ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОКЛОПРАМІД-ЗДОРОВ'Я

(METOCLOPRAMIDE-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: metoclopramide;

1 мл розчину містить метоклопраміду гідрохлориду 5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію метабісульфіт (Е 223), динатрію едетат, пропіленгліколь, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Стимулятори перистальтики (пропульсанти). Код АТХ А03F А01.

Фармакологічні властивості.

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

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

Протиблювотний ефект викликаний 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 викликати 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. Початок дії на шлунково-кишковий тракт відзначається через 1–3 хвилини після внутрішньовенного введення і через 10-15 хвилин після внутрішньом'язового введення. Протиблювотна дія зберігається протягом 12 годин. З білками плазми крові зв'язується 13–30 % препарату. Об'єм розподілу – 3,5 л/кг. Проникає крізь гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, у грудне молоко. Метаболізується у печінці. $T_{½}$ – 4–6 годин. 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 післяопераційній нудоті і блюванню, нудоті і блюванню, викликаним радіотерапією, а також для симптоматичного лікування нудоти і блювання, в т.ч. пов'язаних з гострою мігренню.

Дітям метоклопрамід слід застосовувати тільки як препарат другої лінії для профілактики відстрочених нудоти і блювання, викликаних хіміотерапією, і для лікування післяопераційної нудоти і блювання.

Протипоказання. Підвищена чутливість до метоклопраміду або до будь-якої іншої складової лікарського засобу; шлунково-кишкова кровотеча; механічна кишкова непрохідність; шлунково-кишкова перфорація; підтверджена або запідозрена феохромоцитома – через ризик тяжких нападів артеріальної гіпертензії; пізня дискінезія, зумовлена нейролептиками або метоклопрамідом, в анамнезі; епілепсія (підвищення частоти та інтенсивності приступів); хвороба Паркінсона; супутнє застосування з леводопою чи допамінергічними агоністами; встановлена метгемоглобінемія при застосуванні метоклопраміду або дефіциті NADH-цитохром-b5-редуктази в анамнезі; пролактинзалежні пухлини; підвищена судомна готовність

(екстрапірамідні рухові розлади); бронхіальна астма при підвищеній чутливості до сульфітів. Застосування дітям віком до 1 року — через ризик розвитку екстрапірамідних порушень.

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.

З пероральними лікарськими засобами (наприклад, парацетамолом) метоклопрамід може впливати на їх абсорбцію через його вплив на моторику шлунка.

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

З інгібіторами центральної нервової системи (похідними морфіну, анксіолітиками, 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, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)] – підвищення ризику розвитку 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.

У зв’язку з вмістом у лікарській формі натрію метабісульфіту одночасний прийом з тіаміном (вітамін B_1) може призвести до швидкого розщеплення останнього в організмі.

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).

Повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи випадки гострої судинної недостатності, тяжкої брадикардії, зупинки серця та подовження інтервалу QT, які спостерігалися після застосування метоклопраміду у вигляді ін’єкцій, особливо після внутрішньовенного введення.

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

З обережністю слід застосовувати метоклопрамід, особливо коли препарат вводиться внутрішньовенно, 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.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Натрію метабісульфіт (Е 223) рідко може спричиняти реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

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. Препарат вводити внутрішньом'язово або повільно внутрішньовенно.

Як розчинник використовувати 0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин глюкози.

Для зниження ризику побічних реакцій (у т. ч. артеріальної гіпотензії, акатизії) метоклопрамід при внутрішньовенному введенні слід застосовувати як повільну болюсну ін'єкцію протягом щонайменше 3 хвилин.

Застосування ін'єкційних форм має відбуватися протягом якомога коротшого проміжку часу, з якомога швидшим переходом на застосування пероральних або ректальних форм метоклопраміду.

Дорослі: для запобігання післяопераційній нудоті і блюванню рекомендована доза метоклопраміду становить 10 мг одноразово.

Для симптоматичного лікування нудоти і блювання, в т.ч. пов'язаних з гострою мігренню, рекомендована доза метоклопраміду становить 10 мг 3 рази на добу.

Максимальна добова доза – 30 мг або 0,5 мг/кг маси тіла.

Діти: рекомендована доза метоклопраміду становить 0,1–0,15 мг/кг маси тіла до 3 разів на добу. При застосуванні для запобігання післяопераційній нудоті і блюванню метоклопрамід слід застосовувати після закінчення операції.

Максимальна добова доза становить 0,5 мг/кг маси тіла. Якщо необхідно продовжити застосування лікарського засобу, слід дотримуватись не менш ніж 6-годинних інтервалів.

Вік, роки	Маса тіла, кг	Одноразова доза, мг	Частота
1–3	10–14	1	До 3 разів на добу

3–5	15–19	2	До 3 разів на добу
5–9	20–29	2,5	До 3 разів на добу
9–18	30–60	5	До 3 разів на добу
15–18	> 60	10	До 3 разів на добу

Максимальна тривалість застосування метоклопраміду для лікування післяопераційної нудоти і блювання становить 48 годин.

Максимальна тривалість застосування метоклопраміду для запобігання відстроченій нудоті і блюванню, викликаним хіміотерапією, становить 5 діб.

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

Для *хворих з термінальною стадією порушення функції нирок* (Cl_{CR} ≤ 15 мл/хв) дозу метоклопраміду необхідно зменшити на 75 %. Для *хворих з помірним і тяжким порушенням функції нирок* (Cl_{CR} 15–60 мл/хв) дозу метоклопраміду необхідно зменшити на 50 %.

Хворим з тяжким порушенням функції печінки дозу метоклопраміду необхідно зменшити на 50 %.

Діти. Метоклопрамід протипоказаний дітям віком до 1 року у зв’язку з підвищеним ризиком виникнення екстрапірамідних розладів.

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 чи 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 імунної системи: реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції (включаючи анафілактичний шок, особливо при застосуванні внутрішньовенно).

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, особливо при внутрішньовенному застосуванні, зупинка серця протягом короткого часу після ін’єкції, яка може бути наслідком брадикардії, атріовентрикулярна блокада, блокада синусового вузла, особливо при внутрішньовенному застосуванні, подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія типу «пірует», артеріальна гіпотензія, шок, синкопе при внутрішньовенному введенні, 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 нервової системи: злоякісний нейролептичний синдром (характерні симптоми: жар, ригідність м’язів, втрата свідомості, коливання артеріального тиску, судоми) переважно у пацієнтів з епілепсією, головний біль, запаморочення, сонливість, пригнічений рівень свідомості, дистонія (включаючи порушення зору та окулогірний криз), у тому числі гостра.

Екстрапірамідні розлади, які можуть виникнути навіть після застосування однієї дози переважно у дітей та підлітків та/або при перевищенні рекомендованої дози:

· дискінетичний синдром (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);

· паркінсонізм (тремор, ригідність, акінезія);

· пізня дискінезія (може бути постійною під час або після тривалого лікування, особливо у пацієнтів літнього віку);

· акатизія.

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 тяжкими порушеннями функції нирок (ниркова недостатність), внаслідок якої послаблюється виведення метоклопраміду. У разі їх виникнення застосування лікарського засобу одразу ж припиняють.

Повідомлялося про розвиток тяжких серцево-судинних реакцій, зумовлених внутрішньовенним застосуванням метоклопраміду (аритмія, наприклад у вигляді

суправентрикулярної екстрасистолії, вентрикулярної екстрасистолії, тахікардії, починаючи від брадикардії до зупинки серця).

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, пригнічений рівень свідомості, сплутаність свідомості, галюцинації.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не змішувати з лужними інфузійними розчинами.

Упаковка. По 2 мл в ампулах № 10 у коробці; № 5×2, № 10 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.