

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МОТИЛІУМ® (MOTILIUM®)

Склад:

діюча речовина: domperidone;

1 таблетка містить домперидону 10 мг;

допоміжні речовини: ядро таблетки: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль картопляний прежелатинізований; повідон; магнію стеарат; олія бавовняна гідрогенізована; натрію лаурилсульфат;

плівкова оболонка: гіпромелоза, натрію лаурилсульфат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого або злегка кремового кольору, з написом «JANSSEN» з одного боку та «M з іншого.

10»

Фармакотерапевтична група. Стимулятори перистальтики. Код АТХ А03F А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Домперидон – антагоніст дофаміну з протиблювальними властивостями. Домперидон незначною мірою проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Застосування домперидону дуже рідко супроводжується екстрапірамідними побічними діями, особливо у дорослих, але домперидон стимулює виділення пролактину з гіпофіза. Його протиблювальна дія, можливо, зумовлена поєднанням периферичної (гастрокінетичної) дії та антагонізму до рецепторів дофаміну у тригерній зоні хеморецепторів, що знаходиться поза гематоенцефалічним бар'єром у задній ділянці (*area postrema*).

Дослідження на тваринах, а також низькі концентрації, що визначались у мозку, вказують на переважно периферичну дію домперидону на рецептори дофаміну.

Дослідження у людини показали, що при застосуванні внутрішньо домперидон підвищує тиск у нижніх відділах стравоходу, покращує антродуоденальну моторику та прискорює звільнення шлунка. Домперидон не впливає на шлункову секрецію.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Домперидон швидко абсорбується при пероральному прийомі натще, максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 60 хвилин. Низька абсолютна біодоступність перорального домперидону (приблизно 15 %) зумовлена екстенсивним метаболізмом першого проходження у стінці кишечника та в печінці. Хоча у здорових людей біодоступність домперидону збільшується при прийомі після їди, хворим зі скаргами шлунково-кишкового характеру слід приймати домперидон за 15-30 хвилин до їди. Знижена кислотність шлунка зменшує абсорбцію домперидону. При пероральному прийомі препарату після їди максимальна абсорбція дещо уповільнюється.

Розподіл.

При пероральному прийомі домперидон не акумулюється і не індукує власний обмін; максимальний рівень у плазмі через 90 хвилин (21 нг/мл) після двотижневого перорального прийому по 30 мг на добу був майже таким же, як після прийому першої дози (18 нг/мл). Домперидон на 91-93 % зв'язується з білками плазми крові. Дослідження розподілу домперидону, що були проведені на тваринах за допомогою препарату, міченого радіоактивним ізотопом, показали його значний розподіл у тканинах, але низьку концентрацію в мозку. У тварин невеликі кількості препарату проникають крізь плаценту.

Метаболізм.

Домперидон швидко та екстенсивно метаболізується у печінці шляхом гідроксилювання та N-деалкілювання.

Виведення із сечею та калом становить відповідно 31 % та 66 % від пероральної дози. Виділення препарату в незмінену вигляді становить невеликий відсоток (10 % з калом та приблизно 1 % із сечею). Період напіввиведення з плазми крові після прийому разової дози становить 7-9 годин у здорових добровольців, але подовжений у хворих із тяжкою нирковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для полегшення симптомів нудоти та блювання.

Протипоказання.

Мотиліум® протипоказаний:

- хворим зі встановленою підвищеною чутливістю до препарату або до допоміжних речовин;
- хворим з пролактин-секреторною пухлиною гіпофіза (пролактиновою);
- хворим з тяжкими або помірними порушеннями функції печінки та/або нирок (див. розділ «Особливості застосування»);
- хворим з відомим подовженням інтервалів серцевої провідності, зокрема QTc, хворим зі значними порушеннями балансу електролітів або з фоновими хворобами серця, такими як застійна серцева недостатність (див. розділ «Особливості застосування»);
- хворим з печінковою недостатністю;
- якщо стимуляція рухової функції шлунка може бути небезпечною, наприклад, при шлунково-кишковій кровотечі, механічній непрохідності або перфорації;
- протипоказане одночасне застосування кетоконазолу, еритроміцину або інших сильнодіючих інгібіторів СYP3A4;
- протипоказане одночасне застосування лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, таких як флуконазол, еритроміцин, ітраконазол, пероральний кетоконазол, посаконазол, ритонавір, саквінавір, телапревір, вориконазол, кларитроміцин, аміодарон, телітроміцин (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антихолінергічні препарати можуть нейтралізувати антидиспептичну дію Мотиліум®. У зв'язку з фармакодинамічною та/або фармакокінетичною взаємодіями підвищується ризик виникнення подовження QT-інтервалу.

Не слід приймати антацидні та антисекреторні препарати одночасно із Мотиліумом®, оскільки вони знижують його біодоступність після прийому внутрішньо (див. розділ «Особливості застосування»).

Домперидон метаболізується переважно за допомогою СYP3A4. За даними досліджень *in vitro* супутнє застосування препаратів, що значним чином пригнічують цей фермент, може призвести до підвищення рівня домперидону у плазмі крові.

При застосуванні домперидону супутньо із потужними інгібіторами СYP3A4, здатними подовжувати інтервал QT, спостерігалися клінічно значущі зміни інтервалу QT. Тому супутнє застосування домперидону з певними препаратами протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування нижченаведених лікарських засобів разом з домперидоном протипоказане.

Усі лікарські засоби, які подовжують інтервал QT:

- антиаритмічні препарати класу IA (наприклад, дизопірамід, хінідин, гідрохінідин);

- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, дофетилід, дронедазон, ібутилід, соталол);
- деякі нейролептичні препарати (наприклад, галоперидол, пімозид, сертиндол);
- деякі антидепресанти (наприклад, циталопрам, есциталопрам);
- деякі антибіотики (наприклад, левофлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин, спіраміцин);
- деякі протигрибкові препарати (наприклад, пентамідин);
- деякі протималарійні препарати (наприклад, галофантрин, люмефантрин);
- деякі шлунково-кишкові препарати (наприклад, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- деякі антигістамінні препарати (наприклад, мекітазин, мізоластин);
- деякі препарати, що застосовуються при онкологічних захворюваннях (наприклад, тореміфен, вандетаніб, вінкамін);
- деякі інші препарати (наприклад, бепридил, метадон, дифеманіл).

Прикладами сильних інгібіторів СYP3A4, з якими протипоказано застосовувати Мотиліум®:

- азольні протигрибкові препарати, такі як флуконазол*, ітраконазол, кетоконазол* і вориконазол*;
- макролідні антибіотики, такі як кларитроміцин* і еритроміцин*;
- інгібітори протеази*;
- інгібітори ВІЛ-протеази, такі як ампренавір, атазанавір, фосампренавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір і саквінавір;
- антагоністи кальцію, такі як дилтіазем і верапаміл;
- аміодарон*;
- амрепітант;
- нефазодон;
- телітроміцин*.

*продовжують інтервал QTc.

Одночасне застосування наступних речовин вимагає обережності.

Обережно застосовувати з препаратами, що спричиняють брадикардію і гіпокаліємію, а також з наступними макролідами, що можуть спричинити подовження інтервалу QT: азитроміцин і рокситроміцин (кларитроміцин протипоказаний, оскільки це потужний інгібітор СYP3A4).

Слід з обережністю застосовувати домперидон супутньо з потужними інгібіторами СYP3A4, які не спричиняли подовжень інтервалу QT, такими як індинавір, і за пацієнтами слід пильно наглядати на випадок появи ознак або симптомів небажаних реакцій.

Вищенаведений перелік є репрезентативним, але не є вичерпним.

Мотиліум® можна поєднувати з:

- нейролептиками, дію яких він посилює;
- дофамінергічними агоністами (бромокриптин, L-допою), небажані периферичні дії яких, такі як порушення травлення, нудоту, блювання, він пригнічує без нейтралізації основних властивостей.

В окремих дослідженнях фармакокінетичної/фармакодинамічної взаємодії *in vivo* при одночасному пероральному застосуванні кетоконазолу або еритроміцину у здорових добровольців було підтверджено, що ці препарати значним чином пригнічують пресистемний метаболізм домперидону, опосередкований СYP3A4. При супутньому застосуванні 10 мг домперидону перорально 4 рази на добу та 200 мг кетоконазолу перорально 2 рази на добу в період спостереження було відзначено подовження інтервалу QTc в середньому на 9,8 мсек; окремі значення коливалися від 1,2 до 17,5 мсек. При супутньому застосуванні 10 мг домперидону 4 рази на добу та 500 мг еритроміцину перорально 3 рази на добу інтервал QTc у період спостереження подовжувався в середньому на 9,9 мсек, інтервал окремих значень становив від 1,6 до 14,3 мсек. Рівноважні значення C_{max} і AUC домперидону зростали приблизно втричі у кожному з цих досліджень взаємодії. Внесок підвищених плазмових концентрацій домперидону на спостережуваний ефект на QTc невідомий. У цих дослідженнях у випадку монотерапії домперидоном (10 мг перорально 4 рази на добу) інтервал QTc подовжувався в середньому на 1,6 мсек (дослідження кетоконазолу) та 2,5 мсек (дослідження еритроміцину), в той час як застосування лише кетоконазолу (200 мг 2 рази на добу) або

еритроміцину (500 мг 3 рази на добу) призводило до збільшення інтервалу QTc в період спостереження на 3,8 та 4,9 мсек відповідно.

Теоретично, оскільки Мотиліум® чинить прокінетичну дію на шлунок, це може впливати на всмоктування пероральних препаратів, що застосовуються супутньо, зокрема на лікарські форми пролонгованого вивільнення або кишковорозчинні. Однак у пацієнтів, стан яких вже стабілізувався на тлі застосування дигоксину або парацетамолу, супутнє застосування домперидону не впливало на рівні цих препаратів у крові.

Особливості застосування.

Мотиліум® не рекомендується при захитуванні.

Мотиліум® слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку або пацієнтам з наявним захворюванням серця або із захворюванням серця в анамнезі.

Серцево-судинні ефекти. Домперидон був пов'язаний з пролонгацією інтервалу QT на ЕКГ. Під час постмаркетингового спостереження спостерігалися дуже рідкісні випадки пролонгації QT та тріпотіння-мерехтіння шлуночків у пацієнтів, які приймали домперидон. Ці повідомлення включали інформацію про пацієнтів з іншими несприйнятливими чинниками ризику, електролітними порушеннями та супутньою терапією, які можуть бути сприяючими факторами.

Відповідно до керівництва ІСН—Е14, було проведено дослідження з ретельним вивченням інтервалу QT у здорових осіб. Подовження інтервалу QT, яке спостерігали у дослідженні при застосуванні домперидону, згідно з рекомендованим режимом дозування у звичайних терапевтичних дозах (по 10 або 20 мг 4 рази на добу), не має клінічного значення.

Застереження. Домперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам з легким порушенням функції печінки та/або нирок.

Через підвищений ризик шлуночкової аритмії Мотиліум® протипоказано застосовувати пацієнтам із подовженням інтервалів серцевої провідності, зокрема QTc, пацієнтам зі значними порушеннями балансу електролітів (гіпокаліємією, гіперкаліємією, гіпомагніємією) або брадикардією, або пацієнтам із фоновими хворобами серця, такими як застійна серцева недостатність. Відомо, що порушення балансу електролітів (гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпомагніємія) та брадикардія є станами, що підвищують проаритмогенний ризик.

У випадку появи ознак чи симптомів, що можуть бути пов'язані із серцевою аритмією, застосування Мотиліуму® потрібно припинити, а пацієнту слід негайно проконсультуватися із лікарем.

Порушення функції нирок. Період напіввиведення домперидону при тяжкому порушенні функції нирок подовжений. При тривалому застосуванні частоту дозування домперидону слід зменшити до одного або двох разів на добу залежно від тяжкості порушення. Також може виникнути потреба в зниженні дози.

Антацидні або антисекреторні препарати не слід приймати одночасно з пероральними формами препарату Мотиліум®, оскільки вони знижують пероральну біодоступність домперидону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При сумісному застосуванні препарат Мотиліум® слід приймати перед їдою, а антацидні або антисекреторні препарати – після їди.

Застосування з кетоконазолом. У дослідженнях взаємодії з пероральною формою кетоконазолу відзначалось подовження QT-інтервалу. Хоча значення цього дослідження чітко не встановлено, слід обрати альтернативне лікування, якщо показана протигрибкова терапія кетоконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблетки Мотиліум® містять лактозу, тому препарат не слід застосовувати пацієнтам з непереносимістю лактози, галактоземією та мальабсорбцією глюкози/галактози.

Слід враховувати наступну інформацію стосовно ризику розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань, зумовлених лікарськими засобами, що містять домперидон:

- Деякі епідеміологічні дослідження показали, що домперидон може асоціюватися з підвищеним ризиком серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті.

- Ризик серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті може бути вищим у пацієнтів віком від 60 років або при пероральному застосуванні доз препарату більше 30 мг на добу. Тому слід з обережністю застосовувати Мотиліум® пацієнтам літнього віку. Пацієнтам віком від 60 років перед прийомом Мотиліум® слід проконсультуватися з лікарем.
- Домперидон слід призначати дорослим та дітям у найнижчій ефективній дозі.

Співвідношення ризику та користі домперидону залишається сприятливим.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо постмаркетингового застосування домперидону вагітним жінкам обмежені. Тому Мотиліум® у період вагітності слід призначати лише тоді, коли, на думку лікаря, очікуваний позитивний ефект для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Кількість домперидону, яка може потрапити в організм немовляти через грудне молоко, надзвичайно низька. Максимальна відносна доза для немовлят (%) оцінюється на рівні близько 0,1 % від дози для матері з поправкою на масу тіла. Невідомо, чи він шкодить немовляті, тому матерям, які приймають Мотиліум®, варто утриматися від годування груддю. Слід проявляти обережність у разі наявності чинників ризику подовження інтервалу QTc у дітей, які перебувають на грудному годуванні. Після експозиції в результаті проникнення препарату з грудним молоком не можна виключити появу побічних ефектів, зокрема кардіологічних ефектів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Враховуючи побічну дію з боку нервової системи, пацієнтам необхідно бути уважними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для полегшення симптомів нудоти та блювання.

Дорослі і діти віком від 12 років і масою тіла не менше 35 кг: по 1 таблетці (10 мг) 3 рази на добу.

Максимальна добова доза – 3 таблетки (30 мг на добу).

Рекомендується приймати препарат Мотиліум® перед прийомом їжі. Всмоктування препарату дещо затримується, якщо його приймати після прийому їжі. Тривалість лікування не повинна перевищувати 1 тиждень.

Діти.

Препарат застосовувати для лікування дітей віком від 12 років і масою тіла не менше 35 кг.

Домперидон слід призначати дітям у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду.

Передозування.

Симптоми: симптомами передозування можуть бути ажитація, порушення свідомості, судоми, дезорієнтація, сонливість та екстрапірамідні реакції.

Лікування. Специфічного антидоту домперидону немає, але у випадку значного передозування рекомендоване промивання шлунка протягом 1 години після прийому препарату та застосування активованого вугілля, а також пильне спостереження за пацієнтом та підтримуюча терапія. Антихолінергічні препарати, засоби для лікування хвороби Паркінсона можуть бути ефективними для контролю екстрапірамідних реакцій.

Побічні реакції.

Оцінка частоти виникнення побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); дуже рідко ($<1/10000$), включно з ізольованими даними.

За умови дотримання рекомендацій з дозування та тривалості лікування домперидон зазвичай

переноситься добре і небажані явища виникають нечасто.

З боку імунної системи: дуже рідко – алергічні реакції, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, гіперчутливість.

З боку ендокринної системи: рідко – підвищення рівня пролактину.

Психічні розлади: дуже рідко – нервозність, роздратованість, збудження, депресія, тривожність, зниження або відсутність лібідо.

З боку нервової системи: дуже рідко – безсоння, запаморочення, спрага, судоми, млявість, головний біль, сонливість, акатизія, екстрапірамідальні розлади.

З боку серцево-судинної системи: дуже рідко – набряк, відчуття серцебиття, порушення частоти та ритму серцевих скорочень, подовження інтервалу QT (частота невідома), серйозні шлуночкові аритмії, шлуночкові аритмії по типу «torsade de pointes», раптова серцева смерть.

З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – гастроінтестинальні розлади, включаючи абдомінальний біль, регургітацію, зміну апетиту, нудоту, печію, запор; дуже рідко – сухість у роті, короткочасні кишкові спазми, діарея.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже рідко – свербіж, висипання; частота невідома – кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: рідко – галакторея, збільшення молочних залоз/гінекомастія, чутливість молочних залоз, виділення з молочних залоз, аменорея, набряк молочних залоз, біль у ділянці молочних залоз, порушення лактації, нерегулярний менструальний цикл.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: рідко – біль у ногах.

З боку сечовидільної системи: дуже рідко – затримка сечі, дизурія, часте сечовипускання.

Загальні розлади: рідко – астенія.

З боку органів зору: частота невідома – окулогірні кризи.

Інше: кон'юнктивіт, стоматит.

Зміни лабораторних показників: дуже рідко – підвищення рівня АЛТ, АСТ і холестерину, нечасто – відхилення від норми показників функціональних тестів печінки; рідко – підвищення рівня пролактину у крові.

Оскільки гіпофіз знаходиться поза гематоенцефалічним бар'єром, домперидон може спричинити підвищення рівня пролактину. У поодиноких випадках така гіперпролактинемія може призводити до нейроендокринних побічних ефектів, таких як галакторея, гінекомастія та аменорея.

У період постмаркетингового застосування препарату відмінностей у профілі безпеки застосування препарату у дорослих та дітей відзначено не було, за винятком екстрапірамідальних розладів та інших явищ, судом і збудження, пов'язаних із центральною нервовою системою, що спостерігалися переважно у дітей.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Не вимагаються особливі умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 1 або 3 блістери в картонній упаковці.

По 30 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

Янссен-Сілаг/Janssen-Cilag.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Домен де Мегремонт, 27100 Вал де Рюї, Франція/Domaine de Maigremont, 27100 Val de Reuil, France.