

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

## ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Домперидон-Эдвансд****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Домперидон-Эдвансд**Международное непатентованное или группировочное наименование:** домперидон**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав на 1 таблетку:***Действующее вещество:* домперидон 10,00 мг.*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (сахар молочный) 53,10 мг, крахмал кукурузный 20,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип РН-102) 10,00 мг, повидон К-30 3,00 мг, магния стеарат 0,70 мг, натрия лаурилсульфат 0,20 мг.*Оболочка:**Готовое покрытие Wincoat WT-1019P, белый:* поливиниловый спирт 45,0 %, лецитин соевый 3,0 %, макрогол 4000 11,0 %, титана диоксид 30,0 %, тальк 11,0 %.**Описание:** круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе таблетки ядро почти белого цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** противорвотное средство — дофаминовых рецепторов блокатор центральный.**Код АТХ:** А03FA03**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Домперидон – селективный антагонист D2-дофаминовых рецепторов, обладающий противорвотными свойствами. Домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Применение домперидона редко сопровождается экстрапирамидными побочными действиями, особенно у взрослых, но домперидон стимулирует выделение пролактина из гипофиза. Его противорвотное действие может быть обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам дофамина в хеморецепторной триггерной зоне, которая находится за пределами гематоэнцефалического барьера. Исследования на животных и низкие концентрации препарата, выявляемые в головном мозге, свидетельствуют о преимущественно периферическом действии домперидона на дофаминовые рецепторы.

При применении внутрь домперидон увеличивает продолжительность антральных и дуоденальных сокращений, ускоряет опорожнение желудка и повышает давление

сфинктера нижнего отдела пищевода. Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

## **Фармакокинетика**

### ***Абсорбция***

При приеме натощак, домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь, максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается в течение 30-60 минут. Низкая абсолютная биодоступность домперидона при приеме внутрь (примерно 15 %) связана с интенсивным пресистемным метаболизмом в кишечной стенке и печени.

Домперидон следует принимать за 15-30 минут до еды. Снижение кислотности в желудке приводит к ухудшению всасывания домперидона. Биодоступность при приеме внутрь снижается при предварительном приеме циметидина и натрия бикарбоната. При приеме домперидона после еды для достижения максимальной абсорбции требуется больше времени, а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) несколько увеличивается.

При приеме внутрь домперидон не накапливается и не индуцирует собственный метаболизм;  $C_{max}$  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 концентрация - 18 нг/мл после приема первой дозы.

### ***Распределение***

Домперидон связывается с белками плазмы на 91-93%. Исследования распределения домперидона с радиоактивной меткой у животных показали широкое распределение его в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества домперидона проникают через плаценту у крыс.

### ***Метаболизм***

Домперидон подвергается быстрому и интенсивному метаболизму путем гидроксилирования и N-деалкилирования. Исследования метаболизма *in vitro* с диагностическими ингибиторами показали, что изофермент CYP3A4 является основной формой цитохрома P450, участвующей в N-деалкилировании домперидона, в то время как изоферменты CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участвуют в ароматическом гидроксилировании домперидона. Выведение почками и через кишечник составляет соответственно 31% и 66% от дозы при приеме внутрь, соответственно. Доля домперидона, выделяющегося в неизменном виде, является небольшой (10 % - выводится кишечником и приблизительно 1 % - почками).

Период полувыведения из плазмы после однократного приема внутрь составляет 7-9 часов у здоровых добровольцев, но повышается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. У таких пациентов (сывороточный креатинин > 6 мг/100 мл, т.е. > 0,6

ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивается с 7,4 до 20,8 ч, но концентрации домперидона в плазме ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Малое количество неизмененного домперидона (около 1 %) выводится почками.

### **Особые группы пациентов**

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (оценка 7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), AUC и C<sub>max</sub> домперидона были в 2,9 и 1,5 раз выше, чем у здоровых добровольцев, соответственно. Доля несвязанной фракция повышалась на 25% и период полувыведения увеличивался с 15 до 23 часов. У пациентов с легким нарушением функции печени отмечались несколько сниженные системные уровни препарата в сравнении с таковыми у здоровых добровольцев на основе C<sub>max</sub> и AUC, без изменений связывания с белками или периода полувыведения. Фармакокинетика домперидона у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

### **Показания к применению**

Облегчение симптомов тошноты и рвоты.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к домперидону или любому из компонентов препарата;
- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести;
- нарушение проводимости сердца, особенно удлинение интервала QTc, выраженные электролитные нарушения или заболевания сердца, такие как хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- кровотечения из желудочно-кишечного тракта, механическая кишечная непроходимость, перфорация желудка или кишечника;
- одновременный прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, за исключением апоморфина (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Особые указания»);
- одновременный прием пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как кларитромицин, итраконазол, флуконазол, позаконазол, вориконазол, ритонавир, саквинавир, амиодарон, телитромицин, теллапревир;
- масса тела менее 35 кг;
- детский возраст до 12 лет при массе тела менее 35 кг;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### **С осторожностью:**

- детский возраст от 12 до 18 лет;
- нарушения функции почек;
- одновременное применение лекарственных препаратов, вызывающих брадикардию и гипокалиемию, а также азитромицина и рокситромицина;
- одновременное применение с апоморфином.

### **Применение в период беременности и грудного вскармливания**

Домперидон противопоказан к применению при беременности.

Домперидон противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь.

Рекомендуется принимать таблетки домперидона за 15-30 минут до еды, в случае приема препарата после еды абсорбция домперидона может замедляться.

#### ***Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела 35 кг и более:***

По 1 таблетке (10 мг) 3 раза в сутки, максимальная суточная доза составляет 3 таблетки (30 мг).

В детской практике в основном следует использовать такую лекарственную форму домперидона, как суспензия.

Непрерывный прием домперидона не должен по продолжительности превышать 7 дней.

#### ***Применение у пациентов с нарушением функции почек:***

Поскольку период полувыведения домперидона при тяжелой почечной недостаточности (при концентрации креатинина в сыворотке  $\geq 6$  мг/100 мл, т.е.,  $\geq 0,6$  ммоль/л) увеличивается, частоту приема домперидона следует снизить до 1 или 2 раз в сутки, в зависимости от тяжести недостаточности.

Необходимо проводить регулярное обследование таких пациентов.

#### ***Применение у пациентов с нарушением функции печени:***

Применение домперидона противопоказано у пациентов со среднетяжелой или тяжелой печеночной недостаточностью (7-9 баллов и  $\geq 9$  баллов по классификации Чайлд-Пью, соответственно). У пациентов с легкой печеночной недостаточностью (5-6 баллов по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется.

### **Побочные действия**

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения):

очень часто  $> 1/10$ , часто от 100 до  $< 1/10$ , нечасто от  $> 1/1000$  до  $< 1/100$ , редко от  $> 1/10000$  до  $< 1/1000$ , очень редко от  $< 1/10000$ , включая отдельные сообщения.

### **По данным клинических исследований**

#### ***Нарушения психики***

*Часто:* депрессия, тревога, акатизия, астения.

***Нарушения со стороны нервной системы***

*Часто:* головная боль, сонливость.

***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

*Часто:* сухость в полости рта, диарея.

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*Часто:* сыпь, зуд.

*Нечасто:* гиперчувствительность, крапивница.

***Нарушения со стороны половых органов и молочных желез***

*Часто:* снижение или отсутствие либидо, гинекомастия, боль и чувствительность в области молочных желез, галакторея, нарушения менструального цикла и аменорея, нарушение лактации.

*Нечасто:* набухание и выделения из молочных желез.

***По данным спонтанных сообщений о нежелательных явлениях***

***Нарушения со стороны иммунной системы***

*Очень редко:* анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

***Нарушения психики***

*Очень редко:* агитация (повышенная возбудимость), нервозность, раздражительность.

***Нарушения со стороны нервной системы***

*Очень редко:* головокружение, экстрапирамидные расстройства, судороги.

***Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы***

*Частота неизвестна:* желудочковая аритмия\*, желудочковая тахикардия по типу «пируэт», внезапная коронарная смерть\*.

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*Очень редко:* ангионевротический отек (отек Квинке), крапивница.

***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***

*Очень редко:* задержка мочи.

***Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований***

*Очень редко:* отклонения лабораторных показателей функции печени, повышение концентрации пролактина крови.

\*В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной смерти. Риск возникновения данных явлений более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих препарат в суточной дозе более 30 мг. Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

## **Передозировка**

*Симптомы передозировки* встречаются чаще всего у детей.

*Признаки передозировки:* агитация, измененное сознание, судороги, дезориентация, сонливость, экстрапирамидные реакции.

*Лечение передозировки:* симптоматическое, специфического антидота нет. Включает промывание желудка, прием активированного угля, при возникновении экстрапирамидных реакций - прием антихолинергических, противопаркинсонических средств. Из-за возможного увеличения интервала QT следует мониторировать электрокардиограмму (ЭКГ).

## **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

Антихолинергические препараты могут нейтрализовать действие препарата Домперидон-Эдвансд.

Пероральная биодоступность препарата Домперидон-Эдвансд уменьшается после предшествующего приема диметидина или натрия гидрокарбоната. Не следует принимать антацидные и антисекреторные препараты одновременно с домперидоном, так как они снижают его биодоступность после приема внутрь.

Основной путь метаболизма домперидона осуществляется посредством изофермента CYP3A4. Результаты исследований *in vitro* и накопленный клинический опыт применения домперидона показывают, что сопутствующее применение лекарственных средств, значительно ингибирующих этот изофермент, может сопровождаться увеличением концентраций домперидона в плазме. Сочетанное применение домперидона с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, которые, по полученным данным, вызывают удлинение интервала QTc, - противопоказано.

*Взаимодействие со следующими препаратами может повышать риск увеличения интервала QTc.*

### ***Противопоказанные комбинации.***

Лекарственные препараты, увеличивающие интервал QTc:

- антиаритмические препараты класса IA (например, дизопирамид, хинидин);
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- определенные антипсихотические средства (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);
- определенные антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам);
- определенные антибиотики (эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин);

- определенные противогрибковые средства (например, пентамидин);
- определенные противомаларийные средства (в частности, галофантрин, лумефантрин);
- определенные желудочно-кишечные лекарственные средства (например, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- определенные противоопухолевые лекарственные средства (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- определенные антигистаминные препараты (например, мехитазин, мизоластин),
- некоторые другие лекарственные средства (например, бепридил, дифеманила метилсульфат, метадон).

#### Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4:

- азольные противогрибковые препараты, такие, как флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол;
- антибиотики-макролиды, например кларитромицин, эритромицин, телитромицин.

При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 200 мг кетоконазола 2 раза в сутки отмечалось удлинение интервала QTc в среднем на 9,8 мс в течение всего периода наблюдения, в отдельные моменты изменения варьировали от 1,2 до 17,5 мс. При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 500 мг эритромицина 3 раза в сутки отмечалось удлинение интервала QTc в среднем на 9,9 мс в течение всего периода наблюдения, в отдельные моменты изменения варьировали от 1,6 до 14,3 мс. В каждом из этих исследований  $C_{max}$  и AUC домперидона были увеличены примерно в 3 раза. В данных исследованиях монотерапия домперидоном 10 мг для приема внутрь 4 раза в сутки вызывала увеличение среднего интервала QTc, составившее 1,6 мс (исследование кетоконазола) и 2,5 мс (исследование эритромицина), тогда как монотерапия кетоконазолом (200 мг 2 раза в сутки) и монотерапия эритромицином (500 мг 3 раза в сутки) приводили к увеличению интервала QTc, составившего 3,8 и 4,9 мс в течение периода наблюдения соответственно.

#### **Нерекомендованные комбинации:**

- антагонисты кальция, такие, как дилтиазем и верапамил;
- некоторые антибиотики из группы макролидов.

#### **Комбинации, которые следует применять с осторожностью:**

- апоморфин\*;
- препараты, вызывающие брадикардию и гипокалиемию;
- азитромицин, рокситромицин.

Вышеуказанный список препаратов является типичным, но не исчерпывающим.

\* Домперидон противопоказан при совместном приеме с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, за исключением апоморфина. Применение совместно с

апоморфином возможно только в том случае, если преимущество совместного применения домперидона с апоморфином превышает риски, и только, если строго соблюдены рекомендуемые меры предосторожности совместного применения препаратов.

#### *Одновременное применение с леводопой*

При совместном применении может наблюдаться повышение концентрации леводопы в плазме крови (30-40 %), коррекция дозы не требуется.

#### **Особые указания**

При сочетанном применении домперидона с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после еды, а не до еды, т.е. их не следует принимать одновременно с домперидоном.

#### ***Применение при заболеваниях почек***

Так как очень небольшой процент домперидона выводится почками в неизменном виде, то коррекция разовой дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Однако при повторном назначении домперидона частота применения должна быть снижена до одного – двух раз в сутки, в зависимости от тяжести нарушений функции почек, а также может возникнуть необходимость снижения дозы. При длительной терапии пациенты должны находиться под регулярным наблюдением.

#### ***Эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы***

Домперидон может вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ в ходе пострегистрационных исследований у пациентов, принимающих домперидон, в редких случаях отмечалось увеличение интервала QT и возникновение полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Данные нежелательные реакции были отмечены в основном у пациентов с факторами риска, с выраженными электролитными нарушениями или одновременно принимающих препараты, увеличивающие интервал QT. Домперидон противопоказан при совместном приеме с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, за исключением апоморфина.

Применение совместно с апоморфином возможно только в том случае, если преимущество совместного применения домперидона с апоморфином превышает риски, а только, если строго соблюдены рекомендуемые меры предосторожности для совместного применения препаратов, упомянутые в инструкции по медицинскому применению апоморфина.

В ходе некоторых исследований было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной коронарной смерти. Риск может быть более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих разовую дозу более 30 мг, а также у пациентов, принимающих препараты, увеличивающие интервал QT, или ингибиторы СУРЗА4.



Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

Лечение препаратом необходимо прекратить при возникновении признаков или симптомов, которые могут быть связаны с аритмией сердца и пациенты должны проконсультироваться со своим врачом.

Пациентам необходимо немедленно сообщать о любых нарушениях со стороны сердца лечащему врачу.

### ***Применение у детей***

Домперидон в редких случаях может вызывать неврологические побочные эффекты. Риск неврологических побочных эффектов у детей младшего возраста выше, так как метаболические функции и гематоэнцефалический барьер в первые месяцы жизни развиты не полностью. В связи с этим следует строго придерживаться рекомендованной дозы. Неврологические нежелательные эффекты могут быть вызваны у детей передозировкой препарата, но необходимо принимать во внимание и другие возможные причины таких эффектов.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с риском развития побочных эффектов, которые могут влиять на указанные способности.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 таблеток в пластиковые банки из полиэтилентерефталата, укупоренные пластиковыми крышками из полиэтилена высокой плотности и низкого давления, с контролем первого вскрытия.

1 банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок годности**

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Специальные меры предосторожности при уничтожении препарата**

Специальных мер предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата или препарата с истекшим сроком годности не требуется.

**Владелец регистрационного удостоверения**

ООО «Эдвансд Фарма», Россия

308519, Белгородская обл., Белгородский район, пгт Северный, ул. Березовая, 1/21

**Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Эдвансд Фарма», Россия

308519, Белгородский обл., Белгородский район, пгт Северный, ул. Березовая,  
здание № 5

Тел.: +7 (4722) 20 23 19 доб. 2017

e-mail: dmitry@atcl.ru

*О развитии нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, сообщать:*

ООО «Эдвансд Фарма», Россия

308519, Белгородский обл., Белгородский район, пгт Северный, ул. Березовая, здание № 5

Тел.: +7 (4722) 20 23 19 доб. 2017

e-mail: dmitry@atcl.ru

**Производитель**

ООО «Эдвансд Фарма», Россия

Белгородская обл., Белгородский район, пгт Северный, ул. Березовая, здание № 5.

Контактный телефон: +7(4722)202319

Представитель компании

ООО «Эдвансд Фарма»



Устюхина О. И.