

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Пассажикс®

Регистрационный номер

Торговое наименование препарата: Пассажикс®

Международное непатентованное наименование: домперидон

Лекарственная форма: таблетки жевательные

Состав

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: домперидон - 10 мг;

Вспомогательные вещества: аспартам, лактитол, ксилитол, магния стеарат, ментол.

Описание. Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета, с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство – дофаминовых рецепторов блокатор центральный

Код АТХ: [A03FA03]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 гематоэнцефаличе-

ского барьера. Исследования на животных и низкие концентрации препарата, выявляемые в головном мозге, свидетельствуют преимущественно о 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.

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 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.

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.

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.

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 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 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 препарата в плазме ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Малое количество неизмененного препарата (около 1 %) выводится почками.

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.

Показания к применению

а) Комплекс диспепсических симптомов, часто ассоциирующийся с замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, эзофагитом:

- чувство переполнения в эпигастрии, ощущение вздутия живота, боль в верхней части живота;
- отрыжка, метеоризм;
- изжога с забросом или без заброса содержимого желудка в полость рта;

б) Тошнота и рвота функционального, органического, инфекционного происхождения, вызванные радиотерапией, лекарственной терапией или нарушением диеты, а также на фоне агонистов дофамина в случае их применения при болезни Паркинсона (такими как L-допа и бромокриптин).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к домперидону или любому другому из компонентов препарата;
- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- одновременный прием пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, вызывающих удлинение интервала QTc, таких как кларитромицин, интраконазол, флуконазол, позаконазол, ритонавир, саквинавир, амиодарон, телитромицин, теллапревир и вориконазол (см. разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- 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;
- детский возраст до 12 лет при массе тела менее 35 кг;
- фенилкетонурия (т.к. препарат содержит аспартам)

С осторожностью:

- нарушения функции почек;
- нарушения ритма проводимости сердца, в том числе удлинение интервала QT, нарушения электролитного баланса, застойная сердечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

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

Применение во время лактации.

Количество домперидона, которое может попасть в организм ребенка с грудным молоком, является небольшим.

Максимальная относительная доза для младенцев (%) оценивается на уровне около 0,1% от дозы, принятой матерью в расчете на массу тела. Неизвестно, оказывает ли этот уровень отрицательное воздействие на новорожденных.

В связи с этим, при применении препарата Пассажикик® в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

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

Взрослые и дети старше 12 лет с массой 35 кг и более

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

Дети до 12 лет и с массой тела 35 кг и более

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. 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.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

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 препарата 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 «Фармакологические свойства»).

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Применение Пассажикс® 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 препарат не требуются (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Побочные действия

По данным клинических исследований:

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших домперидон: 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 домперидон: гиперчувствительность, крапивница, отек молочных желез, выделения из молочных желез.

Приведенные ниже нежелательные эффекты классифицировали следующим образом:

очень часто ($\geq 10\%$), часто (≥ 1 , но $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$, но $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$, но $< 0,1\%$) и очень редко ($< 0,01\%$), включая отдельные случаи.

По данным спонтанных сообщений о нежелательных явлениях

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 сердечно-сосудистой системы. 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 сердечно-сосудистой системы. Частота неизвестна: удлинение интервала QT, желудочковая аритмия*, внезапная коронарная смерть*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Частота неизвестна: ангионевротический отёк.

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.

Передозировка

Симптомы

Случаи передозировки были отмечены в основном у грудных детей, и детей старшего возраста. Симптомы передозировки могут включать повышенную возбудимость, изменение сознания, су-

дороги, 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, прием активированного угля, при возникновении экстрапирамидных реакций - антихолинергические, противопаркинсонические средства. Из-за возможного увеличения интервала QT следует мониторировать электрокардиограмму (ЭКГ).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антихолинергические препараты могут нейтрализовать действие препарата Пассажикс®.

Пероральная биодоступность препарата Пассажикс® 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 одновременно применение препаратов, которые значительно ингибируют этот изофермент, может вызывать повышение концентраций домперидона в плазме.

К числу сильных ингибиторов изофермента 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, нелфинавир, ритонавир и саквинавир;
- Антагонисты кальция, такие, как дилтиазем и верапамил;
- Амiodарон*;
- 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, обычная 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. Теоретически, поскольку Пассажикикс® 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.

Пассажикикс® 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 совместном применении препарата Пассажикикс® с антацидными или антисекреторными препаратами, последние следует принимать после еды, а не до еды, т. е. их не следует принимать од-

новременно с препаратом Пассажикс®.

Препарат Пассажикс®, таблетки жевательные содержит аспартам, поэтому его не следует использовать у пациентов с гиперфенилаланинемией.

Применение у детей

Пассажикс® в редких случаях может вызывать неврологические побочные эффекты (см. раздел «Побочные действия»). В связи с этим следует строго придерживаться рекомендованной дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). Неврологические нежелательные эффекты могут быть вызваны у подростков передозировкой препарата, но необходимо принимать во внимание и другие возможные причины таких эффектов.

Применение при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска серьезных желудочковых аритмий или внезапной коронарной смерти (см. раздел «Побочные действия»). Риск может быть более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих препарат в суточных дозах более 30 мг. Пациенты старше 60 лет должны принимать препарат Пассажикс® с осторожностью.

Применение домперидона и прочих препаратов, приводящих к удлинению интервала QTc, не рекомендовано у пациентов с имеющимися нарушениями проводимости, в частности, удлинением интервала QTc, и у пациентов с выраженными нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия) или с брадикардией, или у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность. Как известно, на фоне нарушения электролитного равновесия и брадикардии повышается риск возникновения аритмий.

В случае появления признаков или симптомов, которые могут быть связаны с сердечной аритмией, терапию препаратом Пассажикс® необходимо прекратить и проконсультироваться у врача.

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 препарата Пассажикс® частота применения должна быть снижена до одного-двух раз в сутки, в зависимости от тяжести нарушения почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). При длительной терапии пациенты должны находиться под регулярным наблюдением.

Потенциал лекарственного взаимодействия

Основной путь метаболизма домперидона осуществляется посредством изофермента CYP3A4. In vitro данные и результаты исследований у человека показывают, что сопутствующее применение лекарственных средств, значительно ингибирующих этот фермент, может сопровождаться увеличением концентраций домперидона в плазме. Сочетанное применение домперидона с сильнодей-

ствующими ингибиторами изофермента CYP3A4, которые, по полученным данным вызывают удлинение интервала QT противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении домперидона с сильнодействующими ингибиторами CYP3A4, которые не вызывают удлинение интервала QT, такими, как индинавир, и необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет возникновения признаков или симптомов нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении домперидона с лекарственными средствами, которые по полученным данным, вызывают удлинение интервала QT, и необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет возникновения признаков или симптомов сердечно-сосудистых нежелательных реакций. Примеры таких лекарственных средств:

- антиаритмические средства класса IA (например, дизопирамид, хинидин);
- антиаритмические средства класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- определенные антипсихотики (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);
- определенные антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам);
- определенные антибиотики (например, левофлоксацин, моксифлоксацин);
- определенные противогрибковые средства (например, пентамидин);
- определенные противомаларийные средства (например, галофантрин);
- определенные желудочно-кишечные лекарственные средства (например, доласетрон);
- определенные противоопухолевые лекарственные средства (например, торемифен, вандетаниб);
- некоторые другие лекарственные средства (например, бепридил, метадон).

Влияние на способность к вождению автотранспортными средствами и механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с риском развития побочных эффектов, которые могут влиять на указанные способности.

Форма выпуска

Таблетки жевательные 10 мг.

По 4, 6 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии

АО «ФП «Оболенское», Российская Федерация

142279, Российская Федерация, Московская обл., Серпуховский м.р-н, г.п. Оболенск, рп. Оболенск, район рп Оболенск промышленная зона, стр. №78;

142279, Российская Федерация, Московская обл., Серпуховский м.р-н, г.п. Оболенск, рп. Оболенск, район рп Оболенск промышленная зона, влд. № 39, стр.1

Тел./факс: (4967) 36-01-07.

www.obolensk.ru

Директор по регистрации

Г.У Сетдекова