

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ДОМИДОН
(DOMIDONE)

Состав:

действующее вещество: домперидон;

1 таблетка содержит домперидона 10 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; крахмал кукурузный; целлюлоза микрокристаллическая; крахмал прежелатинизированный; повидон; магния стеарат; пленочная оболочка: Serifilm 752 Blanc (гидроксипропилметилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, полиэтиленгликоль (макрогол 40), титана диоксид (Е 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 в случае функциональных желудочно-кишечных расстройств. Стимуляторы перистальтики. Код АТХ А03F А03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Домперидон – антагонист дофамина с противорвотными свойствами. Домперидон в незначительной степени проникает через гематоэнцефалический барьер. Применение домперидона очень редко сопровождается экстрапирамидными побочными действиями, 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 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

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 сверхтерапевтических 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. Удлинение QT, наблюдаемое в этом исследовании, когда домперидон вводился в соответствии с рекомендованной дозировкой, не являлись клинически значимыми.

Это отсутствие клинического значения подтверждается фармакокинетическими параметрами и

данными об интервале 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 (приблизительно 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, 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 аккумулируется и не индуцирует собственный обмен; максимальный уровень в плазме крови 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, 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, привлеченной к N-деалкилированию домперидона, а CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 принимают участие в ароматическом гидроксилировании домперидона.

Выведение.

Выведение с мочой и калом составляет соответственно 31 % и 66 % от пероральной дозы. Выделение препарата 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 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 Чайлда–Пью) AUC и C_{max} домперидона были соответственно 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 экспозиция несколько ниже, чем у здоровых добровольцев, учитывая C_{max} и AUC без изменений в связывании с белками или конечном периоде полувыведения. Применение препарата пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени не исследовали (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (креатинин сыворотки крови > 6 мг/100 мл, тобто > 0,6 ммоль/л) период полувыведения домперидона удлиняется с 7,4 до 20,8 часа, но плазменная концентрация препарата ниже, чем у 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.

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 QTс, 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 препараты могут нейтрализовать антидиспептическое действие Домидона. В связи с фармакодинамическим и/или фармакокинетическим взаимодействиями повышается риск возникновения удлинения QT-интервала.

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

Домперидон метаболизируется преимущественно с помощью CYP3A4. По данным исследований *in vitro* сопутствующее применение препаратов, которые значительным образом угнетают 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 совместное применение домперидона с определенными препаратами противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Сопутствующее 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 (например, амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- некоторые нейролептические 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 CYP3A4, 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*.

*продлевают 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 внимательно следить на случай появления признаков или симптомов нежелательных реакций.

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, тошноту, рвоту 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 угнетают пресистемный метаболизм домперидона, опосредованный CYP3A4. При сопутствующем 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 сопутствующем применении 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 500 мг эритромицина перорально 3 раза в сутки интервал QTc в период наблюдения удлинялся в среднем на 9,9 мс, интервал отдельных значений составлял от 1,6 до 14,3 мс. Равновесные значения C_{max} и AUC домперидона росли примерно втрое в каждом из этих исследований взаимодействий. Влияние повышенных плазменных концентраций домперидона на наблюдаемый эффект на QTc неизвестно. В этих исследованиях в случае монотерапии домперидоном (10 мг перорально 4 раза в сутки) интервал QTc удлинялся 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, которые применяются одновременно, 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 препаратов в крови.

Особенности применения.

Домидон не рекомендуется при укачивании.

Домидон следует применять с осторожностью пациентам пожилого возраста или пациентам с заболеванием сердца в наличии или 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.

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 с рекомендованным режимом 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 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, гипомagneмией) или брадикардией, или пациентам с фоновыми болезнями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность. Известно, что нарушение 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 Домидона необходимо прекратить, а пациенту следует немедленно проконсультироваться с врачом.

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

Антацидные или антисекреторные препараты не следует принимать одновременно с пероральными формами препарата Домидон, поскольку они снижают пероральную 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 о риске 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 старше 60 лет или при пероральном применении доз препарата более 30 мг в сутки. Поэтому следует с осторожностью применять Домидон пациентам пожилого возраста. Пациентам старше 60 лет перед приемом Домидона 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.

Беременность

Данные 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, которое может попасть в организм младенца с грудным молоком, очень 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 Домидон, стоит воздерживаться 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, требующей концентрации внимания и координации, пока они не установят, как Домидон влияет на них.

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 > 60 лет

Пациентам старше 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 > 6 мг/100 мл, то есть > 0,6 ммоль/л) удлинен, 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 Чайлда–Пью) или тяжелой (> 9 баллов по шкале Чайлда–Пью) степени (см. раздел «Противопоказания»). Коррекция дозы пациентам с нарушением функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлда–Пью) не нужна (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Дети.

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

Домперидон следует назначать детям в самой низкой эффективной дозе в течение кратчайшего 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 тщательное наблюдение 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 изолированные данные.

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

Со стороны иммунной системы: очень редко – аллергические реакции, включая анафилаксию, 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, 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: редко – гастроинтестинальные расстройства, включая абдоминальную боль, 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 расстройства: редко – астения.

Со стороны органов зрения: частота неизвестна – окулогирные кризы.

Другое: 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 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 домперидона отличий 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, наблюдавшихся преимущественно у детей.

Срок годности. 5 лет.

Не использовать после окончания 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 1 или 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. Без рецепта.

Производитель. ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.
Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 22.07.2019.