

# МОТИЛИУМ® (MOTILIMUM®)

**Регистрационный номер:** П N014853/01-2003  
**Торговое название:** МОТИЛИУМ® (MOTILIMUM®)

**Международное непатентованное название (МНН):** домперидон.

**Химическое название:** 5-хлор-1-[1-[3-(2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензимидазол-1-ил) пропил]-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## Состав

Активное вещество (на 1 таблетку): домперидон 10мг, Вспомогательные вещества (на 1 таблетку): лактозы моногидрат 54,2мг, кукурузный крахмал 20мг, целлюлоза микрокристаллическая 10мг, прежелатинизированный крахмал 3мг, повидон К90 1,5мг, магния стеарат 0,6мг, хлопка семя масло гидрогенизированное 0,5мг, натрия лаурилсульфат 0,15мг.

**Пленочная оболочка:** гипромеллоза 2910 5мПахс, натрия лаурилсульфат 0,05 мг, вода очищенная q.s. (удаляется в технологическом процессе).

## Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до бледно-кремового цвета, с надписью "JANSSEN" на одной стороне таблетки и М/10 на другой. На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

**Код АТХ:** A03FA03

### Фармакодинамика

Домперидон – антагонист дофамина, обладающий противорвотными свойствами. Однако, 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, возможно, обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам дофамина в хеморецепторной триггерной зоне. Исследования на животных и низкие концентрации препарата, найденные в мозге, свидетельствуют о центральном 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 у здоровых людей. Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

## Фармакокинетика

При приеме натощак, 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 метаболизмом первого прохождения в кишечной стенке и печени.

Домперидон следует принимать за 15-30 минут до еды. Снижение кислотности в желудке приводит к нарушению 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.

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 с препаратом с радиоактивной меткой у животных показали значительное распределение препарата в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества препарата проникают через плаценту у крыс. Домперидон подвергается быстрому и интенсивному метаболизму путем гидроксирования и N-деалкилирования. Исследования метаболизма in vitro с диагностическими ингибиторами показали, что CYP3A4 является основной формой цитохрома P450, участвующей в N-деалкилировании домперидона, в то время как CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участвуют в ароматическом гидроксировании домперидона.

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. У таких больных (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 препарата в плазме ниже, чем у здоровых добровольцев. Малое количество неизменного препарата (около 1 %) выводится почками. У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (оценка по Пью 7-9 баллов, оценка В по Чайлд-Пью), AUC и C<sub>max</sub> домперидона были в 2,9 и 1,5 раз выше, чем у здоровых добровольцев, соответственно. Несвязанная фракция повышалась

на 25% и периодом 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.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Комплекс диспептических симптомов, часто ассоциирующийся с замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, эзофагитом:
  - чувство переполнения в эпигастрии, ранняя насыщаемость, ощущение вздутия живота, боль в верхней части живота;
  - отрыжка, метеоризм;
  - тошнота, рвота;
  - изжога, отрыжка желудочным содержимым или без него.
2. Тошнота и рвота функционального, органического, инфекционного происхождения, вызванные радиотерапией, лекарственной терапией или нарушением диеты. Специфическим показанием является тошнота и рвота, вызванные агонистами дофамина в случае их применения при болезни Паркинсона (такими как леводопа и бромокриптин).

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- установленная непереносимость препарата и его компонентов;
- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- одновременный прием пероральных форм кетоназола, эритромицина или других мощных ингибиторов изофромидина СУРЗА4, вызывающих удлинение интервала QTc, таких как флуконазол, вориконозол, кларитромицин, амиодарон и телитромицин (см. раздел «Взаимодействия»);
- желудочно-кишечные кровотечения, механическая непроходимость или перфорация (т. е. когда стимуляция двигательной функции желудка может быть опасной);
- нарушения функции печени средней и тяжелой степени;
- масса тела менее 35 кг.

### С осторожностью

- детский возраст;
- нарушения функции почек.

### БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных о применении домперидона во время беременности недостаточно. К настоящему времени не имеется данных о повышении риска пороков развития у людей. Тем не менее, МОТИЛИУМ® следует назначать при беременности только, если его применение оправдано ожидаемой терапевтической пользой.

У женщин концентрация домперидона в грудном молоке составляет от 10 до 50% от соответствующей

концентрации в плазме и не превышает 10 нг/мл. Общее количество домперидона, экскретируемого в грудное молоко – менее 7 мкг в день при применении максимально допустимых доз домперидона. Неизвестно, оказывает ли этот уровень отрицательное воздействие на грудных детей. В связи с этим, при применении препарата МОТИЛИУМ® в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Рекомендуется принимать таблетки МОТИЛИУМ® до еды, в случае их приема после еды абсорбция домперидона может замедляться. Длительность непрерывного применения препарата без рекомендации врача не должна превышать 28 дней.

**Взрослые и дети старше 12 лет и массой тела 35 кг и более:** 1-2 таблетки по 10 мг 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 8 таблеток (80 мг).

**Дети до 12 лет и массой тела 35 кг и более:** 0,25 – 0,5 мг на 1 кг массы тела 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза домперидона – 2,4 мг на 1 кг массы тела, но не более 8 таблеток (80 мг).

#### Использование у детей

МОТИЛИУМ® таблетки показан только для взрослых и детей с массой тела 35 кг и более, в детской практике в основном следует использовать суспензию МОТИЛИУМ®.

#### Использование у пациентов с нарушениями функции почек

Частота приема препарата МОТИЛИУМ® должна быть снижена до 1-2 раза в сутки, в зависимости от тяжести нарушений, может также потребоваться снижение дозы. Следует проводить регулярное обследование таких пациентов (см. раздел «Особые указания»).

#### Использование у пациентов с нарушениями функции печени

Не применять МОТИЛИУМ® при нарушениях функции печени средней и тяжелой степени. При легких нарушениях функции печени коррекция дозы не требуется.

### Побочные действия

#### По данным клинических исследований

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у  $\geq 1\%$  пациентов, принимавших МОТИЛИУМ®: депрессия, тревога, снижение или отсутствие либидо, головная боль, сонливость, акатизия, сухость в полости рта, диарея, сыпь, зуд, галакторея, гинекомастия, боль и чувствительность в области молочных желез, нарушения менструального цикла и аменорея, нарушение лактации, астения.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у  $< 1\%$  пациентов, принимавших МОТИЛИУМ®: гиперчувствительность, крапивница, набухание и выделения из молочных желез.

#### По данным спонтанных сообщений о нежелательных явлениях

Ниже перечисленные нежелательные эффекты классифицировали следующим образом: *очень*

*частые* ( $\geq 10\%$ ), *частые* ( $\geq 1\%$ , но  $< 10\%$ ), *нечастые* ( $\geq 0,1\%$ , но  $< 1\%$ ), *редкие* ( $\geq 0,01\%$ , но  $< 0,1\%$ ) и *очень редкие* ( $< 0,01\%$ ), включая отдельные случаи.

**Нарушения со стороны иммунной системы.** Очень редко: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

**Психические нарушения.** Очень редко: агитация, нервозность (преимущественно у новорожденных и детей).

**Нарушения со стороны нервной системы.** Очень редко: экстрапирамидные явления, судороги (преимущественно у новорожденных и детей).

**Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.** Очень редко: удлинение интервала QTc, желудочковая аритмия\*, внезапная коронарная смерть\*.

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Очень редко: 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 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.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

**Симптомы передозировки** встречаются чаще всего у младенцев и детей. Признаками передозировки служат агитация, измененное сознание, судороги, дезориентация, сонливость и экстрапирамидные реакции.

**Лечение передозировки:** специфического антидота домперидона не существует. В случае передозировки рекомендуется промывание желудка и применение 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.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Антихолинергические препараты могут нейтрализовать действие препарата МОТИЛИУМ®.

Пероральная биодоступность препарата МОТИЛИУМ® 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 «Особые указания»).

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 концентрации домперидона в плазме. К числу сильных ингибиторов CYP3A4 относятся:

- Азольные противогрибковые препараты, такие, как флуконазол\*, итраконазол, кетоконазол\* и вориконазол\*;
- Антибиотики-макролиды, например кларитромицин\* и эритромицин\*;
- Ингибиторы протеазы ВИЧ, например ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, нефинавир, ритонавир и саквинавир;
- Антагонисты кальция, такие, как дилтиазем и верапамил;
- Амиодарон\*;
- Апрепитант;
- Нефазодон.
- Телитромицин\*

(Препараты, помеченные звездочкой, кроме того, удлиняют интервал QTc (см. раздел «Противопоказания»)).

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 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 три раза (см. раздел «Противопоказания»).

В настоящее время не известно, какой вклад в изменение интервала QTc вносят повышенные концентрации домперидона в плазме.

В этих исследованиях монотерапия домперидоном (10 мг четыре раза в сутки) привела к удлинению интервала QTc 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 QTc 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 QTc во время стационарной монотерапии домперидоном (40 мг четыре раза в сутки, общая суточная доза 160 мг, что в 2 раза превышает рекомендуемую

максимальную суточную дозу). При этом концентрации домперидона в плазме были сходны с таковыми в исследованиях взаимодействия домперидона с другими препаратами.

Теоретически, поскольку МОТИЛИУМ® обладает гастрокинетическим действием, 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® 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.

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При сочетанном применении препарата МОТИЛИУМ® с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после еды, а не до еды, т.е. их не следует принимать одновременно с препаратом МОТИЛИУМ®.

МОТИЛИУМ® таблетки покрытые пленочной оболочкой содержат лактозу, поэтому их не следует использовать у пациентов с непереносимостью лактозы, галактоземией, и нарушением всасывания глюкозы и галактозы.

#### *Применение у детей*

МОТИЛИУМ® в редких случаях может вызывать неврологические побочные эффекты (см. раздел «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 (см. раздел «Способ применения и дозы»). Неврологические нежелательные эффекты могут быть вызваны у детей передозировкой препарата, но необходимо принимать во внимание и другие возможные причины таких эффектов.

#### *Применение при заболеваниях почек*

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

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

В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона

может быть связано с повышением риска серьезных желудочковых аритмий или внезапной смерти (см. раздел «Побочные эффекты»). Риск может быть более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих препарат в суточных дозах более 30 мг. Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

Применение домперидона и прочих препаратов, приводящих к удлинению интервала QTc, требует соблюдения осторожности у пациентов с имеющимися нарушениями проводимости, в частности, удлинением интервала QTc, и у пациентов с выраженными нарушениями электролитного баланса или сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как застойная сердечная недостаточность.

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!

### **Воздействие на способность управлять автомобилем и работать с техникой**

МОТИЛИУМ® не оказывает или оказывает ничтожно малое воздействие на способность управлять автомобилем и работать с техникой.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг. По 10 или 30 таблеток в блистере из ПВХ/Alu. По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить при температуре от 15 до 30° С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

5 лет.  
Не применять по истечении срока годности.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Без рецепта.

### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

«Янссен-Силаг», Франция

**Адрес места производства:** «Janssen-Cilag»,  
Domaine de Maigremont, 27100 Val de Reuil, France/  
«Янссен-Силаг», Домен де Мергемон, 27100 Валь де Рей, Франция.

### **Организация, принимающая претензии:**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия  
121614, г. Москва,  
ул. Крылатская, д. 17, стр. 2,  
тел. (495) 726-55-55



**JANSSEN-CILAG**

Graphic Services

**Tel. Inge Vermeiren: +32 14606915 - E-mail: ivermei1@its.jnj.com**

**Tel. François Vermeylen: +32 14606865 - E-mail: fvermeyl@its.jnj.com**

INSERT MOTILIMUM

Market: RU

**Article Number: 364865C**

Mat. ID Code: 686

Format Name: F//020/V1 (157x210 x2)

Operator: Rajesh

Technical Info/Spec: NA

Pointsize: 7.5 pt

File Name: 364865C.indd (CS4\_PC)

L A B

■ Black

Date: 1. 10-07-2012

2. 11-07-2012

3. 12-07-2012

4.

5.