, сертиндол);
- деякі антидепресанти (наприклад, циталопрам, есциталопрам);
- деякі антибіотики (наприклад, левофлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин, спіраміцин);
- деякі протигрибкові лікарські засоби (наприклад, пентамідин);
- деякі протималярійні лікарські засоби (наприклад, галофантрин, люмефантрин);
- деякі шлунково-кишкові лікарські засоби (наприклад, цизаприд, доласетрон, прукралоприд);
- деякі антигістамінні лікарські засоби (наприклад, мекітазин, мізоластин);
- деякі лікарські засоби, що застосовуються при онкологічних захворюваннях

(наприклад, тореміфен, вандетаніб, вінкамін);

- деякі інші лікарські засоби (наприклад, бепридил, метадон, дифеманіл).

Прикладами сильних інгібіторів CYP3A4, з якими протипоказано застосовувати Моторикс, є:

- азольні протигрибкові лікарські засоби, такі як флуконазол*, ітраконазол, кетоконазол* і вориконазол*;
- макролідні антибіотики, такі як кларитроміцин* і еритроміцин*;
- інгібітори протеази*;
- інгібітори ВІЛ-протеази, такі як ампренавір, атазанавір, фосампренавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір і саквінавір;
- антагоністи кальцію, такі як дилтіазем і верапаміл;
- аміодарон*;
- амрепітант;
- нефазодон;
- телітроміцин*.

*продовжують інтервал QTc.

Одночасне застосування наступних речовин вимагає обережності.

Обережно застосовувати з препаратами, що спричиняють брадикардію і гіпокаліємію, а також з наступними макролідами, що можуть спричинити подовження інтервалу QT: азитроміцин і рокситроміцин (кларитроміцин протипоказаний, оскільки це потужний інгібітор CYP3A4).

Слід з обережністю застосовувати домперидон супутньо з потужними інгібіторами CYP3A4, які не спричиняли подовжень інтервалу QT, такими як індинавір, і за пацієнтами слід пильно наглядати на випадок появи ознак або симптомів небажаних реакцій.

Вищенаведений перелік є репрезентативним, але не є вичерпним.

Моторикс можна поєднувати з:

- нейролептиками, дію яких він посилює;
- дофамінергічними агоністами (бромокриптином, L-допою), небажані периферичні дії яких, такі як порушення травлення, нудоту, блювання, він пригнічує без нейтралізації основних властивостей.

В окремих дослідженнях фармакокінетичної/фармакодинамічної взаємодії *in vivo* при одночасному пероральному застосуванні кетоконазолу або еритроміцину у здорових добровольців було підтверджено, що ці препарати значним чином пригнічують пресистемний

метаболізм домперидону, опосередкований CYP3A4. При супутньому застосуванні 10 мг домперидону перорально 4 рази на добу та 200 мг кетоконазолу перорально 2 рази на добу в період спостереження було відзначено подовження інтервалу QTc в середньому на 9,8 мсек; окремі значення коливалися від 1,2 до 17,5 мсек. При супутньому застосуванні 10 мг домперидону 4 рази на добу та 500 мг еритроміцину перорально 3 рази на добу інтервал QTc у період спостереження подовжувався в середньому на 9,9 мсек, інтервал окремих значень становив від 1,6 до 14,3 мсек. Рівноважні значення $C_{\max}$ і AUC домперидону зростали приблизно втричі у кожному з цих досліджень взаємодії. Внесок підвищених плазматичних концентрацій домперидону на спостережуваний ефект на QTc невідомий. У цих дослідженнях у випадку монотерапії домперидоном (10 мг перорально 4 рази на добу) інтервал QTc подовжувався в середньому на 1,6 мсек (дослідження кетоконазолу) та 2,5 мсек (дослідження еритроміцину), в той час як застосування лише кетоконазолу (200 мг 2 рази на добу) або еритроміцину (500 мг 3 рази на добу) призводило до збільшення інтервалу QTc в період спостереження на 3,8 та 4,9 мсек відповідно.

Теоретично, оскільки Моторикс чинить прокінетичну дію на шлунок, це може впливати на всмоктування пероральних лікарських засобів, що застосовуються супутньо, зокрема на лікарські форми пролонгованого вивільнення або кишковорозчинні. Однак у пацієнтів, стан яких вже стабілізувався на тлі застосування дигоксину або парацетамолу, супутнє застосування домперидону не впливало на рівні цих лікарських засобів у крові.

Особливості застосування.

Лікарський засіб Моторикс не рекомендується при захитуванні.

Лікарський засіб Моторикс слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку або пацієнтам з наявним захворюванням серця або із захворюванням серця в анамнезі.

Серцево-судинні ефекти. Домперидон був пов'язаний з пролонгацією інтервалу QT на ЕКГ. Відомо, що під час постмаркетингового спостереження спостерігалися дуже рідкісні випадки пролонгації QT та тріпотіння-мерехтіння шлуночків у пацієнтів, які приймали домперидон. Ці повідомлення включали інформацію про пацієнтів з іншими несприйнятливими чинниками ризику, електролітними порушеннями та супутньою терапією, які можуть бути сприяючими факторами.

Відповідно до керівництва ICH-E14, було проведено дослідження з ретельним вивченням інтервалу QT у здорових осіб. Подовження інтервалу QT, яке спостерігали у дослідженні при застосуванні домперидону, згідно з рекомендованим режимом дозування у звичайних терапевтичних дозах (по 10 або 20 мг 4 рази на добу), не має клінічного значення.

Застереження. Домперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам з легким порушенням функції печінки та/або нирок.

Через підвищений ризик шлуночкової аритмії лікарський засіб Моторикс протипоказано застосовувати пацієнтам із подовженням інтервалів серцевої провідності, зокрема QTc, пацієнтам зі значними порушеннями балансу електролітів (гіпокаліємією, гіперкаліємією, гіпомагніємією) або брадикардією, або пацієнтам із фоновими хворобами серця, такими як застійна серцева недостатність. Відомо, що порушення балансу електролітів (гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпомагніємія) та брадикардія є

станами, що підвищують проаритмогенний ризик.

У випадку появи ознак чи симптомів, що можуть бути пов'язані із серцевою аритмією, застосування лікарського засобу Моторикс потрібно припинити, а пацієнту слід негайно проконсультуватися із лікарем.

Таблетки Моторикс містять лактозу, тому лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам з непереносимістю лактози, галактоземією та мальабсорбцією глюкози/галактози.

Порушення функції нирок. Період напіввиведення домперидону при тяжкому порушенні функції нирок подовжений. При тривалому застосуванні частоту дозування домперидону слід зменшити до одного або двох разів на добу залежно від тяжкості порушення. Також може виникнути потреба в зниженні дози.

Антацидні або антисекреторні лікарські засоби не слід приймати одночасно з лікарським засобом Моторикс, оскільки вони знижують пероральну біодоступність домперидону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При сумісному застосуванні лікарський засіб Моторикс слід приймати перед їдою, антацидні або антисекреторні лікарські засоби – після їди.

Застосування з кетоконазолом. У дослідженнях взаємодії з пероральною формою кетоконазолу відзначалось подовження QT-інтервалу. Хоча значення цього дослідження чітко не встановлено, слід обрати альтернативне лікування, якщо показана протигрибкова терапія кетоконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід враховувати наступну інформацію стосовно ризику розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань, зумовлених лікарськими засобами, що містять домперидон:

- деякі епідеміологічні дослідження показали, що домперидон може асоціюватися з підвищеним ризиком серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті;
- ризик серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті може бути вищим у пацієнтів віком від 60 років або при пероральному застосуванні доз лікарського засобу більше 30 мг на добу. Тому слід з обережністю застосовувати Моторикс пацієнтам літнього віку. Пацієнтам віком від 60 років перед прийомом лікарського засобу Моторикс слід проконсультуватися з лікарем;
- домперидон слід призначати дорослим та дітям у найнижчій ефективній дозі.

Співвідношення ризику та користі домперидону залишається сприятливим.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо постмаркетингового застосування домперидону вагітним жінкам обмежені. Тому Моторикс у період вагітності слід призначати лише тоді, коли, на думку лікаря, очікуваний позитивний ефект для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Кількість домперидону, яка може потрапити в організм немовляти через грудне молоко, надзвичайно низька. Максимальна відносна доза для немовлят (%) оцінюється на рівні близько 0,1 % від дози для матері з поправкою на масу тіла. Невідомо, чи він шкодить немовляті, тому матерям, які приймають Моторикс, варто утриматися від годування

груддю. Слід проявляти обережність у разі наявності чинників ризику подовження інтервалу QTc у дітей, які перебувають на грудному годуванні. Після експозиції в результаті проникнення препарату з грудним молоком не можна виключити появу побічних ефектів, зокрема кардіологічних ефектів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Після застосування домперидону спостерігалися запаморочення і сонливість. Тому пацієнтам слід рекомендувати утриматися від керування автотранспортом, роботи з іншими механізмами або іншої діяльності, яка потребує концентрації уваги і координації, доки вони не встановлять, як препарат впливає на них.

Спосіб застосування та дози.

Для полегшення симптомів нудоти та блювання.

Дорослі і діти віком від 12 років і масою тіла не менше 35 кг: по 1 таблетці (10 мг) 3 рази на добу.

Максимальна добова доза – 3 таблетки (30 мг на добу).

Рекомендується приймати лікарський засіб Моторикс перед прийомом їжі. Всмоктування лікарського засобу дещо затримується, якщо його приймати після прийому їжі. Тривалість лікування не повинна перевищувати 1 тиждень.

Дорослі віком > 60 років. Пацієнтам віком від 60 років перед прийомом лікарського засобу слід проконсультуватися з лікарем.

Порушення функції нирок. Оскільки період напіввиведення домперидону при порушенні функції нирок важкого ступеня (креатинін сироватки крові > 6 мг/100 мл, тобто > 0,6 ммоль/л) подовжений, частоту застосування лікарського засобу Моторикс слід зменшити до одного або двох разів на добу, залежно від ступеня тяжкості порушення; може також виникнути необхідність у зниженні дози. Пацієнтів з порушенням функції нирок важкого ступеня слід регулярно обстежувати (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції печінки. Лікарський засіб Моторикс протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки середнього (7–9 балів за шкалою Чайлда–П'ю) або важкого (> 9 балів за шкалою Чайлда–П'ю) ступеня. Корекція дози пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня (5–6 балів за шкалою Чайлда–П'ю) не потрібна.

Діти.

Лікарський засіб застосовувати для лікування дітей віком від 12 років і масою тіла не

менше 35 кг.

Домперидон слід призначати дітям у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду.

Передозування.

Симптоми. Симптомами передозування можуть бути ажитація, порушення свідомості, судоми, дезорієнтація, сонливість та екстрапірамідні реакції.

Лікування. Специфічного антидоту домперидону немає, але у випадку значного передозування рекомендоване промивання шлунка протягом 1 години після прийому лікарського засобу та застосування активованого вугілля, а також пильне спостереження за пацієнтом та підтримуюча терапія. Антихолінергічні лікарські засоби, засоби для лікування хвороби Паркінсона можуть бути ефективними для контролю екстрапірамідних реакцій.

Побічні реакції.

За умови дотримання рекомендацій з дозування та тривалості лікування домперидон зазвичай переноситься добре і небажані явища виникають нечасто.

З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, гіперчутливість.

З боку ендокринної системи: підвищення рівня пролактину.

Психічні розлади: нервозність, роздратованість, збудження, депресія, тривожність, зниження або відсутність лібідо.

З боку нервової системи: безсоння, запаморочення, спрага, судоми, млявість, головний біль, сонливість, акатизія, екстрапірамідальні розлади.

З боку серцево-судинної системи: набряк, відчуття серцебиття, порушення частоти та ритму серцевих скорочень, подовження інтервалу QT (частота невідома), серйозні шлуночкові аритмії, шлуночкові аритмії по типу «torsade de pointes», раптова серцева смерть.

З боку шлунково-кишкового тракту: гастроінтестинальні розлади, включаючи абдомінальний біль, регургітацію, зміну апетиту, нудоту, печію, запор; сухість у роті, короткочасні кишкові спазми, діарея.

З боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: галакторея, збільшення молочних залоз/гінекомастія, чутливість молочних залоз, виділення з молочних залоз, аменорея, набряк молочних залоз, біль у ділянці молочних залоз, порушення лактації, нерегулярний менструальний цикл.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: біль у ногах.

З боку сечовидільної системи: затримка сечі, дизурія, часте сечовипускання.

Загальні розлади: астенія.

З боку органів зору: окулогірні кризи.

Інше: кон'юнктивіт, стоматит.

Зміни лабораторних показників: підвищення рівня АЛТ, АСТ і холестерину, відхилення від норми показників функціональних тестів печінки; підвищення рівня пролактину у крові.

Оскільки гіпофіз знаходиться поза гематоенцефалічним бар'єром, домперидон може спричинити підвищення рівня пролактину. У поодиноких випадках така гіперпролактинемія може призводити до нейроендокринних побічних ефектів, таких як галакторея, гінекомастія та аменорея.

У період постмаркетингового застосування лікарського засобу відмінностей у профілі безпеки застосування у дорослих та дітей відзначено не було, за винятком екстрапірамідальних розладів та інших явищ, судом і збудження, пов'язаних із центральною нервовою системою, що спостерігалися переважно у дітей.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

МОТОРИКС

(MOTORIX)

Состав:

действующее вещество: домперидон;

1 таблетка содержит домперидона 10 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; крахмал прежелатинизированный, натрия кроскармеллоза; целлюлоза микрокристаллическая; натрия лаурилсульфат; повидон; магния

стеарат;

оболочка: смесь для пленочного покрытия Opadry II White (гипромеллоза (гидроксипропил-метилцеллюлоза); лактоза, моногидрат; полиэтиленгликоль; титана диоксид (Е 171); триацетин).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с риской.

Фармакотерапевтическая группа. Стимуляторы перистальтики. Код АТХ А03F А03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Домперидон – антагонист дофамина с противорвотными свойствами. Домперидон в незначительной степени проникает сквозь гематоэнцефалический барьер. Применение домперидона очень редко сопровождается экстрапирамидными побочными реакциями, особенно у взрослых, но домперидон стимулирует выделение пролактина из гипофиза. Его противорвотное действие, возможно, обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам дофамина в триггерной зоне хеморецепторов, которая находится за гематоэнцефалическим барьером в заднем участке (*area postrema*). Низкие концентрации домперидона, которые определяются в мозге, указывают на периферическое действие лекарственного средства на рецепторы дофамина.

При применении внутрь домперидон повышает давление в нижних отделах пищевода, улучшает антродуоденальную моторику и ускоряет освобождение желудка. Домперидон не влияет на желудочную секрецию.

Влияние на интервал QT/QTc и электрофизиологию сердца

Известно, что в соответствии с международными рекомендациями ICH-E14, тщательное исследование интервала QT было проведено у здоровых людей. Это исследование было двойным, плацебо контролируемым, и его проводили с использованием рекомендованных и над терапевтических доз (10 и 20 мг введение 4 раза в день). При одновременном приеме 20 мг домперидона 4 раза в сутки, отмечалось удлинение интервала QT и изменения варьировались от 3,4 до 5,9 мс в течение всего периода наблюдения, и этот показатель не превышал 10 мс.

Продолжение QT, наблюдаемое в этом исследовании, когда домперидон вводился в соответствии с рекомендованной дозировкой, не является клинически значимым.

Это отсутствие клинического значения подтверждается фармакокинетическими параметрами и данными относительно интервала QTс, полученными в ходе двух более давних исследований, которые включали 5-дневное лечение 20 мг и 40 мг домперидона 4 раза в сутки. ЭКГ записывали перед исследованием, на 5-й день через 1 час (примерно в $t_{\max}$) после утренней дозы и через 3 дня. В обоих исследованиях не наблюдалось разницы между QTс после активного лечения и применения плацебо. Таким образом, был сделан вывод, что прием домперидона в дозе 80 и 160 мг в сутки не имел клинически значимого влияния на QTс у здоровых добровольцев.

Фармакокинетика.

Всасывание. Домперидон быстро абсорбируется при пероральном приеме натощак, максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 60 минут. Низкая абсолютная биодоступность перорального домперидона (приблизительно 15 %) обусловлена экстенсивным метаболизмом первого прохождения в стенке кишечника и в печени. Хотя у здоровых людей биодоступность домперидона увеличивается при приеме после еды, больным с жалобами желудочно-кишечного характера следует принимать домперидон за 15-30 минут до еды. Сниженная кислотность желудка уменьшает абсорбцию домперидона. При пероральном приеме лекарственного средства после еды максимальная абсорбция несколько замедляется.

Распределение. При пероральном приеме домперидон не кумулируется и не индуцирует собственный обмен; максимальный уровень в плазме через 90 минут (21 нг/мл) после двухнедельного перорального приема по 30 мг в сутки был почти таким же, как после приема первой дозы (18 нг/мл). Домперидон на 91-93 % связывается с белками плазмы крови. Исследования распределения домперидона показали его значительное распределение в тканях, но низкую концентрацию в мозге. У животных небольшие количества лекарственного средства проникают сквозь плаценту.

Метаболизм. Домперидон быстро и экстенсивно метаболизируется в печени путем гидроксилирования и N-деалкилирования. Исследования метаболизма *in vitro* с диагностическими ингибиторами показали, что CYP3A4 является главной формой цитохрома P450, вовлеченной в N-деалкилирования домперидона, а CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участвуют в ароматическом гидроксилировании домперидона.

Выведение. Выведение с мочой и калом составляет соответственно 31 % и 66 % от пероральной дозы. Выделение лекарственного средства в неизмененном виде составляет небольшой процент (10 % с калом и приблизительно 1 % с мочой). Период полувыведения из плазмы крови после приема разовой дозы составляет 7-9 часов у здоровых добровольцев, но удлинен у больных с тяжелой почечной недостаточностью.

Особые группы пациентов

Нарушения функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени средней степени (7-9 баллов по шкале Пью, класс В по классификации Чайлда-Пью) AUC и $C_{\max}$ домперидона были в 2,9 и 1,5 раза выше, соответственно, чем у здоровых добровольцев. Свободная фракция повышалась на 25 %, а конечный период полувыведения удлинялся с 15 до 23 часов. У

пациентов с нарушениями функции печени легкой степени наблюдалась несколько ниже экспозиция, чем у здоровых добровольцев, учитывая $C_{\max}$ и AUC без изменений в связке с белками или конечном периоде полувыведения. Применение препарата пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени не исследовали (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушения функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (креатинин сыворотки крови > 6 мг/100 мл, то есть $> 0,6$ ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивается с 7,4 до 20,8 часа, но плазменная концентрация препарата ниже, чем в пациентов с нормальной функцией почек. Очень небольшое количество препарата (приблизительно 1 %) выводится почками в неизмененном виде (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Клинические характеристики.

Показания.

Для облегчения симптомов тошноты и рвоты.

Противопоказания.

Моторикс противопоказан:

- больным с установленной повышенной чувствительностью к лекарственному средству или вспомогательным веществам;
- больным с пролактин-секреторной опухолью гипофиза (пролактиномой);
- больным с тяжелыми или умеренными нарушениями функции печени и/или почек (см. разделы «Особенности применения», «Фармакокинетические свойства»);
- больным с известным удлинением интервалов сердечной проводимости, в частности QTc, больным со значительными нарушениями баланса электролитов или с фоновыми заболеваниями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность (см. раздел «Особенности применения»);
- больным с печеночной недостаточностью;
- если стимуляция двигательной функции желудка может быть опасной, например при желудочно-кишечном кровотечении, механической непроходимости или перфорации;
- противопоказано одновременное применение кетоконазола, эритромицина или других сильнодействующих ингибиторов CYP3A4;
- противопоказано одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, таких как флуконазол, эритромицин, итраконазол, пероральный кетоконазол, посаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, вориконазол, кларитромицин, амиодарон, телитромицин (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими

лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Антихолинергические лекарственные средства могут нейтрализовать антидиспептическое действие Моторикса. В связи с фармакодинамической и/или фармакокинетической взаимодействиями повышается риск возникновения удлинение QT-интервала.

Не следует принимать антацидные и антисекреторные лекарственные средства одновременно с Моториксом, поскольку они снижают его биодоступность после приема внутрь (см. раздел «Особенности применения»).

Домперидон метаболизируется преимущественно с помощью CYP3A4.

Согласно данным исследований *in vitro* сопутствующее применение лекарственных средств, что значительным образом угнетает этот фермент, может привести к повышению уровня домперидона в плазме крови.

При применении домперидона совместно с мощными ингибиторами CYP3A4, способными удлинять интервал QT, наблюдались клинически значимые изменения интервала QT. Поэтому сопутствующее применение домперидона с определенными лекарственными средствами противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Сопутствующее применение нижепереведенных лекарственных средств вместе с домперидоном противопоказано.

Все лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT.

- антиаритмические лекарственные средства класса IA (например, дизопирамид, хинидин, гидрохинидин);
- антиаритмические лекарственные средства класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- некоторые нейролептические лекарственные средства (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);
- некоторые антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам);
- некоторые антибиотики (например, левофлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин, спирамицин);
- некоторые противогрибковые лекарственные средства (например, пентамидин);
- некоторые противомаларийные лекарственные средства (например, галофантрин, люмефантрин);
- некоторые желудочно-кишечные лекарственные средства (например, цизаприд, доласетрон, пруклоприд);

- некоторые антигистаминные лекарственные средства (например, мекитазин, мизоластин);
- некоторые лекарственные средства, применяющиеся при онкологических заболеваниях (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- некоторые другие лекарственные средства (например, бепридил, метадон, дифеманил).

Примерами сильных ингибиторов CYP3A4, с которыми противопоказано применять Моторикс, являются:

- азольные противогрибковые лекарственные средства, такие как флуконазол*, итраконазол, кетоконазол* и вориконазол*;
- макролидные антибиотики, такие как кларитромицин* и эритромицин*;
- ингибиторы протеазы*;
- ингибиторы ВИЧ-протеазы, такие как ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир;
- антагонисты кальция, такие как дилтиазем и верапамил;
- амиодарон*;
- амрепитант;
- нефазодон;
- телитромицин*.

*продолжают интервал QTс.

Одновременное применение следующих веществ требует осторожности.

Осторожно применять с препаратами, вызывающими брадикардию и гипокалиемию, а также со следующими макролидами, которые могут вызвать удлинение интервала QT: азитромицин и рокситромицин (кларитромицин противопоказан, поскольку это мощный ингибитор CYP3A4).

Следует с осторожностью применять домперидон совместно с мощными ингибиторами CYP3A4, которые не вызвали удлинений интервала QT, такими как индинавир, и за пациентами следует пристально наблюдать на случай появления признаков или симптомов нежелательных реакций.

Вышеприведенный перечень является репрезентативным, но не является исчерпывающим.

Моторикс можно сочетать с:

- нейролептиками, действие которых он усиливает;
- дофаминергическими агонистами (бромокриптином, L-допой), нежелательные периферические действия которых, такие как нарушение пищеварения, тошнота, рвота, он

угнетает без нейтрализации основных свойств.

В отдельных исследованиях фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия *in vivo* при одновременном пероральном применении кетоконазола или эритромицина у здоровых добровольцев было подтверждено, что эти препараты значительным образом подавляют пресистемный метаболизм домперидона, опосредованный CYP3A4. При одновременном применении 10 мг домперидона перорально 4 раза в сутки и 200 мг кетоконазола перорально

2 раза в сутки в период наблюдения было отмечено удлинение интервала QTc в среднем на 9,8 мсек; отдельные значения колебались от 1,2 до 17,5 мс. При сопутствующем применении 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 500 мг эритромицина перорально 3 раза в сутки интервал QTc в период наблюдения продлевался в среднем на 9,9 мсек, интервал отдельных значений составлял от 1,6 до 14,3 мсек. Равновесные значения C_{max} и AUC домперидона росли приблизительно втрое в каждом из этих исследований взаимодействия. Вклад повышенных плазменных концентраций домперидона на наблюдаемый эффект на QTc неизвестен. В этих исследованиях в случае монотерапии домперидоном (10 мг перорально 4 раза в сутки) интервал QTc продлевался в среднем на 1,6 мсек (исследование кетоконазола) и 2,5 мсек (исследование эритромицина), в то время как применение только кетоконазола (200 мг 2 раза в сутки) или эритромицина (500 мг 3 раза в сутки) приводило к увеличению интервала QTc в период наблюдения на 3,8 и 4,9 мсек соответственно.

Теоретически, поскольку Моторикс оказывает прокинетическое действие на желудок, это может влиять на всасывание пероральных лекарственных средств, применяющихся совместно, в частности на лекарственные формы пролонгированного высвобождения или кишечнорастворимые. Однако у пациентов, состояние которых уже стабилизировалось на фоне применения дигоксина или парацетамола, сопутствующее применение домперидона не влияло на уровни этих лекарственных средств в крови.

Особенности применения.

Лекарственное средство Моторикс не рекомендуется при укачивании.

Лекарственное средство Моторикс следует применять с осторожностью пациентам пожилого возраста или пациентам с имеющимся заболеванием сердца или с заболеванием сердца в анамнезе.

Сердечно-сосудистые эффекты. Домперидон был связан с пролонгацией интервала QT на ЭКГ. Известно, что во время постмаркетингового наблюдения наблюдались очень редкие случаи пролонгации QT и трепетание-мерцание желудочков у пациентов, принимавших домперидон. Эти сообщения включали информацию о пациентах с другими невосприимчивыми факторами риска, электролитными нарушениями и сопутствующей терапией, которые могут быть способствующими факторами.

В соответствии с руководством ICH-E14, было проведено исследование с тщательным изучением интервала QT у здоровых лиц. Удлинение интервала QT, которое наблюдали в исследовании при применении домперидона, согласно рекомендуемому режиму дозирования в обычных терапевтических дозах (по 10 или 20 мг 4 раза в сутки), не имеет клинического значения.

Предостережение. Домперидон следует с осторожностью применять пациентам с легкими нарушениями функции печени и/или почек.

Из-за повышенного риска желудочковой аритмии лекарственное средство Моторикс противопоказано применять пациентам с удлинением интервалов сердечной проводимости, в частности QTc, пациентам со значительными нарушениями баланса электролитов (гипокалиемией, гиперкалиемией, гипомagneмией) или брадикардией, или пациентам с фоновыми болезнями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность. Известно, что нарушения баланса электролитов (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомagneмия) и брадикардия являются состояниями, повышающими проаритмогенный риск.

В случае появления признаков или симптомов, которые могут быть связаны с сердечной аритмией, применение лекарственного средства Моторикс необходимо прекратить, а пациенту следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Таблетки Моторикс содержат лактозу, поэтому лекарственное средство не следует применять пациентам с непереносимостью лактозы, галактоземией и мальабсорбцией глюкозы/галактозы.

Нарушение функции почек. Период полувыведения домперидона при тяжелом нарушении функции почек удленен. При длительном применении частоту дозирования домперидона следует уменьшить до одного или двух раз в сутки в зависимости от тяжести нарушения. Также может потребоваться снижение дозы.

Антацидные или антисекреторные лекарственные средства не следует принимать одновременно с лекарственным средством Моторикс, поскольку они снижают пероральную биодоступность домперидона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). При совместном применении лекарственное средство Моторикс следует принимать перед едой, антацидные или антисекреторные лекарственные средства – после еды.

Применение с кетоконазолом. В исследованиях взаимодействия с пероральной формой кетоконазола отмечалось удлинение QT-интервала. Хотя значение этого исследования четко не установлено, следует выбрать альтернативное лечение, если показана противогрибковая терапия кетоконазолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует учитывать следующую информацию относительно риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных лекарственными средствами, содержащими домперидон:

- некоторые эпидемиологические исследования показали, что домперидон может ассоциироваться с повышенным риском серьезных желудочковых аритмий или внезапной сердечной смерти;
- риск серьезных желудочковых аритмий или внезапной сердечной смерти может быть выше у пациентов с 60 лет или при пероральном применении доз лекарственного средства более 30 мг в сутки. Поэтому следует с осторожностью применять Моторикс пациентам пожилого возраста. Пациентам с 60 лет перед применением лекарственного средства Моторикс следует проконсультироваться с врачом;
- домперидон следует назначать взрослым и детям в самой низкой эффективной дозе.

Соотношение риска и пользы домперидона остается благоприятным.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Данные относительно постмаркетингового применения домперидона беременным женщинам ограничены. Поэтому Моторикс в период беременности следует назначать только тогда, когда, по мнению врача, ожидаемый положительный эффект для матери превышает потенциальный риск для плода.

Количество домперидона, которое может попасть в организм младенца через грудное молоко, чрезвычайно низкое. Максимальная относительная доза для младенцев (%) оценивается на уровне около 0,1 % от дозы для матери с поправкой на массу тела. Неизвестно, вредит ли он младенцу, поэтому матерям, принимающим Моторикс, стоит воздержаться от кормления грудью. Следует проявлять осторожность при наличии факторов риска удлинения интервала QTc у детей, находящихся на грудном вскармливании. После экспозиции в результате проникновения препарата с грудным молоком нельзя исключить появление побочных эффектов, в частности кардиологических эффектов.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

После применения домперидона наблюдались головокружение и сонливость. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления автотранспортом, работы с другими механизмами или другой деятельности, которая требует концентрации внимания и координации, пока они не установят, как препарат влияет на них.

Способ применения и дозы.

Для облегчения симптомов тошноты и рвоты.

Взрослые и дети с 12 лет и массой тела не менее 35 кг: по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в сутки.

Максимальная суточная доза – 3 таблетки (30 мг в сутки).

Рекомендуется принимать лекарственное средство Моторикс перед приемом пищи. Всасывание лекарственного средства несколько задерживается, если его принимать после приема пищи. Длительность лечения не должна превышать 1 неделю.

Взрослые в возрасте $\geq$ 60 лет. Пациентам в возрасте от 60 лет перед приемом лекарственного средства следует проконсультироваться с врачом.

Нарушения функции почек. Поскольку период полувыведения домперидона при нарушении функции почек тяжелой степени (креатинин сыворотки крови $\geq$ 6 мг/100 мл, то есть $\geq$ 0,6 ммоль/л) удлиненный, частоту применения лекарственного средства Моторикс следует уменьшить до одного или двух раз в сутки, в зависимости от степени тяжести нарушения; может также возникнуть необходимость в снижении дозы. Пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени следует регулярно обследовать (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Нарушения функции печени. Лекарственное средство Моторикс противопоказано пациентам с

нарушениями функции печени средней (7–9 баллов по шкале Чайлда-Пью) или тяжелой (> 9 баллов по шкале Чайлда-Пью) степени. Коррекция дозы пациентам с нарушениями функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлда-Пью) не требуется.

Дети.

Лекарственное средство применять для лечения детей с 12 лет и с массой тела не менее 35 кг.

Домперидон следует назначать детям в самой низкой эффективной дозе в течение короткого периода.

Передозировка.

Симптомы. Симптомами передозировки могут быть агитация, нарушение сознания, судороги, дезориентация, сонливость и экстрапирамидные реакции.

Лечение. Специфического антидота домперидона нет, но в случае значительной передозировки рекомендуется промывание желудка в течение 1 часа после приема лекарственного средства и применение активированного угля, а также пристальное наблюдение за пациентом и поддерживающая терапия. Антихолинергические лекарственные средства, средства для лечения болезни Паркинсона могут быть эффективными для контроля экстрапирамидных реакций.

Побочные реакции.

При условии соблюдения рекомендаций по дозированию и длительности лечения домперидон, как правило, переносится хорошо и нежелательные явления возникают нечасто.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, включая анафилаксию, анафилактический шок, гиперчувствительность.

Со стороны эндокринной системы: повышение уровня пролактина.

Психические расстройства: нервозность, раздражительность, возбуждение, депрессия, тревожность, снижение или отсутствие либидо.

Со стороны нервной системы: бессонница, головокружение, жажда, судороги, вялость, головная боль, сонливость, акатизия, экстрапирамидальные расстройства.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: отек, ощущение сердцебиения, нарушение частоты и ритма сердечных сокращений, удлинение интервала QT (частота неизвестна), серьезные желудочковые аритмии, желудочковые аритмии по типу «torsade de pointes», внезапная сердечная смерть.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: гастроинтестинальные расстройства,

включая абдоминальную боль, регургитацию, изменение аппетита, тошноту, изжогу, запор; сухость во рту, кратковременные кишечные спазмы, диарея.

Со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: галакторея, увеличение молочных желез/гинекомастия, чувствительность молочных желез, выделения из молочных желез, аменорея, отек молочных желез, боль в области молочных желез, нарушение лактации, нерегулярный менструальный цикл.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: боль в ногах.

Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, дизурия, частое мочеиспускание.

Общие расстройства: астения.

Со стороны органов зрения: окулогирные кризы.

Другое: конъюнктивит, стоматит.

Изменения лабораторных показателей: повышение уровня АЛТ, АСТ и холестерина, отклонения от нормы показателей функциональных тестов печени; повышение уровня пролактина в крови.

Поскольку гипофиз находится за гематоэнцефалическим барьером, домперидон может вызвать повышение уровня пролактина. В единичных случаях такая гиперпролактинемия может приводить к нейроэндокринным побочным эффектам, таким как галакторея, гинекомастия и аменорея.

В период постмаркетингового применения лекарственного средства отличий в профиле безопасности применения у взрослых и детей отмечено не было, за исключением экстрапирамидальных расстройств и других явлений, судорог и возбуждения, связанных с центральной нервной системой, которые наблюдались преимущественно у детей.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в пачке.

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. Без рецепта.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.