«ОДОБРЕНО»
ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан
«20» 08 2018 г. № 21

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ДОМРИД®
DOMRID®

Торговое название препарата: Домрид®
Действующее вещество (МНН): домперидон;
Лекарственная форма: Суспензия оральная.
Состав:
1 мл суспензии содержит
действующее вещество: домперидона 1 мг;
вспомогательные вещества: сахароза, полисорбат 80, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия карбоксиметилцеллюлоза, натрия хлорид, пропиленгликоль, глицерин, метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), Понсо 4R (Е 124), вкусовая добавка клубника, вода очищенная.
Описание: суспензия розового цвета с характерным запахом.
Фармакотерапевтическая группа. Стимуляторы моторики ЖКТ. Противорвотное средство.
Код АТХ: A03F A03.

Фармакологические свойства.
Фармакодинамика.
Домперидон – антагонист дофамина с противорвотными свойствами. Домперидон в незначительной мере проникает через 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 допамина в триггерной зоне хеморецепторов, которая находится за гематоэнцефалическим барьером в задней области (*area postrema*). Исследования на животных, а также низкие концентрации, которые определялись в мозге, указывают на преимущественно периферическое действие домперидона на рецепторы дофамина.
Исследования у человека показали, что при применении внутрь домперидон повышает давление в нижних отделах пищевода, улучшает антродуоденальную моторику и ускоряет опорожнение желудка. Домперидон не влияет на желудочную секрецию.
Фармакокинетика.
Всасывание.
Домперидон быстро абсорбируется при пероральном приеме натощак, максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 60 минут. Низкая абсолютная биодоступность перорального домперидона (приблизительно 15%) обусловлена экстенсивным метаболизмом первого прохождения в стенке кишечника и в печени. Хотя у здоровых людей биодоступность домперидона повышается при приеме после еды, больным с жалобами на желудочно-кишечный тракт следует принимать домперидон за 15–30 минут до еды. Пониженная кислотность желудка уменьшает абсорбцию домперидона. При пероральном приеме препарата после еды максимальная абсорбция несколько замедляется, а площадь под кривой (AUC) несколько увеличивается.
Распределение.
При пероральном приеме домперидон не аккумулируется и не индуцирует собственный обмен; максимальный уровень в плазме крови через 90 минут (21 нг/мл) после

двухнедельного перорального приема по 30 мг в сутки был почти таким же, как и после приема первой дозы (18 нг/мл), домперидон на 91–93% связывается с белками плазмы крови. Исследования распределения домперидона, которые были проведены на животных с помощью препарата, меченого радиоактивным изотопом, показали его значительное распределение в тканях, но низкую концентрацию в мозгу. У животных небольшие количества препарата проникают сквозь плаценту.
Метаболизм.
Домперидон быстро и экстенсивно метаболизируется в печени путем гидроксилирования и N-дезалкилирования.
Выведение.
Выведение с мочой и калом составляет соответственно 31% и 66% от пероральной дозы. Выделение препарата в неизменном виде составляет небольшой процент (10% с калом и приблизительно 1% – с мочой). Период полувыведения из плазмы после приема разовой дозы составляет 7–9 часов у здоровых добровольцев, но является более продолжительным у больных с тяжелой почечной недостаточностью.

Показания к применению
Для облегчения симптомов тошноты и рвоты.

Способ применения и дозы.
Рекомендуется принимать Домрид® до еды. Если принять после еды, абсорбция лекарственного средства несколько замедляется.
Продолжительность лечения не должна превышать 1 неделю.
Взрослые и дети в возрасте от 12 лет с массой тела от 35 кг: по 10 мг (10 мл суспензии) до 3 раз в сутки.
Максимальная суточная доза – 30 мг (30 мл суспензии).
Дети в возрасте до 12 лет и дети в возрасте от 12 лет с массой тела менее 35 кг: 0,25 мг (0,25 мл суспензии) / кг массы тела до 3 раз в сутки.
Максимальная суточная доза – 0,75 мг (0,75 мл суспензии) / кг массы тела.
Следует обратить внимание на то, что мерная ложка предназначена для отмеривания 2,5 или 5 мл суспензии. Для отмеривания дозы меньше 1 мл можно применять пластиковый одноразовый шприц без иглы емкостью 2 мл.
Дети.
Домперидон следует назначать детям в самой низкой эффективной дозе в течение кратчайшего периода времени.
С осторожностью назначать новорожденным и недоношенным детям.
При применении новорожденным, особенно недоношенным, и грудным детям нужно очень внимательно рассчитывать назначенную дозу. При повышении рекомендованной дозы могут возникать экстрапирамидные расстройства.

Побочные действия.
При условии соблюдения рекомендаций по дозировке и продолжительности лечения домперидон обычно хорошо переносится, и нежелательные явления возникают нечасто.
Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, включая анафилаксию, анафилактический шок, гиперчувствительность.
Со стороны эндокринной системы: повышение уровня пролактина.
Психические расстройства: нервозность, раздражительность, возбуждение, депрессия, тревожность, снижение или отсутствие либидо.
Со стороны нервной системы: экстрапирамидные расстройства, бессонница, головокружение, жажда, судороги, вялость, головная боль, сонливость, акатизия.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: отек, сердцебиение, нарушение частоты и ритма сердечных сокращений, удлинение интервала QT (частота неизвестна), серьезные

желудочные аритмии, желудочковые аритмии (типа «torsade de pointes»), внезапная сердечная смерть.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту, кратковременные кишечные спазмы, диарея, гастроинтестинальные расстройства, включая боль в животе, регургитацию, изменение аппетита, тошноту, изжогу, запор.
Со стороны органов зрения: окулогирный криз.
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, выделения 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: боль в ногах.
Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, дизурия, частое мочеиспускание.
Общие нарушения: астения.
Прочее: конъюнктивит, стоматит.
Изменения лабораторных показателей: отклонения от нормы показателей функциональных тестов печени, повышение уровня АЛТ, АСТ и холестерина, повышение уровня пролактина в крови.
Поскольку гипофиз находится вне гематоэнцефалического барьера, домперидон может привести к повышению уровня пролактина. В редких случаях такая гиперпролактинемия может приводить к нейроэндокринным побочным эффектам, таким как галакторея, гинекомастия и аменорея.
В период постмаркетингового применения препарата различий в профиле безопасности применения препарата у взрослых и детей отмечено не было, за исключением экстрапирамидных расстройств и других явлений, судорог и возбуждения, связанных с центральной нервной системой, которые наблюдались преимущественно у детей.

Противопоказания.
Домрид® противопоказан:
- больным с установленной повышенной чувствительностью к препарату или вспомогательным веществам;
- больным с пролактин-секреторной опухолью гипофиза (пролактиномой);
- больным с тяжелыми или умеренными нарушениями функции печени и/или почек (см. раздел «Особенности применения»);
- больным с известным удлинением интервалов сердечной проводимости, в частности QTc, больным со значительными нарушениями баланса электролитов с фоновыми заболеваниями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность (см. раздел «Особенности применения»);
- больным с печеночной недостаточностью;
- если стимуляция двигательной функции желудка может быть опасной, например, при желудочно-кишечном кровотечении, механической непроходимости или перфорации;
- противопоказано одновременное применение кетоконазола, эритромицина или других сильнодействующих ингибиторов CYP3A4;
- противопоказано одновременное применение лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT, таких как флуконазол, эритромицин, итраконазол, пероральный кетоконазол, посаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, вориконазол, кларитромицин, амиодарон, телитромицин и др. (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Лекарственные взаимодействия
Антихолинергические препараты могут нейтрализовать антидиспептическое действие

домперидона. В связи с фармакодинамическим и/или фармакокинетическим взаимодействием повышается риск возникновения продления QT-интервала.
Не следует принимать антацидные и антисекреторные препараты одновременно с домперидоном, поскольку они снижают его биодоступность после приема внутрь (см. раздел «Особенности применения»).
Домперидон метаболизируется преимущественно путем CYP3A4. По данным исследований *in vitro* и у человека сопутствующее применение лекарственных средств, которые в значительной мере угнетают этот фермент, может привести к повышению уровня домперидона в плазме крови.
При применении домперидона совместно с мощными ингибиторами CYP3A4, способными удлинять интервал QT, наблюдались клинически значимые изменения интервала QT. Поэтому применение домперидона с определенными препаратами противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Сопутствующее применение следующих лекарственных средств вместе с домперидоном противопоказано.
Все лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT:
- антиаритмические препараты класса IA (например, дизопирамид, хинидин, гидрохинидин);
- антиаритмические препараты классы III (например, амиодарон, дофетилид, дронедарон, 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, пентамидин);
- некоторые противомалярийные препараты (например, галоврантин, люмефрантин);
- некоторые желудочно-кишечные препараты (например, ципразил, доласетрон, прукалоприд);
- некоторые антигистаминные препараты (например, мекитазин, мизоластин);
- некоторые препараты, применяемые при онкологических заболеваниях (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- некоторые другие препараты (например, бепридил, метадон, дифеманил).

При одновременном пероральном применении кетоконазола или эритромицина *in vivo* было подтверждено, что эти препараты в значительной степени подавляют пресистемный метаболизм домперидона, опосредованный CYP3A4. При сопутствующем применении 10 мг домперидона перорально 4 раза в сутки и 200 мг кетоконазола перорально 2 раза в сутки в период наблюдения было отмечено удлинение интервала QTc в среднем на 9,8 мсек; отдельные значения колебались от 1,2 до 17,5 мсек. При одновременном применении 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 500 мг эритромицина внутрь 3 раза в сутки интервал QTc в период наблюдения продлевался, в среднем, на 9,9 мсек, интервал отдельных значений составлял от 1,6 до 14,3 мсек. Равновесные значения Cmax и AUC домперидона росли примерно втрое в каждом из этих исследований взаимодействия. Влияние повышенных плазменных концентраций домперидона на наблюдаемый эффект на QTc неизвестно. В этих исследованиях в случае монотерапии домперидоном (10 мг перорально 4 раза в сутки) интервал QTc продлевался, в среднем, на 1,6 мсек (исследование кетоконазола) и 2,5 мсек (исследование эритромицина), в то время как применение только кетоконазола (200 мг 2 раза в сутки) или эритромицина (500 мг 3 раза в сутки) приводило к увеличению интервала QTc в период наблюдения на 3,8 и 4,9 мсек соответственно.
В связи с фармакодинамическим и/или фармакокинетическим взаимодействием повышается риск возникновения продления QT-интервала.
Примеры сильных ингибиторов CYP3A4, с которыми не рекомендуется применять Домрид®:

- азольные противогрибковые препараты, такие как флуконазол*, итраконазол, кетоконазол* и вориконазол*;
- макролидные антибиотики, такие как кларитромицин* и эритромицин*;
- ингибиторы протеазы;
- ингибиторы ВИЧ-протеазы, такие как ампернавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир;
- антагонисты кальция, такие как дилтиазем и верапамил;
- амиодарон*;
- амрепитант;
- нефазодон;
- телитромицин*.

* – продлевают интервал QTc.

Одновременное применение следующих веществ требует осторожности.

Осторожно применять с препаратами, вызывающими брадикардию и гипокалиемию, а также со следующими макролидами, которые могут вызывать удлинение интервала QT: азитромицин и рокситромицин (кларитромицин противопоказан, поскольку это – мощный ингибитор CYP3A4).

Следует с осторожностью применять домперидон в качестве сопутствующей терапии с мощными ингибиторами CYP3A4, которые не вызывали удлиненного интервала QT, такими как индинавир, и пациентов следует пристально наблюдать на случай появления признаков или симптомов нежелательных реакций.

Вышеприведенный перечень является репрезентативным, но не исчерпывающим.

Домрид® можно сочетать с:

- нейролептиками, действие которых он усиливает;
- дофаминергическими агонистами (бромокриптином, L-допой), нежелательные периферические действия которых, такие как нарушение пищеварения, тошнота, рвота, он подавляет без нейтрализации основных свойств.

Поскольку домперидон оказывает прокинетическое действие на желудок, теоретически это может влиять на всасывание пероральных препаратов, применяемых в качестве сопутствующей терапии, в частности на лекарственные формы пролонгированного высвобождения или кишечнорастворимые. Однако у пациентов, состояние которых уже стабилизировалось на фоне применения дигоксина или парацетамола, одновременное применение домперидона не влияло на уровни этих препаратов в крови.

Особые указания

Домрид® не рекомендуется применять при укачивании.

Домрид® следует применять с осторожностью пациентам пожилого возраста или пациентам с имеющимися заболеваниями сердца или с заболеваниями сердца в анамнезе.

Сердечно-сосудистые эффекты. Домперидон был связан с пролонгацией интервала QT на ЭКГ. Во время постмаркетингового наблюдения наблюдались очень редкие случаи пролонгации QT и трепетание-мерцание желудочков у пациентов, принимавших домперидон. Эти сообщения включали информацию о пациентах с другими неблагоприятными факторами риска, электролитными нарушениями и сопутствующей терапией, которые могут быть способствующими факторами. Удлинение интервала QT, которое наблюдали у здоровых лиц при применении ими домперидона в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования в обычных терапевтических дозах (по 10 или 20 мг 4 раза в день), не имело клинического значения.

Предостережение. Домперидон следует с осторожностью применять пациентам с легкими нарушениями функции печени и/или почек.

В связи с повышенным риском желудочковой аритмии Домрид® не рекомендуется применять пациентам с удлинением интервалов сердечной проводимости, в частности QTc, пациентам со значительными нарушениями баланса электролитов (гипокалиемией,

гиперкалиемией, гипомагниемией) или брадикардией, или пациентам с фоновыми заболеваниями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность. Известно, что нарушение баланса электролитов (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия) и брадикардия являются состояниями, повышающими проаритмогенный риск.
В случае появления признаков или симптомов, которые могут быть связаны с сердечной аритмией, применение препарата Домрид® нужно прекратить, а пациенту следует немедленно проконсультироваться с врачом.
Нарушение функции почек. Период полувыведения домперидона при тяжелом нарушении функции почек продлен. При длительном применении частоту дозирования домперидона следует уменьшить до одного или двух раз в сутки в зависимости от тяжести нарушения. Также может потребоваться снижение дозы.
Антацидные или антисекреторные препараты не следует принимать одновременно с препаратом Домрид®, поскольку они снижают пероральную биодоступность домперидона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). При совместном применении препарат Домрид® следует принимать перед едой, а антацидные или антисекреторные препараты – после еды.
Применение с кетоконазолом. В исследованиях взаимодействия с пероральной формой кетоконазола отмечалось удлинение QT-интервала. Хотя значение этого исследования четко не установлено, следует выбрать альтернативное лечение, если показана противогрибковая терапия кетоконазолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
Следует учитывать следующую информацию относительно риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных лекарственными средствами, содержащими домперидон.

- Некоторые эпидемиологические исследования показали, что домперидон может ассоциироваться с повышенным риском тяжелых желудочковых аритмий или внезапной сердечной смерти.
- Риск серьезных желудочковых аритмий или внезапной сердечной смерти может быть выше у пациентов в возрасте 60 лет или при пероральном применении доз препарата более 30 мг в сутки. Поэтому следует с осторожностью применять Домрид® пациентам пожилого возраста. Пациентам в возрасте от 60 лет перед приемом препарата Домрид® следует проконсультироваться с врачом.
- Домперидон следует назначать взрослым и детям в самой низкой эффективной дозе.

Соотношение риска и пользы применения домперидона остается благоприятным.
Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат, поскольку препарат содержит сахарозу.
Препарат содержит краситель Понсо 4R, который может вызвать аллергические реакции.
Метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, содержащиеся в составе препарата, могут вызвать аллергические реакции (возможно, замедленные).
Беременность и лактация.
Данные относительно постмаркетингового применения домперидона беременным женщинам ограничены. Поэтому Домрид® в период беременности следует назначать только тогда, когда, по мнению врача, ожидаемый положительный эффект для матери превышает потенциальный риск для плода.
Количество домперидона, которое может попасть в организм младенца через грудное молоко, чрезвычайно мало. Максимальная относительная доза для младенцев (%) оценивается на уровне около 0,1% от дозы для матери с поправкой на массу тела. Неизвестно, вредит ли он малышу, поэтому матерям, которые принимают Домрид®, стоит воздержаться от кормления грудью. После экспозиции в результате проникновения препарата в грудное молоко нельзя исключить появление побочных эффектов, в частности кардиологических эффектов. Следует проявлять осторожность при наличии факторов риска удлинения интервала QTc у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Способность управлять транспортным средством и использовать другие механизмы:
Учитывая побочные действия со стороны нервной системы, пациентам необходимо быть внимательными при управлении автотранспортом или другими механизмами.
Препарат следует хранить в недоступном для детей месте и не следует применять после истечения срока годности

Передозировка.
Симптомы. Симптомами передозировки могут быть ажитация, нарушение сознания, судороги, сонливость, дезориентация и экстрапирамидные реакции, особенно у детей.
Лечение. Специфического антидота домперидона нет, но в случае значительной передозировки рекомендовано промывание желудка в течение 1 часа после приема препарата и применение активированного угля, а также тщательное наблюдение за пациентом и поддерживающая терапия. Антихолинергические препараты, средства для лечения болезни Паркинсона могут быть эффективными для контроля экстрапирамидных реакций.

Форма выпуска
По 60 мл или 100 мл во флаконах. Каждый флакон в картонной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению и мерной ложкой.

Условия хранения.
Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.
После первого открытия флакона препарат хранить не более 4 недель.

Срок годности.
3 года.
Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель.
ООО «КУСУМ ФАРМ».

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

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:
ИП ООО “BARAKA DORI FARM”
100100, г.Ташкент, Яккасарайский район, ул. Бобура, д. 16А.
Тел.: + (99871) 150-97-97; факс: +(99871) 150-97-87
Сот: +(99893) 388-87-82:
pharmacovigilance@kusumhealthcare.uz