

## **Состав**

*действующее вещество:* домперидон (domperidone);

1 мл суспензии содержит домперидон 1 мг;

*вспомогательные вещества:* сахароза, полисорбат 80, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия карбоксиметилцеллюлоза, натрия хлорид, пропиленгликоль, глицерин, метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), Понсо 1

## **Лекарственная форма**

Суспензия оральная.

*Основные физико-химические свойства:* суспензия розового цвета с характерным запахом.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Стимулятор перистальтики. Код АТХ А03F А03.

## **Фармакодинамика**

Домперидон – антагонист дофамина с противорвотными свойствами. Домперидон незначительно проникает сквозь гематоэнцефалический барьер. Применение домперидона очень 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 триггерной зоне хеморецепторов, находящейся вне гематоэнцефалического барьера в заднем участке (area postrema).

Исследования на животных, а также низкие концентрации, определяемые в мозге, указывают преимущественно на периферическое действие домперидона на рецепторы дофамина.

Исследования у человека показали, что при применении внутримышечного домперидона повышает давление в нижних отделах пищевода, улучшает антродуоденальную моторику и ускоряет освобождение желудка. Домперидон не влияет на желудочную секрецию.

*Воздействие на интервал QT/QTc и электрофизиологию сердца.*

Согласно международным рекомендациям ICH-E14 было проведено тщательное исследование интервала QT. Это исследование было двойным, плацебо контролируемым, с привлечением здоровых добровольцев, применявших домперидон в дозе до 80 мг/сут (10 или 20 мг 4 раза в сутки).

В исследовании было обнаружено, что максимальная разница QTc между группами домперидона (20 мг 4 раза в сутки) и плацебо наблюдается на 4 день терапии и составляет 3,4 мс (отклонение от базового показателя, определенное методом наименьших квадратов). Двухсторонний 90% верхний доверительный интервал (1,0 до 5,9 мс) не превышал 10 мс.

В этом исследовании не наблюдалось никаких клинически значимых QTc эффектов при применении домперидона в дозе до 80 мг в сутки (т.е. в дозе более чем вдвое превышающей максимальную рекомендуемую дозу).

Однако два предварительных исследования межлекарственного взаимодействия наглядно продемонстрировали удлинение QTc в случае применения домперидона в качестве монотерапии (10 мг 4 раза в сутки). Наибольшая средняя разница по QTcF между группами домперидона и плацебо составила 5,4 мс (95% доверительный интервал: 1,7 - 12,4) и 7,5 мс (95% доверительный интервал: 0,6 - 14,4) соответственно.

#### *Клиническое исследование у детей младше 12 лет.*

Для оценки безопасности и эффективности применения домперидона было проведено проспективное, многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое в параллельных группах клиническое исследование с привлечением 292 человек в возрасте от 6 месяцев до 12 лет (средний возраст 7 лет) с острым гастроэнтеритом. Пациенты 3 раза в сутки получали пероральную регидратационную терапию (ПРТ) вместе с суспензией домперидона в дозе 0,25 мг/кг (максимально - до 30 мг домперидона в сутки) или с плацебо.

Продолжительность терапии была до 7 дней. Это исследование не продемонстрировало большей (по сравнению с плацебо) эффективности комбинированной терапии с применением домперидона по поводу облегчения симптомов рвоты в течение первых 48 часов лечения.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание.*

Домперидон быстро абсорбируется при пероральном приеме натощак, максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается через 60 минут. Низкая абсолютная биодоступность перорального домперидона (около 15%)

обусловлена экстенсивным метаболизмом первого прохождения в стенке кишечника и печени. Значения  $C_{max}$  и площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC) домперидона увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне доз от 10 до 20 мг. При повторных введениях домперидона в течение 4 дней кратностью 4 раза в сутки (каждые 5 ч) наблюдалось 2–3-кратное увеличение AUC домперидона.

Хотя у здоровых добровольцев биодоступность домперидона увеличивается при приеме после еды, больным с жалобами на желудочно-кишечный тракт следует принимать домперидон за 15–30 минут до еды. Сниженная кислотность желудка уменьшает абсорбцию домперидона. При предварительном одновременном применении циметидина и бикарбоната натрия пероральная биодоступность домперидона снижается.

#### *Распределение.*

При пероральном приеме домперидон не аккумулируется и не индуцирует свой обмен; максимальный уровень в плазме крови через 90 минут (21 нг/мл) после двухнедельного перорального приема по 30 мг/сут был почти таким же, как после приема первой дозы (18 нг/мл). Домперидон на 91–93% связывается с белками плазмы крови. Исследования распределения домперидона, проведенных на животных с помощью препарата, меченного радиоактивным изотопом, показали его значительное распределение в тканях, но низкую концентрацию в мозге. У животных небольшие количества препарата проникают через плаценту.

#### *Метаболизм.*

Домперидон быстро и экстенсивно метаболизируется в печени путем гидроксилирования и N-деалкилирования.

Исследования метаболизма *in vitro* с диагностическими ингибиторами показали, что CYP3A4 является основной формой цитохрома P450, вовлеченной в N-деалкилирование домперидона, в то время как CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 способствуют ароматическому гидроксилированию.

#### *Вывод.*

Выведение с мочой и калом составляет соответственно 31% и 66% пероральной дозы. Выделение препарата в неизменном виде составляет небольшой процент (10% – с калом и примерно 1% – с мочой). Период полувыведения из плазмы крови после приема однократной дозы составляет 7–9 ч у здоровых добровольцев, но продлен у больных с тяжелой почечной недостаточностью.

#### *Особые группы пациентов.*

### Нарушение функции печени.

У пациентов с нарушениями функции печени средней степени (7-9 баллов по шкале Пью, класс В по классификации Чайлда-Пью) AUC и C<sub>max</sub> домперидона были в 2,9 и 1,5 раза выше соответственно, чем у здоровых добровольцев. Свободная фракция повышалась на 25%, а конечный период полувыведения продолжался с 15 до 23 часов. У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени наблюдалась несколько более низкая экспозиция, чем у здоровых добровольцев (на основании данных по C<sub>max</sub> и AUC) без изменений в показателях связывания с белками или длительности периода полувыведения. Применение препарата пациентам с нарушениями функции печени не исследовали. Домперидон противопоказан пациентам с нарушениями функции печени средней или тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»).

### Нарушение функции почек.

У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) период полувыведения домперидона удлинялся с 7,4 до 20,8 ч, но плазменная концентрация препарата была ниже по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. .

Поскольку очень небольшое количество препарата (приблизительно 1%) выводится почками в неизменном виде, маловероятно, что необходимо коррекции дозы для однократного введения у пациентов с нарушениями функции почек. При длительном применении частоту дозирования домперидона следует уменьшить до 1-2 раз в сутки в зависимости от тяжести нарушения. Также может потребоваться снижение дозы препарата.

### **Показания**

Для облегчения симптомов тошноты и рвоты.

### **Противопоказания**

Домрид® противопоказан:

- больным с повышенной чувствительностью к домперидону или к вспомогательным веществам препарата;
- больным с пролактин-секреторной опухолью гипофиза (пролактиномой);
- больным с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Особенности применения»);
- больным с известным удлинением интервалов сердечной проводимости, в частности QTc, больным со значительными нарушениями баланса

- электролитов или с фоновыми болезнями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность (см. раздел «Особенности применения»);
- если стимуляция двигательной функции желудка может быть опасна, например при желудочно-кишечном кровотечении, механической непроходимости или перфорации;
  - противопоказано одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4 (независимо от их способности удлинять интервал QT, см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
  - противопоказано одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, за исключением апоморфина (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Не следует принимать антацидные и антисекреторные препараты одновременно с домперидоном, поскольку они снижают его биодоступность после приема внутрь (см. «Особенности применения»). При совместном применении препарат Домрид следует принимать перед едой, а антацидные или антисекреторные препараты – после еды.

*Совместимое применение с леводопой.*

Хотя корректировка дозы леводопы не считается необходимой, наблюдалось увеличение плазменной концентрации леводопы (максимум на 30-40%) при одновременном приеме препарата с домперидоном.

Антихолинергические препараты могут нейтрализовать антидиспептическое действие домперидона.

Домперидон метаболизируется преимущественно СYP3A4. По данным исследований *in vitro* и у человека сопутствующее применение лекарственных средств, в значительной степени подавляющих этот фермент, может привести к повышению уровня домперидона в плазме крови.

В связи с фармакодинамическим и/или фармакокинетическим взаимодействием повышается риск возникновения удлинения интервала QT.

*Сопутствующее применение лекарственных средств вместе с домперидоном противопоказано.*

Все лекарственные средства, удлиняющие интервал QT (риск возникновения желудочковой тахикардии типа torsade de pointes):

- антиаритмические препараты класса IA (например, дизопирамид, хинидин, гидрохинидин);
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- некоторые нейролептические препараты (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);
- некоторые антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам);
- некоторые антибиотики (например, левофлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин, спирамицин);
- некоторые противогрибковые препараты (например, флуконазол, пентамидин);
- некоторые противомаларийные препараты (в том числе галофрантин, люмефантрин);
- некоторые желудочно-кишечные препараты (например, цизаприд, доласетрон, пруклоприд);
- некоторые антигистаминные препараты (например, мекитазин, мизоластин);
- некоторые препараты, применяемые при онкологических заболеваниях (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- некоторые другие препараты (например, бепридил, метадон, дифеманил);

апоморфин, если только польза от совместного применения превышает риски, и только при строгом соблюдении рекомендуемых мер по совместному применению (см. раздел «Противопоказания»). Следует учитывать рекомендации по безопасности применения апоморфина, содержащиеся в его инструкции по медицинскому применению.

Мощные ингибиторы СYP3A4 (независимо от их способности к удлинению интервала QT), например:

- азольные противогрибковые препараты, такие как флуконазол, виеконазол, итраконазол, кетоконазол и вориконазол;
- ингибиторы ВИЧ-протеазы, такие как нелфинавир, телапревер, ритонавир и саквинавир;
- макролидные антибиотики, такие как кларитромицин, телитромицин (см. раздел «Противопоказания»).

*Одновременное применение следующих веществ не рекомендуется.*

Одновременное применение домперидона с препаратами, относящимися к ингибиторам СYP3A4 (например, дилтиазем, верапамил и некоторые макролиды) (см. Противопоказания).

*Одновременное применение нижеперечисленных веществ требует осторожности.*

Осторожно следует применять препарат с препаратами, вызывающими брадикардию и гипокалиемию, а также с макролидами, которые могут вызывать удлинение интервала QT: азитромицин и рокситромицин (klarитромицин противопоказан, поскольку это мощный ингибитор СYP3A4).

Вышеприведенный перечень является репрезентативным, но не исчерпывающим.

### **Особенности применения**

Домрид не рекомендуется применять при укачивании.

Препарат следует с осторожностью применять пациентам пожилого возраста и пациентам с заболеваниями сердца, в том числе в анамнезе.

*Нарушение функции почек.*

Период полувыведения домперидона при тяжелых нарушениях функции удлинен. При длительном применении частоту дозировки домперидона следует уменьшить до 1-2 раз в сутки в зависимости от тяжести нарушения. Также может потребоваться снижение дозы.

*Сердечно-сосудистые эффекты.*

Домперидон был связан с пролонгацией интервала QT на ЭКГ. Во время постмаркетингового наблюдения зафиксированы очень редкие случаи пролонгации QT и желудочковой тахикардии типа torsade de pointes у пациентов, принимавших домперидон. Эти сообщения включали информацию о пациентах с другими неблагоприятными факторами риска, электролитными нарушениями и сопутствующей терапией, которые могут быть предрасполагающими факторами (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий и Побочные реакции).

Некоторые эпидемиологические исследования показали, что домперидон может ассоциироваться с повышенным риском тяжелых желудочковых аритмий или внезапной сердечной смерти (см. «Побочные реакции»). Риск серьезных желудочковых аритмий или внезапной сердечной смерти был зарегистрирован у

пациентов в возрасте от 60 лет, у пациентов, принимавших препарат в дозе более 30 мг в сутки и при применении домперидона с препаратами, способными удлинять интервал QT или ингибиторами СYP3A4.

Домперидон следует принимать в самой низкой дозе.

Домперидон противопоказан пациентам с удлинением интервалов сердечной проводимости, в частности QTc, пациентам со значительными нарушениями баланса электролитов (гипокалиемией, гиперкалиемией, гипомагниемией) или брадикардией, или пациентам с фоновыми болезнями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность из-за повышения риска возникновения «противопоказания»). Электролитные нарушения (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия) или брадикардия относятся к известным состояниям, повышающим проаритмогенный риск.

В случае появления признаков или симптомов, которые могут быть связаны с сердечной аритмией, применение препарата Домрид необходимо прекратить, а пациенту следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Пациент должен быть проинформирован о необходимости немедленного сообщения о любых симптомах со стороны сердечно-сосудистой системы.

*Совместимое применение с апоморфином.*

Домперидон противопоказан применять совместно с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, включая апоморфин, за исключением случаев, когда польза от совместного применения превышает риски, и только при строгом соблюдении рекомендуемых мер по совместному применению. Следует учитывать рекомендации по безопасности применения апоморфина, содержащиеся в его инструкции по медицинскому применению.

Соотношение риска и пользы применения домперидона остается благоприятным.

При установлении непереносимости некоторых сахаров необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство, поскольку препарат содержит сахарозу. Препарат содержит краситель Понсо 4R, что может вызвать аллергические реакции.

Метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, содержащиеся в составе препарата, могут вызвать аллергические реакции (возможно, замедленные).

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

После применения домперидона наблюдались головокружение и сонливость (см. «Побочные реакции»). Поэтому пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления автотранспортом, работы с другими механизмами или другой деятельности, которая требует концентрации внимания и координации, пока они не установят, как домперидон влияет на них.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность.*

Данные по постмаркетинговому применению домперидона беременным женщинам ограничены. Исследование на крысах выявило репродуктивную токсичность при приеме высокой, токсичной для матери дозы. Потенциальный риск для человека неизвестен. Поэтому Домрид в период беременности следует назначать только тогда, когда, по мнению врача, ожидаемый положительный эффект для матери превышает потенциальный риск для плода.

### *Грудное вскармливание.*

Количество домперидона, которое может попасть в организм грудного молока, оценивается на уровне ниже 0,1% от дозы для матери с поправкой на массу тела. После экспозиции в результате проникновения препарата в грудное молоко нельзя исключить появление побочных эффектов, в частности, кардиологических эффектов. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении от терапии домперидоном должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Следует проявлять осторожность при наличии факторов риска удлинения интервала QTc у детей, находящихся на грудном кормлении.

## **Способ применения и дозы**

Для облегчения симптомов тошноты и рвоты препарат Домрид следует применять в самой низкой эффективной дозе в течение кратчайшего периода.

Взрослые и дети от 12 лет с массой тела от 35 кг: по 10 мл суспензии (10 мг) до 3 раз в сутки.

Максимальная суточная доза – 30 мл суспензии (30 мг).

Рекомендуется принимать препарат Домрид перед едой. Всасывание препарата несколько задерживается, если его принимать после еды.

Пациенты должны стараться принимать каждую дозу препарата через равные промежутки времени. Если прием дозы был пропущен, ее не следует применять в неопределенное время, необходимо соблюдать схему дозировки. Дозу не следует удваивать, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Продолжительность лечения не должна превышать 1 нед.

#### Нарушение функции печени.

Препарат Домрид противопоказан пациентам с нарушениями функции печени средней (7–9 баллов по шкале Чайлда-Пью) или тяжелой (>9 баллов по шкале Чайлда-Пью) степени (см. раздел «Противопоказания»). Коррекция дозы пациентам с нарушениями функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлда-Пью) не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### Нарушение функции почек.

Поскольку период полувыведения домперидона при нарушении функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) продлен, частоту применения препарата Домрид следует уменьшить до одного или двух раз в сутки в зависимости от степени тяжести нарушения; может также возникнуть необходимость снижения дозы. Пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени следует регулярно обследовать (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### Дети.

Эффективность применения домперидона у детей до 12 лет не установлена (см. раздел «Фармакологические свойства»). Эффективность применения домперидона у детей от 12 лет и массой тела менее 35 кг не установлена.

#### Взрослые в возрасте 60 лет.

Пациентам старше 60 лет перед приемом препарата следует проконсультироваться с врачом.

#### **Дети**

Домрид следует применять для лечения детей в возрасте от 12 лет и с массой тела не менее 35 кг в самой низкой эффективной дозе в течение кратчайшего периода.

#### **Передозировка**

Сообщалось о случаях передозировки, в первую очередь у младенцев и детей.

### *Симптомы.*

Симптомами передозировки могут быть ажитация, нарушение сознания, судороги, дезориентация, сонливость и экстрапирамидные расстройства.

### *Лечение.*

Специфического антидота домперидона нет. В случае передозировки рекомендуется немедленно применять стандартное симптоматическое лечение, включающее промывание желудка в течение 1 ч после приема препарата, применение активированного угля, а также поддерживающую терапию. Следует проводить тщательное наблюдение за пациентом, включая мониторинг ЭКГ, поскольку возможно удлинение интервала QT. Антихолинергические препараты, средства лечения болезни Паркинсона могут быть эффективными для контроля экстрапирамидных реакций.

## **Побочные реакции**

При соблюдении рекомендаций по дозировке и длительности лечения домперидон обычно переносится хорошо и нежелательные явления возникают нечасто.

*Со стороны иммунной системы:* аллергические реакции, включая анафилаксию, анафилактический шок, повышенную чувствительность.

*Со стороны эндокринной системы:* повышение уровня пролактина.

*Психические нарушения:* нервозность, раздраженность, возбуждение, депрессия, тревожность, снижение или отсутствие либидо.

*Со стороны нервной системы:* экстрапирамидные расстройства, бессонница, головокружение, жажда, судороги, вялость, головные боли, сонливость, акатизия, синдром беспокойных ног\*.

*Со стороны органов зрения:* окулогирные кризисы.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* отек, сердцебиение, желудочковые аритмии, удлинение интервала QT, желудочковые аритмии типа «torsade de pointes», внезапная сердечная смерть (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* сухость во рту, кратковременные кишечные спазмы, диарея, гастроинтестинальные расстройства, включая абдоминальную боль, регургитацию, смену аппетита, тошноту, изжогу, запор.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* галакторея, увеличение молочных желез/гинекомастия, чувствительность молочных желез, выделение из молочных желез, аменорея, отек молочных желез, боль в области молочных желез, нарушение лактации, нерегулярный менструальный цикл.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* боли в ногах.

*Со стороны мочевыделительной системы:* задержка мочи, дизурия, частое мочеиспускание.

*Общие нарушения:* астения.

*Другое:* конъюнктивит, стоматит.

*Изменение лабораторных показателей:* отклонение от нормы показателей функциональных тестов печени, повышение уровня АЛТ, АСТ и холестерина, повышение уровня пролактина в крови.

\* обострение синдрома беспокойных ног у пациентов с болезнью Паркинсона.

Поскольку гипофиз находится вне гематоэнцефалического барьера, домперидон может вызвать повышение уровня пролактина. В редких случаях такая гиперпролактинемия может приводить к нейроэндокринным побочным эффектам, таким как галакторея, гинекомастия и аменорея.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 100 мл во флаконах. Каждый флакон в картонной упаковке вместе с мерной ложкой.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «КУСУМ ФАРМ».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

40020, Украина, Сумская область, г. Сумы, ул. Скрябина, 54.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).