

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мотилиум ЭКСПРЕСС, 10 мг, таблетки-лиофилизат.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: домперидон.

Каждая таблетка содержит 10 мг домперидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки-лиофилизат.

Белые или почти белые плоско-круглые таблетки-лиофилизат.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Мотилиум ЭКСПРЕСС показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 лет.

Для облегчения симптомов тошноты и рвоты.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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

Обычно для терапии острой тошноты и рвоты максимальная продолжительность непрерывного приема препарата не должна превышать одну неделю. Если тошнота и рвота продолжаются дольше одной недели, пациенту следует повторно проконсультироваться со своим врачом.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку период полувыведения домперидона при тяжелой почечной недостаточности (при уровне креатинина в сыворотке > 6 мг/100 мл, т. е., $> 0,6$ ммоль/л) увеличивается, частоту приема Мотилиум ЭКСПРЕСС, таблеток-лиофилизат следует снизить до 1 или 2 раз в сутки, в зависимости от тяжести недостаточности. Необходимо проводить регулярное обследование пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Применение Мотилиум ЭКСПРЕСС противопоказано у пациентов со среднетяжелой (7–9 по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (> 9 по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3.). У пациентов с легкой (5–6 по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Дети старше 12 лет с массой тела 35 кг и более

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет с массой тела 35 кг и более не отличается от режима дозирования для взрослых.

Безопасность и эффективность Мотилиум ЭКСПРЕСС у детей в возрасте от 0 до 12 лет с массой тела менее 35 кг на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

В детской практике в основном следует использовать суспензию Мотилиум.

Способ применения

Внутрь.

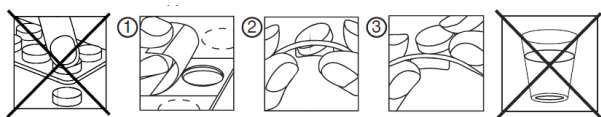
Указания по применению

Поскольку таблетки-лиофилизат довольно хрупки, во избежание повреждения их не следует продавливать сквозь фольгу.

Для того чтобы достать таблетку из блистера необходимо следующее:

- возьмите фольгу за край и полностью снимите ее с ячейки, в которой находится таблетка (Рис. 1);
- осторожно надавите снизу (Рис. 2);
- извлеките таблетку из упаковки (Рис. 3).

Положите таблетку на язык. В течение нескольких секунд она распадется на поверхности языка, ее можно будет проглотить со слюной, не запивая водой.



4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к домперидону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- одновременное применение пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, вызывающих удлинение интервала QT (таких как кларитромицин, итраконазол, флуконазол, позаконазол, ритонавир, саквинавир, амиодарон, телитромицин, телапревир и вориконазол), за исключением апоморфина (см. разделы 4.4. и 4.5.);
- удлинение интервала QT, выраженные электролитные нарушения или заболевания сердца, такие как хроническая сердечная недостаточность;
- желудочно-кишечные кровотечения, механическая непроходимость или перфорация (т. е., когда стимуляция двигательной функции желудка может быть опасной);
- нарушения функции печени средней и тяжелой степени;
- фенилкетонурия;
- масса тела менее 35 кг;
- детский возраст до 12 лет;
- беременность (см. раздел 4.6.);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Нарушения функции почек.

Особые указания

Мотилиум ЭКСПРЕСС, таблетки-лиофилизат содержат аспартам, поэтому их не следует использовать у пациентов с гиперфенилаланинемией.

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

Если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности – не выбрасывайте его в сточные воды и на улицу. Поместите лекарственное средство в пакет и положите в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

Применение при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Домперидон может вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ. В ходе постмаркетинговых исследований у пациентов, принимающих домперидон, в редких случаях отмечалось увеличение интервала QT и возникновение 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.

В ходе некоторых исследований было показано, что применение домперидона может привести к увеличению риска желудочковой аритмии или внезапной коронарной смерти (в особенности у пациентов старше 60 лет или при применении разовой дозы более 30 мг, а также у пациентов, одновременно принимающих препараты, увеличивающие интервал QT, или ингибиторы CYP3A4).

Применение домперидона и других препаратов, способных вызвать удлинение интервала QT, не рекомендовано у пациентов с выраженными электролитными нарушениями (гипо- и гиперкалиемия, гипомагнезиemia) или у пациентов с заболеваниями сердца, такими как хроническая сердечная недостаточность. Было показано, что наличие у пациента электролитных нарушений (гипо- и гиперкалиемия, гипомагнезиemia) и брадикардии может увеличить риск развития аритмии. Прием домперидона следует прекратить при возникновении любых симптомов, которые могут быть ассоциированы с нарушением ритма сердца. В этом случае необходимо проконсультироваться с врачом.

Применение при заболеваниях почек

Так как очень небольшой процент препарата выводится почками в неизменном виде, то коррекция разовой дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Однако при повторном применении 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 (см. раздел 4.2.). При длительной терапии пациенты должны находиться под регулярным наблюдением.

Применение одновременно с апоморфином

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

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.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит аспартам.

Аспартам содержит источник фенилаланина. Может оказаться вредным для людей с фенилкетонурией.

Дети

Мотилиум ЭКСПРЕСС в редких случаях может вызывать неврологические побочные эффекты (см. раздел 4.8.). В связи с этим следует строго придерживаться рекомендованной дозы (см. раздел 4.2.). Неврологические нежелательные эффекты могут быть вызваны у подростков передозировкой препарата, но необходимо принимать во внимание и другие возможные причины таких эффектов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Антихолинергические препараты могут нейтрализовать действие препарата Мотилиум ЭКСПРЕСС.

Пероральная биодоступность препарата Мотилиум ЭКСПРЕСС уменьшается после предшествующего приема циметидина или натрия гидрокарбоната. Не следует принимать антацидные и антисекреторные препараты одновременно с домперидоном, так как они снижают его биодоступность после приема внутрь (см. раздел 4.4.).

Главную роль в метаболизме домперидона играет изофермент CYP3A4. Результаты исследований *in vitro* и клинический опыт показывают, что одновременное применение препаратов, которые значительно ингибируют этот изофермент, может вызывать повышение концентраций домперидона в плазме.

К числу сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 относятся:

- Азольные противогрибковые препараты, например, флуконазол*, итраконазол, кетоконазол* и вориконазол*;
- Антибиотики-макролиды, например, кларитромицин* и эритромицин*;

- Ингибиторы протеазы ВИЧ, например, ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир;
- Антагонисты кальция, например, дилтиазем и верапамил;
- Амиодарон*;
- Апрепитант;
- Нефазодон;
- Телитромицин*.

(Препараты, помеченные звездочкой, помимо прочего, удлиняют интервал QT (см. раздел 4.3.)).

В ряде исследований фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий домперидона с пероральным кетоконазолом и пероральным эритромицином у здоровых добровольцев было показано, что эти препараты значительно ингибируют первичный метаболизм домперидона, осуществляемый изоферментом CYP3A4.

При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 200 мг кетоконазола 2 раза в сутки отмечалось удлинение интервала QT 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 QT 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 увеличивались примерно в три раза (см. раздел 4.3.).

В настоящее время неизвестно, какой вклад в изменение интервала QTс вносят повышенные концентрации домперидона в плазме.

В этих исследованиях монотерапия домперидоном (10 мг четыре раза в сутки) привела к удлинению интервала QT на 1,6 мс (исследование кетоконазола) и на 2,5 мс (исследование эритромицина), тогда как монотерапия кетоконазолом (200 мг два раза в сутки) и монотерапия эритромицином (500 мг три раза в сутки) привели к удлинению интервала QT на 3,8 и 4,9 мс, соответственно, в течение всего периода наблюдения.

В другом исследовании с применением многократных доз у здоровых добровольцев не было обнаружено значимого удлинения интервала QT во время стационарной монотерапии домперидоном (40 мг четыре раза в сутки, общая суточная доза 160 мг, что существенно превышает рекомендуемую максимальную суточную дозу). При этом концентрации

домперидона в плазме были сходны с таковыми в исследованиях взаимодействия домперидона с другими препаратами.

Ввиду того, что Мотилиум ЭКСПРЕСС обладает гастрокинетическим действием, теоретически он мог бы влиять на абсорбцию одновременно применяющихся пероральных препаратов – в частности, препаратов с пролонгированным высвобождением активного вещества, или препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Однако применение домперидона у пациентов на фоне приема парацетамола или дигоксина не влияло на уровень этих препаратов в крови.

Мотилиум ЭКСПРЕСС можно принимать одновременно с:

- нейролептиками, действие которых он не усиливает;
- с агонистами дофаминергических рецепторов (бромокриптин, леводопа), поскольку он угнетает их нежелательные периферические эффекты (такие как нарушения пищеварения, тошнота и рвота), не влияя при этом на их центральные эффекты.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Мотилиум ЭКСПРЕСС противопоказан к применению при беременности.

Лактация

Мотилиум ЭКСПРЕСС противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

По данным клинических исследований

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших Мотилиум ЭКСПРЕСС: депрессия, тревога, снижение или отсутствие либидо, головная боль, сонливость, акатизия, сухость в полости рта, диарея, 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 Мотилиум ЭКСПРЕСС: гиперчувствительность, крапивница, отек молочных желез, выделения из молочных желез.

Резюме нежелательных реакций

Для обозначения частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

По данным спонтанных сообщений о нежелательных реакциях

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Психические нарушения

Очень редко: повышенная возбудимость (преимущественно у новорожденных и детей), нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы

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

Нарушения со стороны сердца

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: крапивница, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: задержка мочи.

Лабораторные и инструментальные данные

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

Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных клинических исследований

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Психические нарушения

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

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение.

Редко: судороги (преимущественно у новорожденных и детей).

Частота неизвестна: экстрапирамидные расстройства (преимущественно у новорожденных и детей).

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: удлинение интервала QT, желудочковая аритмия*, внезапная коронарная смерть*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: задержка мочи.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: отклонения лабораторных показателей функции печени.

Редко: повышение уровня 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения

«польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаи передозировки были отмечены, в основном, у грудных детей и детей старшего возраста. Симптомы передозировки могут включать повышенную возбудимость, изменение сознания, судороги, дезориентацию, сонливость и экстрапирамидные реакции.

Лечение

Специфического антидота домперидона не существует. В случае передозировки рекомендуется промывание желудка в течение одного часа с момента приема препарата и применение активированного угля. Рекомендуется внимательно следить за состоянием пациента и проводить поддерживающую терапию. Антихолинергические средства и препараты, применяемые для лечения паркинсонизма, могут оказаться эффективными для купирования возникших экстрапирамидных реакций.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта; стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта.

Код АТХ: A03FA03.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Домперидон – антагонист дофамина, 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме натошак домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь, пиковые плазменные концентрации достигаются 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 препарата после еды для достижения максимальной абсорбции требуется больше времени, а площадь под фармакокинетической кривой (AUC) несколько увеличивается.

Распределение

При приеме внутрь домперидон не накапливается и не индуцирует собственный метаболизм; пиковый плазменный уровень 21 нг/мл через 90 минут после 2 недель приема препарата внутрь в дозе 30 мг в сутки был практически таким же, как уровень 18 нг/мл после приема первой дозы. Домперидон связывается с белками плазмы на 91–93%. Исследования распределения препарата с радиоактивной меткой у животных показали широкое распределение его в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества препарата проникают через плаценту у крыс.

Биотрансформация

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.

Элиминация

Выведение с мочой и калом составляет 31% и 66% от дозы при приеме внутрь соответственно. Доля препарата, выделяющегося в неизменном виде, является небольшой (10% – с калом и приблизительно 1% – с мочой). Плазменный период полувыведения после однократного приема внутрь составляет 7–9 часов у здоровых добровольцев, но повышается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (сывороточный креатинин > 6 мг/100 мл, т. е. $> 0,6$ ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивается с 7,4 до 20,8 часа, но концентрации препарата в плазме ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Малое количество неизмененного препарата (около 1%) выводится почками.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (оценка 7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью), AUC и $C_{\max}$ домперидона были в 2,9 и 1,5 раза выше, чем у здоровых добровольцев, соответственно. Доля несвязанной фракции 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 $C_{\max}$ и AUC, без изменений связывания с белками или периода полувыведения. Пациенты с тяжелым нарушением функции печени не изучались.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Желатин

Маннитол

Аспартам

Мятный ароматизатор

Полоксамер 188

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистере в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток-лиофилизат в блистере из ПВХ-ПЭ-ПВДХ/алюминия.

По 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ДжейТНЛ»

121614, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Крылатское, ул. Крылатская, д. 17, к. 3

Тел.: +7 495 726-55-55

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ДжейТНЛ», Россия

121614, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Крылатское, ул. Крылатская, д. 17, к. 3

Тел.: +7 495 726-55-55

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Мотилиум ЭКСПРЕСС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>