

Инструкция по медицинскому применению препарата
МОТИЛИУМ®
Листок-вкладыш

Торговое название препарата: МОТИЛИУМ®

Международное непатентованное название (МНН): домперидон

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Активное вещество (на 1 таблетку): домперидон 10 мг.

Вспомогательные вещества (на 1 таблетку): лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, целлюлоза микрокристаллическая, прежелатинизированный крахмал, повидон К90, магния стеарат, хлопковая семяная гидрогенизированная, натрия лаурилсульфат.

Пленочная оболочка: гипромеллоза 2910 5 мПахс, натрия лаурилсульфат, вода очищенная (удаляется в технологическом процессе).

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с надписью “JANSSEN” на одной стороне таблетки и М/10 на другой.

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Прокинетики.

Код АТХ: А03FA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Домперидон – антагонист дофамина, обладающий противорвотными свойствами. Домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Применение домперидона очень редко сопровождается экстрапирамидными побочными эффектами, особенно у взрослых, но домперидон стимулирует выработку пролактина гипофизом. Его противорвотное действие, возможно, обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам дофамина в хеморецепторной триггерной зоне, расположенной за пределами ГЭБ в *area postrema*. Исследования на животных, а также низкие концентрации препарата, обнаруженные в головном мозге, свидетельствуют о преимущественно периферическом действии домперидона на дофаминовые рецепторы.

При применении внутрь у людей домперидон повышает давление нижнего сфинктера пищевода, улучшает антродуоденальную моторику и ускоряет опорожнение желудка. Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

В соответствии с руководством ICH-E14 было проведено исследование с детальным изучением QT с участием здоровых испытуемых. В исследование были включены группы плацебо, активного препарата сравнения и положительного контроля, и использовались рекомендованные и сверхтерапевтические дозы (10 и 20 мг 4 раза в сутки). Удлинение интервала QT, наблюдаемое в этом исследовании, когда домперидон применялся согласно рекомендуемой схеме, не являлось клинически значимым.

Фармакокинетика

Домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь натощак, максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}) достигается в течение 30-60 минут. Низкая абсолютная биодоступность домперидона при приеме внутрь (примерно 15%) связана с экстенсивным метаболизмом первого прохождения в стенке кишечника и печени.

Несмотря на то, что биодоступность домперидона у здоровых людей увеличивается при приеме препарата после еды, пациентам с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) следует принимать домперидон за 15-30 минут до еды. Снижение кислотности желудочного сока приводит к уменьшению 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 и площадь под кривой «концентрация действующего вещества-время» (AUC) несколько увеличивается.

При приеме внутрь домперидон не накапливается и не индуцирует собственный метаболизм; максимальная концентрация в плазме крови 21 нг/мл через 90 минут после 2 недель приема препарата внутрь в дозе 30 мг в сутки была практически такой же, как максимальная концентрация в плазме крови 18 нг/мл после приема первой дозы. Домперидон связывается с белками плазмы крови на 91-93%. Исследования распределения на животных с применением препарата, меченного радиоактивным изотопом, показали значительное распределение препарата в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества препарата проникают через плаценту у крыс.

Домперидон подвергается быстрому и экстенсивному метаболизму в печени путем гидроксилирования и N-деалкилирования. Исследования метаболизма *in vitro* с применением диагностических ингибиторов 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 процессе ароматического гидроксилирования домперидона.

Выведение с мочой и калом составляет 31% и 66% от дозы при приеме внутрь соответственно. Доля препарата, выделяющегося в неизменном виде, является небольшой (10% от количества, выводимого с калом, и приблизительно 1% от количества, выводимого с мочой). Период полувыведения из плазмы крови после однократного приема внутрь составляет 7-9 часов у здоровых людей, но увеличивается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (оценка 7-9 баллов по Пью, класс В по шкале Чайлда-Пью) AUC и C_{\max} домперидона в 2,9 и 1,5 раза выше, чем у здоровых людей, соответственно. Несвязанная фракция повышается на 25%, и конечный период полувыведения увеличивается с 15 до 23 часов. У пациентов с легким нарушением функции печени системное воздействие несколько снижено в сравнении с таковым у здоровых людей на основе значений C_{\max} и AUC без изменения связывания с белками или конечного периода полувыведения. Для пациентов с тяжелым нарушением функции печени исследования не проводились (см. раздел «Противопоказания»).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (уровень сывороточного креатинина > 6 мг/100 мл, т.е. > 0,6 ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивается с 7,4 до 20,8 часов, но концентрации препарата в плазме крови ниже, чем у людей с нормальной функцией почек. Малое количество неизменного препарата (около 1%) выводится почками (см. раздел «Способ применения и дозы»).

На основании ограниченных фармакокинетических данных, концентрация домперидона в плазме у недоношенных новорожденных детей аналогична таковой у взрослых.

Показания к применению

Взрослые:

Облегчение симптомов тошноты и рвоты функционального, органического, инфекционного или пищевого происхождения. Ощущение переполнения в эпигастрии, дискомфорта в верхней части живота и регургитации содержимого желудка.

Дети:

Облегчение симптомов тошноты и рвоты.

Взрослые и дети:

Облегчение симптомов тошноты и рвоты, вызванных:

- Лучевой терапией или медикаментозной терапией;
- Приемом агонистов дофамина (таких как L-допа и бромокриптин) для терапии болезни Паркинсона.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к домперидону или любому из компонентов препарата;
- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- одновременный прием пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, вызывающих удлинение интервала QT, таких как флуконазол, вориконазол, кларитромицин, амиодарон и телитромицин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- 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 (см. раздел «Фармакологические свойства»).

С осторожностью

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

Беременность и лактация

Данных о применении домперидона во время беременности недостаточно. К настоящему времени потенциальный риск токсического действия домперидона на репродуктивную функцию при применении у людей неизвестен. Поэтому, МОТИЛИУМ® следует назначать при беременности только в тех случаях, когда его применение оправдано ожидаемой терапевтической пользой.

У женщин концентрация домперидона в грудном молоке составляет от 10 до 50% от соответствующей концентрации в плазме и не превышает 10 нг/мл. Ожидается, что общее количество домперидона, выделяемого в грудное молоко, будет менее 7 мкг в день при применении максимально допустимых доз домперидона. Неизвестно, оказывает ли этот уровень отрицательное воздействие на новорожденных. В связи с этим, при применении препарата МОТИЛИУМ® в период лактации грудное вскармливание не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Для снижения риска развития сердечно-сосудистых явлений домперидон следует применять в минимальной эффективной дозе и максимально короткое время, необходимое для контроля тошноты и рвоты.

Рекомендуется принимать МОТИЛИУМ® за 15-30 минут до еды, в случае его приема после еды абсорбция домперидона может замедляться.

Взрослые и дети (старше 12 лет или с массой тела более 35 кг):

1 таблетка по 10 мг 3 раза в день и 1 таблетка по 10 мг на ночь. Максимальная суточная доза – 4 таблетки (40 мг).

Начальная продолжительность лечения составляет 4 недели. Через 4 недели состояние пациента следует переоценить и пересмотреть необходимость продолжать лечение. Непрерывное лечение без медицинской консультации не должно продолжаться более 14 дней.

Дети младше 12 лет, а также взрослые и дети с массой тела до 35 кг:

Не рекомендуется применение таблеток МОТИЛИУМ® у детей младше 12 лет.

У детей передозировка может вызвать нарушения со стороны нервной системы (см. «Передозировка»).

Использование у пациентов с нарушениями функции печени

МОТИЛИУМ® противопоказан при нарушениях функции печени средней или тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»). При легких нарушениях функции печени коррективная доза не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Использование у пациентов с нарушениями функции почек

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

Описание действий пациента при пропуске приема одной дозы лекарственного препарата

При пропуске приема одной дозы следующую дозу следует принимать по обычной схеме. Не принимать двойную дозу препарата для восполнения пропущенной дозы.

Побочные действия

По данным клинических исследований

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших МОТИЛИУМ®:

Нарушения психики: депрессия, тревога, снижение либидо/потеря либидо.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, акатизия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: увеличение молочной железы/гинекомастия, болезненность молочной железы, галакторея, аменорея, боль в молочной железе, нерегулярные менструации, нарушение лактации.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у $< 1\%$ пациентов, принимавших МОТИЛИУМ®:

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительно.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: выделения из молочной железы, отек молочной железы.

По данным спонтанных сообщений о нежелательных реакциях

Нижеперечисленные нежелательные реакции классифицировали следующим образом: *очень частые* ($\geq 10\%$), *частые* ($\geq 1\%$, но $< 10\%$), *нечастые* ($\geq 0,1\%$, но $< 1\%$), *редкие* ($\geq 0,01\%$, но $< 0,1\%$) и *очень редкие* ($< 0,01\%$), включая отдельные случаи.

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

Психические нарушения. Очень редкие: агитация*, нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы. Очень редкие: головокружение, экстрапирамидные расстройства*, судороги*.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Неизвестно: внезапная коронарная смерть**, серьезные желудочковые аритмии** (см. раздел «Меры предосторожности»), удлинение интервала QTc.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень редкие: ангионевротический отек.

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

Лабораторные и инструментальные данные. Очень редкие: отклонения лабораторных показателей функции печени, повышение уровня пролактина крови.

* Опыт пострегистрационного применения не выявил различий в профиле безопасности у взрослых и детей. Исключение составили экстрапирамидные явления, наблюдавшиеся преимущественно у новорожденных и детей раннего возраста (до года), и другие нарушения со стороны центральной нервной системы – судороги и агитация, которые встречались, в основном, у младенцев и детей.

** На основе данных эпидемиологических исследований.

Необходимо обратиться к врачу при появлении какой-либо из перечисленных побочных реакций или любой другой.

Передозировка

Передозировка встречается в основном у младенцев и детей. Симптомы передозировки могут включать в себя агитацию, измененное сознание, судороги, дезориентацию, сонливость и экстрапирамидные реакции.

Лечение передозировки: специфического антидота домперидона не существует. В случае сильной передозировки возможно промывание желудка в течение часа после приема препарата и применение активированного угля. Рекомендуется медицинское наблюдение за состоянием пациента и проведение поддерживающей терапии. Антихолинэргические средства или препараты, применяемые для лечения паркинсонизма могут оказаться эффективными при возникновении экстрапирамидных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Главную роль в метаболизме домперидона играет изофермент CYP3A4. Результаты исследований *in vitro* и клинический опыт показывают, что одновременное применение препаратов, которые значительно ингибируют этот изофермент, может вызывать повышение концентраций домперидона в плазме (см. Противопоказания).

Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении домперидона со следующими лекарственными средствами, а также необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет возникновения признаков или симптомов нежелательных реакций (см. Нежелательные реакции):

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT:

- антиаритмическими класса IA (дизопирамид, гидрохинидин, хинидин);
- антиаритмическими класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- некоторыми нейролептиками (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);

- некоторыми антидепрессантами (например, циталопрам, эсциталопрам);
- некоторыми антибиотиками (например, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин);
- некоторыми противогрибковыми (например, пентамидин);
- некоторыми противомаларийными (в частности, галофантрин, люмефантрин);
- некоторыми желудочно-кишечными препаратами (например, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- некоторыми препаратами, применяемыми для лечения рака (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- некоторыми другими препаратами (например, бепридил, дифеманил, метадон);

сильные ингибиторы СУРЗА4 (независимо от их способности удлинять интервал QT):

- ингибиторами протеазы;
- азольными противогрибковыми препаратами системного действия;
- некоторыми макролидами (эритромицин, кларитромицин, телитромицин).

Представленный перечень является репрезентативным, но не исчерпывающим.

Сочетанное применение антихолинергических лекарственных средств может препятствовать развитию антидиспептических эффектов домперидона.

Теоретически, поскольку Мотилиум® обладает гастрокинетическим действием, 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.

МОТИЛИУМ® можно принимать одновременно с:

- нейролептиками, действие которых он не усиливает;
- агонистами дофаминергических рецепторов (бромокриптин, леводопа), нежелательные периферические эффекты которых, такие как нарушения пищеварения, тошнота и рвота, он подавляет, не влияя при этом на их основные свойства.

Меры предосторожности

При сочетанном применении препарата МОТИЛИУМ® с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после, а не до еды, т.е. их не следует принимать одновременно с препаратом МОТИЛИУМ®, т.к. они снижают пероральную биодоступность домперидона.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой МОТИЛИУМ®, содержат лактозу и не рекомендованы для приема пациентами с непереносимостью лактозы, галактоземией или мальабсорбцией глюкозы/галактозы.

Эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы

МОТИЛИУМ® следует применять с осторожностью пожилым пациентам или пациентам с заболеваниями сердца.

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»). Эти исследования также свидетельствуют о том, что риск может быть более вероятен у пациентов старше 60 лет или у пациентов, принимающих препарат в суточных дозах более 30 мг. Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

Если лекарственное средство пришло в негодность, или истек срок годности – не выбрасывайте его в сточные воды и на улицу! Поместите лекарственное средство в пакет и положите в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду!

Воздействие на способность управлять автомобилем и работать с техникой

Пациентам рекомендуется воздержаться от вождения транспортного средства или использования сложных механизмов, а также от выполнения деятельности, требующей повышенного внимания и координации, пока они не определят, в какой степени на них влияет прием препарата МОТИЛИУМ®.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг.

По 10 или 30 таблеток в блистере из ПВХ/Alu. По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15°C до 30 С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

«Янссен-Силаг», Франция

Адрес места производства: «Janssen-Cilag», Domaine de Maigremont, 27100 Val de Reuil, France / «Янссен-Силаг», Домен де Мегремон, 27100 Валь де Рей, Франция

Организация, принимающая претензии

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

тел. (495) 726-55-55