

## **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 (E 171); триацетин).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Стимуляторы перистальтики. Код АТХ А03F А03.

## **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 QTc, 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 QTc 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 QTc 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-деалкилирование 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 неизменном виде (см. раздел «Способ применения и дозы»).

## **Показания**

Для облегчения симптомов тошноты и рвоты.

## **Противопоказания**

- 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, теллапревир, 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 нейрорепрессивные 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, прукалоприд);
- 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 QTc.

*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 вызывали 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 QTс 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, гипомагниемией) или брадикардией, или пациентам с фоновыми болезнями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность. Известно, что нарушения баланса электролитов (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия) 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.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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.

### **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.

### **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 > 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  $> 6$  мг/100 мл, то есть  $> 0,6$  ммоль/л) удлинённый, 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 ажитация, 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 °С.

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 его адрес места осуществления деятельности**

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

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).