

## **Состав**

*действующее вещество:* домперидон;

1 таблетка содержит домперидона 10 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный; повидон, магния стеарат;

*пленочная оболочка:* Serifilm 752 Blanc (гидроксипропилметилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, полиэтиленгликоль (макрогол 40), титана диоксид (E 171)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, круглой формы с двояковыпуклой поверхностью.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, применяемые при функциональных желудочно-кишечных расстройствах. Стимуляторы перистальтики. Код АТХ А03F А03.

## **Фармакодинамика**

Домперидон - антагонист дофамина с противорвотными свойствами. Домперидон незначительно проникает через гематоэнцефалический барьер. Применение домперидона редко сопровождается экстрапирамидными побочными действиями, особенно у взрослых, но домперидон стимулирует выделение пролактина из гипофиза. Его Противорвотное действие, возможно, обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действие и антагонизм к рецепторам дофамина в триггерной зоне хеморецепторов, что находится вне гематоэнцефалического барьера в задней области (area postrema).

Исследования на животных, а также низкие концентрации, которые определялись в мозге, указывают на преимущественно периферическое действие домперидона на рецепторы дофамина.

Исследования у человека показали, что при приеме 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

Согласно международных рекомендаций ICH-E14, тщательное исследование интервала QT было проведено у здоровых людей. Это исследование было двойным плацебо контролируемым, и его проводили с использованием рекомендованных и надтерапевтических доз (10 и 20 мг 4 раза в день). При приеме 20 мг домперидона 4 раза в сутки отмечалось удлинение интервала QT, 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 дозировки, не является клинически значимым.

Это отсутствие клинического значения подтверждается фармакокинетическими параметрами и данными по интервала QTc, полученными в ходе двух более древних 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 tmax) 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 через 60 минут. Низкая биодоступность перорального домперидона (приблизительно 15%) обусловлена экстенсивным метаболизмом первого прохождения в стенке кишечника и печени. Хотя у здоровых людей биодоступность домперидона увеличивается при приеме после еды, пациентам с жалобами желудочно-кишечного характера следует принимать домперидон за 15-30 минут до еды. Пониженная кислотность желудка уменьшает абсорбцию домперидона. При пероральном приеме препарата после еды максимальная абсорбция несколько замедляется.

#### *Распределение.*

При пероральном приеме домперидон не накапливается и не индуцирует собственный обмен; максимальный уровень в плазме крови через 90 минут (21 нг/мл) после двухнедельного 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. Исследование распределения домперидона, проведенные на животных с помощью препарата, меченого радиоактивным изотопом, показали его значительное распределение в тканях, но низкую концентрацию в мозге. У животных небольшие количества препарата проникают через 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 препарата в неизменном виде составляет небольшой процент (10% с калом и приблизительно 1% с мочой). Период полувыведения из плазмы после приема разовой дозы составляет 7-9 часов у здоровых добровольцев, но удлиненный у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

### Особые группы пациентов

#### *Нарушение функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени средней степени (7-9 баллов по шкале Пью, класс В по классификации Чайлд-Пью) AUC и C<sub>max</sub> 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 нарушением функции печени легкой степени наблюдалась несколько ниже экспозиция, чем у здоровых добровольцев, учитывая C<sub>max</sub> и AUC без изменений в связке с белками или конечном периоде полувыведения. Применение препарата пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени не исследовалась (см. Раздел «Противопоказания»).

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с нарушением 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 ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Очень небольшое количество препарата (около 1%) выводится почками в неизменном виде (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

## **Показания**

Для облегчения симптомов тошноты и рвоты.

## **Противопоказания**

Домидон противопоказан:

- пациентам с установленной повышенной чувствительностью к препарату или к вспомогательным веществам;
- больным с пролактин-секреторной опухолью гипофиза (пролактиномой);
- больным с тяжелыми или умеренными нарушениями функции печени и/или почек (см. раздел «Особенности применения», «Фармакологические 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, которые удлиняют 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 препараты могут нейтрализовать антидиспептическое действие Домидон. В связи с фармакодинамической и/или фармакокинетической взаимодействиями повышается риск возникновения удлинение Q-интервала.

Не следует принимать антацидные и антисекреторные препараты одновременно с Домидон, поскольку они снижают его биодоступность после приема внутрь (см. Раздел «Особенности применения»).

Домперидон метаболизируется с помощью CYP3A4. По данным исследований *in vitro* одновременное применение препаратов, значительным образом подавляют этот фермент, может привести к повышению уровня домперидона в плазме крови.

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

*Одновременное применение следующих лекарственных средств вместе с домперидоном противопоказано.*

Все лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT:

- антиаритмические препараты класса IA (например, дизопирамид, хинидин, гидрохинидин);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- некоторые нейролептики препараты (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);
- некоторые антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам);
- некоторые антибиотики (например, левофлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин, спирамицин);
- некоторые противогрибковые препараты (например, пентамидин);
- некоторые противомаларийные препараты (например, галофантрин, люмефантрин);
- некоторые желудочно-кишечные препараты (например, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- некоторые антигистаминные препараты (например, мекитазин, мизоластин);
- некоторые препараты, применяемые при онкологических заболеваниях (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- некоторые другие препараты (например, бепридил, метадон, дифеманил).

*Примеры сильных ингибиторов СYP3A4, с которыми противопоказано применять Домидон:*

- азольные противогрибковые препараты, 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 \*.

\* Пролонгируют 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 СYP3A4).

Следует с осторожностью применять домперидон сопутствующее с мощными ингибиторами СYP3A4, не вызывали удлиненного интервала QT, такими как индинавир, и пациентов следует пристально наблюдать на случай появления признаков или симптомов побочных эффектов.

Вышеприведенный список действующих веществ является репрезентативным, но не является исчерпывающим.

Домидон можно сочетать с:

- нейролептиками, действие которых он усиливает;
- дофаминергическими агонистами (бромокриптином, L-допой), нежелательные периферические действия которых, такие как нарушения 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 мс; отдельные значения колебались от 1,2 до 17,5 мс. При одновременном применении 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 500 мг эритромицина внутрь 3 раза в сутки интервал QTc в период наблюдения продлевался в среднем на 9,9 мс, интервал отдельных значений составлял от 1,6 до 14,3 мс. Равновесные значения C<sub>max</sub> и AUC домперидона росли примерно втрое в каждом из этих исследований взаимодействия. Влияние 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 мс (исследование кетоконазола) и 2,5 мс (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 мс соответственно.

Теоретически, поскольку Домидон оказывает прокинетическое действие на желудок, это может влиять на всасывание пероральных препаратов, применяемых одновременно, в частности на лекарственные формы пролонгированного высвобождения или кишечного. Однако у пациентов, состояние которых уже стабилизировалось на фоне применения дигоксина или парацетамола, одновременное применение домперидона не влияло на уровне этих препаратов в крови.

## **Особенности применения**

Домидон не рекомендуется при укачивании.

Домидон 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. Во время постмаркетингового наблюдения фиксировались очень редкие случаи пролонгации QT и трепетание-мерцание желудочков у пациентов, принимавших домперидон. Эти сообщения включали информацию о пациентах с другими неблагоприятными факторами риска, электролитными нарушениями и сопутствующей терапией, которые могут способствовать возникновению этого состояния.

Согласно руководства ICH-E14 было проведено исследование с тщательным изучением интервала QT у здоровых лиц. Удлинение интервала QT, которое

наблюдали в исследовании при применении домперидона, согласно рекомендованному режиму дозирования в обычных терапевтических дозах (по 10 или 20 мг 4 раза в сутки), не имеет клинического значения.

*Предостережения.* Домперидон следует с осторожностью применять пациентам с легким нарушением функции печени и/или почек.

Из-за повышенного риска желудочковой аритмии Домидон противопоказано применять пациентам с удлинением интервалов сердечной проводимости, в частности QTc, пациентам со значительными нарушениями баланса электролитов (гипокалиемией, гиперкалиемией, гипوماгнемией) или брадикардией, или пациентам с фоновыми заболеваниями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность. Известно, что нарушение баланса электролитов (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипوماгнемия) и брадикардия являются состояниями, которые повышают проаритмогенный риск.

В случае появления признаков или симптомов, которые могут быть связаны с сердечной аритмией, применение Домидон нужно прекратить, а пациенту следует немедленно проконсультироваться с врачом.

*Нарушение функции почек.* Период полувыведения домперидона при тяжелом нарушении функции почек продлен. 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 препараты не следует принимать одновременно с пероральными формами препарата Домидон, поскольку они снижают перорально биодоступность домперидона (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). При совместном применении препарат Домидон следует принимать перед едой, а антацидные или антисекреторные препараты - 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»).

Таблетки Домидон содержат лактозу, поэтому препарат не следует применять пациентам с непереносимостью лактозы, галактоземией и мальабсорбцией глюкозы/галактозы.

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 в возрасте от 60 лет или при пероральном применении доз препарата более 30 мг в сутки. Поэтому следует с осторожностью применять Домидон пациентам пожилого возраста. Пациентам в возрасте от 60 лет перед приемом Домидон следует проконсультироваться с врачом;
- домперидон следует назначать взрослым и детям в самой 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 механизмами или другой деятельности, требующей концентрации внимания и координации, пока не установлены, как Домидон влияет на них.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

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

#### *Кормление грудью*

Количество домперидона, которая может попасть в организм младенца через грудное молоко, чрезвычайно низка. Максимальная относительная доза для младенцев (%) оценивается на уровне около 0,1% от дозы для матери с поправкой на массу тела. Неизвестно, он вредит малышу, поэтому матерям, принимающих Домидон, следует 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 старше 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 препарат Домидон перед приемом пищи. Всасывание препарата несколько задерживается, если его принимать после еды.

Продолжительность лечения не должна превышать 1 неделю.

Взрослые в возрасте  $\geq$  60 лет

Пациентам в возрасте от 60 лет перед приемом препарата следует проконсультироваться с врачом.

Нарушение 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 препарата Домидон следует уменьшить до 1 или 2 раз в сутки, в зависимости от степени тяжести нарушения; может также возникнуть необходимость в снижении дозы. Пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени следует регулярно обследовать (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Нарушение функции печени

Препарат Домидон противопоказан пациентам с нарушением функции печени средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой ( $\geq$  9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени (см. Раздел «Противопоказания»). Коррекция дозы пациентам с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

## **Дети**

Препарат применять для лечения детей в возрасте от 12 лет и массой тела не менее 35 кг.

Домперидон следует назначать детям в самой 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 рекомендовано промывание желудка в течение 1 часа после приема препарата и применение активированного угля, а также пристальный надзор за пациентом и поддерживающая терапия. Антихолинергические препараты, средства для лечения болезни Паркинсона могут быть эффективными для контроля экстрапирамидных реакций.

## **Побочные реакции**

Оценка частоты возникновения побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ), включая изолированными данными.

При условии соблюдения рекомендаций по дозировке и продолжительности лечения домперидон обычно хорошо переносится и нежелательные явления возникают редко.

*Со стороны иммунной системы:* очень редко - аллергические реакции, включая анафилаксии, анафилактический шок, гиперчувствительность.

*Со стороны эндокринной системы:* редко - повышение уровня пролактина.

*Психические расстройства:* очень редко - нервозность, раздражительность, возбуждение, депрессия, тревожность, снижение или отсутствие либидо.

*Со стороны нервной системы:* очень редко - бессонница, головокружение, жажда, судороги, вялость, головная боль, сонливость, акатизия, экстрапирамидные расстройства.

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* редко - гастроинтестинальные расстройства, включая боль в животе, регургитацию, изменение аппетита,

тошноту, изжогу, запор очень редко - сухость во рту, кратковременные кишечные спазмы, диарея.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* очень редко - зуд, сыпь, частота неизвестна - крапивница, ангионевротический отек.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* редко - 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:* редко - боль в ногах.

*Со стороны мочевыделительной системы:* очень редко - задержка мочи, дизурия, частое мочеиспускание.

*Общие нарушения:* редко - астения.

*Со стороны органов зрения:* частота неизвестна - окулогирные кризиса.

*Прочее:* конъюнктивит, стоматит.

Изменения лабораторных показателей: очень редко - повышение уровня АЛТ, АСТ и холестерина; нечасто - отклонение от нормы показателей функциональных тестов печени редко - повышение уровня пролактина в крови.

Поскольку гипофиз находится вне гематоэнцефалического барьера, домперидон может вызвать повышение уровня пролактина. В редких случаях такая гиперпролактинемия может приводить к нейроэндокринным побочным эффектам, таких как галакторея, гинекомастия и аменорея.

В период постмаркетингового применения домперидона различий в профиле безопасности применения препарата у взрослых и детей отмечено не было, за исключением экстрапирамидных расстройств и других явлений, судорог и возбуждения, связанных с центральной нервной системой, наблюдались преимущественно у детей.

### **Срок годности**

5 лет.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **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 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска**

Без рецепта.

**Производитель**

АО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

**Источник инструкции**

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