ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОКЛОПРАМІД-ЗДОРОВ'Я

(METOCLOPRAMIDE-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: metoclopramide;

1 таблетка містить метоклопраміду гідрохлориду гідрату у перерахуванні на метоклопраміду гідрохлорид 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, поліетиленгліколь 4000, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору плоскоциліндричні з рискою і фаскою.

Фармакотерапевтична група. Стимулятори перистальтики (пропульсанти). Код АТХ A03F A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Метоклопрамід є центральним допаміновим антагоністом, який також проявляє периферичну холінергічну активність.

Є два основних ефекти метоклопраміду: протиблювотний та ефект прискорення випорожнення шлунка і проходження крізь тонку кишку.

Протиблювотний ефект спричинений дією на центральну точку стовбурової частини мозку (хеморецептори – активуюча зона блювотного центру), імовірно через гальмування допамінергічних нейронів.

Посилення перистальтики також частково контролюється вищими центрами, але також частково може бути задіяний механізм периферичної дії разом з активацією постгангліонарних холінергічних рецепторів і, можливо, пригніченням допамінергічних рецепторів шлунка і тонкої кишки. Через гіпоталамус і парасимпатичну нервову систему регулює та координує рухову активність верхнього

відділу шлунково-кишкового тракту: підвищує тонус шлунка і кишечнику, прискорює випорожнення шлунка, зменшує гастростаз, перешкоджає пілоричному та езофагеальному рефлюксу, стимулює перистальтику кишечнику. Нормалізує виділення жовчі, зменшує спазм сфінктера Одді, не змінюючи його тонус, усуває дискінезію жовчного міхура.

Небажані ефекти поширюються головним чином на екстрапірамідні симптоми, в основі яких лежить механізм допамін-рецептор-блокуючої дії на центральну нервову систему.

Тривале лікування метоклопрамідом може спричинити зростання концентрації пролактину у сироватці крові внаслідок відсутності допамінергічного гальмування секреції пролактину. У жінок описані випадки галактореї і порушення менструального циклу, у чоловіків – гінекомастія. Однак ці симптоми зникали після припинення лікування.

Фармакокінетика. Після прийому всередину препарат швидко і повністю всмоктується. Біологічна доступність перорального метоклопраміду у середньому становить 60–80 %. З білками плазми крові зв'язується лише незначна частина прийнятої дози метоклопраміду. Об'єм розподілу коливається від 2,2 до 3,4 л/кг. C_{max} у плазмі крові досягається через 30–120 хвилин, у середньому – за 1 годину. Початок дії на шлунково-кишковий тракт відзначається через 20–40 хвилин після прийому всередину. Антиеметична дія зберігається протягом 12 годин. Метаболізується у печінці. Проникає крізь гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, у грудне молоко. $T_{½}$ становить від 2,6 до 4,6 години. Частина дози (близько 20 %) виводиться у початковій формі, а решта (близько 80 %) після метаболічних перетворень печінкою виводиться нирками у сполуках із глюкуроновою або сірчаною кислотою.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю Cl_{CR} знижується до 70 %, а $T_{½}$ з плазми крові підвищується (близько 10 годин при Cl_{CR} 10–50 мл/хв та 15 годин при Cl_{CR} < 10 мл/хв).

У пацієнтів із цирозом печінки спостерігалося накопичення метоклопраміду, що супроводжувалося зниженням кліренсу плазми крові на 50 %.

Клінічні характеристики.

Показання. Дорослим метоклопрамід показаний для запобігання нудоті і блюванню, викликаним радіотерапією, відстроченій нудоті і блюванню, викликаним хіміотерапією, а також для симптоматичного лікування нудоти і блювання, у т.ч. пов'язаних з гострою мігренню (у комбінації з пероральними аналгетиками для покращення їх всмоктування).

Дітям метоклопрамід слід застосовувати тільки як препарат другої лінії для запобігання відстроченій нудоті і блюванню, викликаним хіміотерапією.

Протипоказання. Підвищена чутливість до метоклопраміду або до будь-якої іншої складової

лікарського засобу; шлунково-кишкова кровотеча; механічна кишкова непрохідність; шлунково-кишкова перфорація; підтверджена/запідозрена феохромоцитома – через ризик тяжких нападів артеріальної гіпертензії; пізня дискінезія, зумовлена нейролептиками/метоклопрамідом, в анамнезі; епілепсія (підвищення частоти та інтенсивності нападів); хвороба Паркінсона; супутнє застосування з леводопою/ допамінергічними агоністами; встановлена метгемоглобінемія при застосуванні метоклопраміду або дефіциті NADH-цитохром-b5-редуктази в анамнезі; пролактинзалежні пухлини; підвищена судомна готовність (екстрапірамідні рухові розлади). Застосування дітям віком до 1 року — у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення екстрапірамідних розладів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказана комбінація. Леводопа/ допамінергічні агоністи і метоклопрамід є взаємними антагоністами.

Комбінація, якої слід уникати. Алкоголь посилює седативний ефект метоклопраміду.

Комбінації, щодо яких є застереження.

Прокінетична дія метоклопраміду може вплинути на абсорбцію деяких лікарських засобів.

З антихолінергічними засобами і похідними морфіну – можливий взаємний антагонізм з метоклопрамідом стосовно впливу на моторну активність травного тракту.

З інгібіторами центральної нервової системи (похідними морфіну, нейролептиками, седативними H_1-гістаміноблокаторами, седативними антидепресантами, барбітуратами, клонідином та спорідненими препаратами) – потенціювання седативної дії метоклопраміду.

З нейролептиками – кумулятивний ефект та поява екстрапірамідних розладів.

Із серотонінергічними препаратами [наприклад, з інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну (сертралін, флуоксетин)] – підвищення ризику серотонінового синдрому.

З дигоксином – зменшення біодоступності дигоксину. Необхідно проводити ретельний моніторинг концентрації дигоксину в плазмі крові.

З циклоспорином – збільшення біодоступності останнього (C_{max} – на 46 %, експозиція – на 22 %). Необхідний ретельний моніторинг плазмової концентрації циклоспорину. Клінічне значення невизначене.

З мівакурієм і суксаметонієм – можливе подовження тривалості нервово-м'язової блокади шляхом інгібування холінестерази плазми.

З потужними інгібіторами CYP2D6 (такими як флуоксетин і пароксетин) – зростання експозиції метоклопраміду. Хоча клінічне значення невизначене, за пацієнтами необхідно спостерігати на випадок виникнення побічних реакцій.

З сукцинілхоліном – подовження ефекту останнього.

Метоклопрамід може впливати на процес всмоктування інших речовин. Так, наприклад, він може сповільнювати всмоктування *циметидину,* прискорювати всмоктування *парацетамолу, різних антибіотиків (зокрема, тетрацикліну, півампіциліну), літію*. Одночасний прийом таблеток метоклопраміду та літію може спричиняти зростання плазмових рівнів літію.

Особливості застосування. Препарат не слід застосовувати для лікування хронічних захворювань, таких як гастропарез, диспепсія і гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, чи як додатковий засіб при проведенні хірургічних або радіологічних процедур.

Можуть спостерігатися екстрапірамідні розлади, особливо у дітей та/або при застосуванні високих доз. Ці реакції виникають зазвичай на початку лікування і можуть з’являтися після одноразового застосування. Метоклопрамід слід негайно відмінити у разі появи екстрапірамідних симптомів. Ці симптоми, як правило, повністю оборотні після припинення лікування, але може потребуватися симптоматичне лікування (бензодіазепіни дітям та/або антихолінергічні антипаркінсонічні препарати дорослим).

Необхідно дотримуватися часового інтервалу принаймні 6 годин між кожним застосуванням метоклопраміду, навіть у випадку блювання і відторгнення дози, для уникнення передозування.

Тривале лікування метоклопрамідом може призвести до пізньої дискінезії, потенційно необоротного характеру, особливо у літньому віці. Лікування не має перевищувати 3 місяців через ризик пізньої дискінезії. Лікування має бути припинено, якщо з’являються клінічні ознаки пізньої дискінезії.

Повідомлялося про злоякісний нейролептичний синдром при застосуванні метоклопраміду у комбінації з нейролептиками, а також у вигляді монотерапії. Метоклопрамід слід негайно відмінити у разі появи симптомів злоякісного нейролептичного синдрому і розпочати відповідне лікування.

Особливу увагу слід приділяти пацієнтам із супутніми неврологічними ускладненнями і пацієнтам, яких лікують іншими препаратами, що діють на центральну нервову систему.

Симптоми хвороби Паркінсона можуть посилюватися метоклопрамідом.

Повідомлялося про метгемоглобінемію, яка може бути пов’язана з дефіцитом NADH-цитохрому-b5- редуктази. У таких випадках необхідно негайно та остаточно відмінити метоклопрамід і застосувати відповідні заходи (такі як лікування метиленовим синім).

Для пацієнтів з порушенням функції нирок або тяжким порушенням функції печінки рекомендується зменшення дози.

З обережністю слід застосовувати метоклопрамід, особливо при внутрішньовенному введенні, пацієнтам літнього віку, пацієнтам із порушенням серцевої провідності (включаючи подовження інтервалу QT), пацієнтам із порушенням балансу електролітів, брадикардією, а також пацієнтам, які приймають препарати, що подовжують інтервал QT.

Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість

деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Велика кількість даних про вагітних жінок (більше ніж 1000 задокументованих результатів) вказує на відсутність жодної токсичності, що призводить до мальформацій, або фетотоксичності. Метоклопрамід може використовуватися під час вагітності, якщо є клінічно необхідним. З огляду на фармакологічні властивості (як у інших нейролептиків) у разі введення метоклопраміду на кінцевих термінах вагітності екстрапірамідний синдром у новонародженого не може бути виключений. Застосування метоклопраміду слід уникати на кінцевих термінах вагітності. При застосуванні метоклопраміду потрібно спостерігати за новонародженим.

Метоклопрамід у незначній кількості проникає у грудне молоко. Тому не рекомендується застосовувати метоклопрамід під час годування груддю. Необхідно розглянути можливість припинення застосування метоклопраміду у жінок, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Метоклопрамід може викликати сонливість, запаморочення, дискінезію і дистонії, що може вплинути на зір і здатність керувати автомобілем і механізмами.

Спосіб застосування та дози. Приймати внутрішньо перед їдою, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.

З метою зведення до мінімуму ризиків побічних реакцій з боку нервової системи та інших побічних реакцій метоклопрамід слід призначати тільки для короткотривалого лікування (до 5 діб).

Дорослі: звичайна терапевтична доза метоклопраміду становить 10 мг до 3 разів на добу. Максимальна добова доза – 30 мг або 0,5 мг/кг маси тіла.

Діти: рекомендована доза метоклопраміду для запобігання відстроченій нудоті і блюванню, викликаним хіміотерапією, становить 0,1–0,15 мг/кг маси тіла до 3 разів на добу. Максимальна добова доза – 0,5 мг/кг маси тіла.

Маса тіла, кг	Одноразова доза, мг	Частота
10–14	1	До 3 разів на добу
15–19	2	До 3 разів на добу
20–29	2,5	До 3 разів на добу
30–60	5	До 3 разів на добу
> 60	10	До 3 разів на добу

Лікарський засіб можна застосовувати дітям за умови можливості отримання відповідного

дозування при розділенні таблетки.

Для *хворих літнього віку* слід розглянути можливість зменшення дози через зниження функції нирок і печінки, зумовлене віком.

Для *хворих з термінальною стадією ниркової недостатності* (Cl_{CR} ≤ 15 мл/хв) дозу метоклопраміду необхідно зменшити на 75 %. Для *хворих з помірною і тяжкою нирковою недостатністю* (Cl_{CR} 15–60 мл/хв) дозу метоклопраміду необхідно зменшити на 50 %.

Хворим з тяжкою печінковою недостатністю через збільшення $T_{½}$ необхідно застосовувати половинну дозу.

Максимальна тривалість застосування метоклопраміду становить 5 діб.

Діти. Метоклопрамід протипоказаний дітям віком до 1 року у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення екстрапірамідних розладів. Дітям з масою тіла < 30 кг метоклопрамід застосовувати у лікарських формах з можливістю забезпечення відповідного дозування.

Передозування.

Симптоми: сонливість, зниження рівня свідомості, сплутаність свідомості, дратівливість, неспокій та його посилення, судоми, екстрапірамідні розлади, порушення функції серцево-судинної системи з брадикардією і підвищенням/зниженням артеріального тиску, галюцинації, зупинка дихання і серцевої діяльності, дистонічні реакції.

Лікування. У разі розвитку екстрапірамідних симптомів, пов'язаних або не пов'язаних з передозуванням, проводиться лише симптоматичне лікування (бензодіазепіни для дітей і/або антихолінергічні протипаркінсонічні лікарські засоби для дорослих).

Відповідно до клінічного стану необхідно проводити симптоматичне лікування та постійне спостереження за функціями серцево-судинної та дихальної системи.

Побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: метгемоглобінемія, яка може бути пов'язана з дефіцитом NADH-цитохром-b5-редуктази, особливо у немовлят, сульфгемоглобінемія, яка пов'язана, головним чином, із супутнім застосуванням високих доз препаратів, що вивільняють сірку.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія аж до зупинки серця, особливо при внутрішньовенному застосуванні, атріовентрикулярна блокада, блокада синусового вузла, особливо при внутрішньовенному застосуванні, подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія типу «пірует», артеріальна гіпотензія, шок, гостра артеріальна гіпертензія у пацієнтів з феохромоцитомою, тимчасове підвищення артеріального тиску.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: після більш тривалої терапії препаратом, у зв'язку зі стимулюванням секреції пролактину, можуть виникати аменорея, гіперпролактинемія, гінекомастія, галакторея або порушення менструального циклу; при розвитку цих явищ застосування метоклопраміду слід припинити.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, сухість у роті, запор, діарея.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичні реакції (включаючи анафілактичний шок) переважно при внутрішньовенному введенні.

З боку нервової системи: дискінетичний синдром, головним чином у дітей (мимовільні спазматичні рухи, зокрема в ділянці голови, шиї та плечей, тонічний блефароспазм, спазм лицевих і жувальних м'язів, відхилення язика, спазм глоткових м'язів і м'язів язика, неправильне тримання голови і шиї, перенапруження хребта, спазматичне згинання рук, спазматичне розгинання ніг), головний біль, запаморочення, сонливість, екстрапірамідні розлади (які можуть виникнути навіть після застосування однієї дози, переважно у дітей та підлітків, та/або при перевищенні рекомендованої дози), паркінсонізм (тремор, ригідність м'язів, акінезія), акатизія, дистонія (включаючи порушення зору та окулогірний криз), дискінезія, знижений рівень свідомості, пізня дискінезія (яка може бути постійною під час або після тривалого лікування, особливо у пацієнтів літнього віку), злоякісний нейролептичний синдром [характерні симптоми: жар, ригідність м'язів, втрата свідомості, коливання артеріального тиску, судоми (переважно у пацієнтів із епілепсією)].

З боку шкіри: висипання, кропив'янка, гіперемія та свербіж шкіри, ангіоневротичний набряк.

Психічні розлади: депресія, галюцинації, сплутаність свідомості, тривожність, неспокій.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня ензимів печінки.

Загальні розлади: астенія, підвищена втомлюваність.

Слід особливо уважно слідкувати за розвитком побічних реакцій у підлітків та хворих із тяжким порушенням функції нирок (ниркова недостатність), внаслідок якої послаблюється виведення метоклопраміду. У разі їх виникнення застосування лікарського засобу одразу ж припиняють.

Існує ризик гострих (короткочасних) неврологічних розладів, що вищий у дітей, а пізньої дискінезії – у пацієнтів літнього віку. Ризик розвитку побічних реакцій з боку нервової системи зростає при застосуванні лікарського засобу у високих дозах та протягом тривалого періоду.

При застосуванні високих доз перераховані нижче реакції виникають частіше (деколи одночасно):

− екстрапірамідні симптоми: гостра дистонія та дискінезія, синдром Паркінсона, акатизія, навіть після застосування одноразової дози лікарського засобу, особливо у дітей;

− сонливість, знижений рівень свідомості, сплутаність свідомості, галюцинації.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки № 10×2, № 10×5 у блістерах у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ’Я».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.