

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

## Мотилорус®

**Регистрационный номер:** ЛП-007276
**Торговое наименование:** Мотилорус®
**Международное непатентованное или группировочное наименование:** домперидон
**Лекарственная форма:** таблетки диспергируемые
**Состав:**

**1 таблетка содержит:**

*Действующее вещество:* домперидон – 10,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 95,00 мг, лактозы моногидрат (сахар молочный) – 72,50 мг, гипролоза низкомозаеченная – 15,00 мг, аспартам – 5,00 мг, магния стеарат – 1,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,00 мг, мяты перечной листьев масло – 0,50 мг.

**Описание:** овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с характерным запахом, с риской.

**Фармакотерапевтическая группа:** противорвотное средство – дофаминовых рецепторов блокатор центральный.
**Код АТХ:** А03ФА03

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Домперидон – селективный антагонист D2 – дофаминовых рецепторов, обладающий противорвотными свойствами. Домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Применение домперидона редко сопровождается экстрапирамидным 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 антрального 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 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; Стах в плазме крови - 21 нг/мл через 90 минут после 2 недель приема 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 являются основной формой цитохрома P450, участвующей в N-деалкилировании домперидона, в то время как изоферменты CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участвуют в ароматическом гидроксилировании домперидона.

*Выведение*

Выведение почками и через кишечник составляет соответственно 31% и 66% от дозы при приеме внутрь. 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 часов, но концентрации домперидона в плазме крови ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Малое количество неизмененного препарата (около 1%) выводится почками.

*Особые группы пациентов*

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), AUC и Стах в плазме крови домперидона были в 2,9 и 1,5 раз выше, чем у здоровых добровольцев, соответственно. Доля несвязанной фракции повышалась на 25% и T1/2 увеличился с 15 до 23 часов. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести отмечались несколько сниженные системные уровни препарата в сравнении с таковыми у здоровых добровольцев на основе Стах и AUC, без изменений связывания с белками или периода полувыведения. Фармакокинетика домперидона у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

**Показания к применению**

Для облегчения симптомов тошноты и рвоты.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к домперидону или любому другому компоненту препарата;
Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
Пропактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
Печеночная недостаточность 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;
Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT, за исключением апоморфина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);

Одновременный прием пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других мощных 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 и период грудного вскармливания;
Фенилкетонурия.

**С осторожностью:** нарушения функции почек; детский возраст; одновременное применение лекарственных препаратов, вызывающих брадикардию и гипокалиемию, а также азитромицина, рокситромицина, апоморфина.

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

Применение препарата Мотилорус® при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

**Способ применения и дозы**

Внутрь.

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

Диспергируемую таблетку можно проглотить целиком и запить водой, также можно растворить диспергируемую таблетку, как минимум, в 50 мл воды. Перед приемом следует тщательно перемешать полученную суспензию.

***Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела 35 кг и более и дети до 12 лет с массой тела 35 кг и более:*** 10 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 30 мг. Максимальная продолжительность применения препарата не должна превышать 7 дней и определяется назначением лечащего врача.

Домперидон должен применяться в наименьшей эффективной дозировке. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозировку. У детей передозировка может вызвать нарушения со стороны нервной системы (см. «Передозировка»). У пациентов всех возрастных категорий обычно для терапии острой тошноты и рвоты максимальная продолжительность непрерывного приема препарата не должна превышать одну неделю. Если тошнота и рвота продолжают дольше одной недели, пациенту следует повторно проконсультироваться со своим врачом. По другим показаниям продолжительность терапии составляет 4 недели. Если симптомы не исчезают в течение 4 недель, необходимо провести повторное обследование пациента и оценить необходимость в продолжении терапии.

***Использование у пациентов с нарушениями функции почек***

Поскольку период полувыведения домперидона при тяжелой почечной недостаточности (при уровне креатинина в сыворотке больше 6 мг/100 мл, то есть больше 0,6 ммоль/л) увеличивается, частоту приема препарата следует снизить до 1 или 2 раз в сутки, в зависимости от степени тяжести недостаточности. Необходимо проводить регулярное обследование пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (смотри раздел «Фармакологические свойства»).

***Использование у пациентов с нарушениями функции печени***

Применение домперидона противопоказано у пациентов со среднетяжелой (7-9 по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (> 9 по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»). У пациентов с легкой (5-6 по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

**Побочное действие**

*По данным клинических исследований*

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у ≥ 1% пациентов, принимавших домперидон: депрессия, тревога, снижение или отсутствие либидо, головная боль, сонливость, акатизия, диарея, сухость во рту, сыпь, зуд, увеличение молочных желез/гинекомастия, боль и чувствительность в области молочных желез, галакторея, нарушения менструального цикла и аменорея, нарушение лактации, астения.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у < 1% пациентов, принимавших домперидон: гиперчувствительность, крапивница, отек молочных желез, выделения из молочных желез. Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥1/10000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

*По данным пострегистрационных клинических исследований*

***Нарушения со стороны иммунной системы***

Частота неизвестна: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

***Нарушения психики***

Нечасто: повышенная возбудимость (преимущественно у детей), нервозность, беспokoйство.

***Нарушения со стороны нервной системы***

Часто: головокружение, головная боль, сонливость.

Нарушения со стороны сердечно - сосудистой системы

Очень редко: удлинение интервала QT, желудочковая аритмия\*, внезапная коронарная смерть\*.

***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 молочной железы***

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

Нечасто: набухание и выделения из молочных желез.

*По данным спонтанных сообщений о нежелательных реакциях*

***Нарушения со стороны иммунной системы***

Очень редко: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

***Нарушения психики***

Очень редко: ажитация (повышенная возбудимость), нервозность, раздражительность.

***Нарушения со стороны нервной системы***

Очень редко: головокружение, экстрапирамидные расстройства, судороги (преимущественно у детей).

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

Очень редко: удлинение интервала QT.

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.

***Лабораторные и инструментальные данные***

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

\*В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий и 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 младенцев и детей. Симптомы передозировки могут включать повышенную возбудимость, изменение сознания, судороги, дезориентацию, сонливость и экстрапирамидные реакции.

*Лечение:* симптоматическое, специфического андотида нет. Промывание желудка в течение одного часа с момента приема препарата, прием активированного угля. Рекомендуется внимательно следить за состоянием пациента и проводить поддерживающую терапию. Антихолинергические средства, препараты, применяемые для лечения паркинсонизма, или антигистаминные препараты могут оказаться эффективными при возникновении экстрапирамидных реакций.

**Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

Антихолинергические препараты могут нейтрализовать действие домперидона. Циметидин, натрия гидрокарбонат, другие антацидные и антисекреторные лекарственные средства снижают биодоступность домперидона. Повышают концентрацию домперидона в плазме крови: противогрибковые средства азолового ряда, антибиотики из группы макролидов, ингибиторы ВИЧ-протеазы, нефазодон. Одновременное применение с парацетамолом и диоксином не оказывает влияния на концентрацию этих лекарственных средств в крови.

Совместим с приемом антипсихотических лекарственных средств (нейролептиков), агонистами дофаминергических рецепторов (бромокриптин, леводопа). При одновременном применении домперидон усиливает действие нейролептиков. При одновременном применении препарата с агонистами дофаминергических рецепторов (бромокриптин, леводопа) домперидон угнетает нежелательные периферические эффекты последних (такие как, нарушение пищеварения, тошнота и рвота), не влияя при этом на их центральные эффекты. Препарат рекомендуется принимать в минимальной эффективной дозе.

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 мощными 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, удлиняющие интервал QTc: антиаритмические препараты класса IA (например, дизопирамид, гидрохинидин, хинидин), антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, дофетилильн, дронедазон, ибутилид, соталол), антипсихотические средства (например, галоперидол, пимозид, сертиндол), антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам), антибиотики (эритромицин, левофлоксацин, оксифлоксацин, спирамицин), противогрибковые препараты (например, пентамидин), антималярийные препараты (в частности, галофантрин, лумефантрин), желудочно-кишечные препараты (например, цизаприд, допастетрон, пруклоприд), антигистаминные препараты (например, мехитазин, мизоластин), противоопухолевые препараты (например, торемифен, вандетаниб, винкамин), другие препараты (например, бепридил, дифеманила метилсульфат, метадон), мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (противогрибковые средства азолового ряда, такие как флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол), некоторые антибиотики из группы макролидов (эритромицин, кларитромицин, телитромицин).

***Не рекомендованные комбинации***

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (дилтиазем, верапамил, некоторые антибиотики из группы макролидов).

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

Препараты, вызывающие брадикардию и гипокалиемию, а также азитромицин и рокситромицин. Применение совместно с апоморфином возможно только в том случае, если преимущество совместного применения превышает риски, и только если строго соблюдаются рекомендуемые меры предосторожности для совместного применения препаратов. Вышеуказанный список препаратов является типичным, но не исчерпывающим.

***Одновременное применение с леводопой***

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

**Особые указания**

При совместном применении препарата Мотилорус® с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует

принимать после, а не до еды, т.е. их не следует принимать одновременно с домперидоном.

Препарат содержит лактозу и аспартам, пациентам с заболеванием фенилкетонурия, а также с редко встречающейся наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Домперидон не рекомендуется применять для профилактики тошноты и рвоты после наркоза. При длительной терапии препаратом пациенты должны находиться под регулярным наблюдением врача.

**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 реаклжи быть снижена до одного-двух раз в сутки, в зависимости от тяжести нарушейной 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 период пострегистрационного наблюдения у пациентов, принимающих домперидон, в редких случаях отмечалось удлинение интервала QT и возникновение полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Данные нежелательные реаклжи были отмечены в основном у пациентов с факторами риска, с выраженными электролитными нарушениями или одновременно принимающих препараты, удлиняющие интервал QT. Применение домперидона и других препаратов, способных вызвать удлинение интервала QT, не рекомендовано у пациентов с выраженными электролитными нарушениями (гипокалиемиа и гиперкалиемиа, гипомагнемия) или с брадикардией, или у пациентов с заболеваниями сердца, такими как хроническая сердечная недостаточность. Наличие у пациента электролитных нарушений и брадикардии может увеличить риск развития аритмий. В некоторых исследованиях 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 препарат в суточных дозах более 30 мг, а также у пациентов, принимающих препараты, увеличивающие интервал QT, или ингибиторы изофермента CYP3A4.

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 соблюдаются рекомендуемые меры предосторожности для совместного применения препаратов, упомянутые в инструкции по медицинскому применению апоморфина.

Рекоменовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей. Прием домперидона следует прекратить при возникновении любых симптомов, которые могут быть ассоциированы с нарушением ритма сердца. В этом случае необходимо проконсультироваться с врачом.

**Применение у детей**

Домперидон в редких случаях может вызывать неврологические побочные эффекты. 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 занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с риском развития побочных реакций, которые могут влиять на указанные способности.

**Форма выпуска**

Таблетки диспергируемые 10 мг.

По 10, 20 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. Или по 10, 20 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (требслыйный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковок по 20 таблеток, или 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковок по 30 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С в картонной упаковке (пачке). Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения:** ООО «Атолл» Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

**Производитель:** ООО «Озон» Россия, Самарская обл., г. о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

**Организация, принимающая претензии:** ООО «Озон» Россия, 445351, Самарская обл., г. о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

Представитель ООО «Атолл»

по доверенности

Иваско Ю.Г.