

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОКЛОПРАМІДУ ГІДРОХЛОРИД (METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE)

Склад:

діюча речовина: метоклопраміду гідрохлорид;

1 мл препарату містить 5 мг метоклопраміду гідрохлориду (у вигляді моногідрату);

допоміжні речовини: натрію сульфід безводний (Е 221), динатрію едетат, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Стимулятори перистальтики. **Код АТХ** А03F А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Специфічний блокатор дофамінових (D_2) і серотонінових ($5-HT_3$) рецепторів, пригнічує хеморецептори тригерної зони стовбура мозку, послаблює чутливість вісцеральних нервів, що передають імпульси від пілорусу і дванадцятипалої кишки до блювотного центру. Через гіпоталамус і парасимпатичну нервову систему (іннервація шлунково-кишкового тракту) чинить регулюючий і координуючий вплив на тонус і рухову активність органів травлення.

Підвищує тонус шлунка та кишечника, прискорює випорожнення шлунка, зменшує гіперацидний стаз, запобігає пілоричному та езофагеальному рефлюксу, стимулює перистальтику кишечника. Нормалізує відділення жовчі, зменшує спазм сфінктера Одді, не змінюючи його тону, усуває дискінезію жовчного міхура.

Стимулює секрецію пролактину (подібно до інших блокаторів дофамінових рецепторів).

Фармакокінетика.

Початок дії на шлунково-кишковий тракт відзначається через 10-15 хвилин після внутрішньом'язового введення і через 1-3 хвилини – після внутрішньовенного, що проявляється прискоренням евакуації вмісту шлунка (приблизно протягом 3 годин) і протиблювотним ефектом (продовжується 12 годин).

При парентеральному введенні швидко і повністю всмоктується. Незначною мірою метаболізується у печінці шляхом зв'язування із сірчаною та глюкуроною кислотами. Період напіввиведення становить 2,5-6 годин. Близько 85 % дози виводиться з сечею у незмінену вигляді або у вигляді метаболітів протягом 72 годин, інша частина – з калом. У хворих із порушеннями функції нирок період напіввиведення збільшений.

Легко проникає крізь гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, а також у грудне молоко.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі. Запобігання післяопераційній нудоті і блюванню.

Симптоматичне лікування нудоти і блювання, включаючи такі, що пов'язані з гострою мігренню.

Запобігання нудоті і блюванню, спричиненим радіотерапією.

Діти. Як препарат другої лінії для запобігання відстроченій нудоті і блюванню, спричиненим хіміотерапією.

Як препарат другої лінії для лікування наявної післяопераційної нудоти і блювання.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метоклопраміду або до будь-яких інших компонентів препарату;
- 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 нападів);

- хвороба Паркінсона;
- супутнє застосування з леводопою або 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 через ризик розвитку екстрапірамідних порушень.

Запобіжні заходи.

У зв'язку з вмістом сульфїту натрію ін'єкційний розчин метоклопраміду гідрохлориду не можна призначати хворим на бронхіальну астму з підвищеною чутливістю до сульфїту.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

Леводопа або допамінергічні агоністи та метоклопрамід характеризуються взаємним антагонізмом.

Комбінації, яких слід уникати.

Алкоголь посилює седативну дію метоклопраміду.

Комбінації, на які слід звернути увагу.

При одночасному застосуванні з пероральними лікарськими засобами, наприклад *парацетамолом*, метоклопраміду гідрохлорид може змінювати їх абсорбцію внаслідок впливу метоклопраміду на моторику шлунка.

Антихолінергічні засоби та похідні морфіну: антихолінергічні засоби та похідні морфіну характеризуються взаємним антагонізмом із метоклопрамідом стосовно впливу на моторну активність травного тракту.

Інгібітори центральної нервової системи (похідні морфіну, анксіолітики, нейролептики, седативні антигістаміни-блокатори рецепторів H₁, седативні антидепресанти, барбітурати, клонідин та подібні препарати): потенціюють седативну дію метоклопраміду.

Нейролептики: в разі застосування метоклопраміду в комбінації з іншими нейролептиками може виникати кумулятивний ефект та екстрапірамідні розлади.

Серотонінергічні препарати: використання метоклопраміду в комбінації із серотонінергічними препаратами, наприклад селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (CІ33C), підвищує ризик розвитку серотонінового синдрому.

Дигоксин: метоклопрамід може зменшувати біодоступність дигоксину. Необхідно проводити

ретельний моніторинг концентрації дигоксину в плазмі крові.

Циклоспорин: метоклопрамід підвищує біодоступність циклоспорину ($C_{\max}$ на 46 % та вплив на 22 %). Необхідно проводити ретельний моніторинг концентрації циклоспорину в плазмі крові. Клінічні наслідки цього явища остаточно не визначені.

Мівакурій та суксаметоній: ін'єкція метоклопрамідом може подовжити тривалість нервово-м'язового блоку (через пригнічення холінестерази плазми крові).

Потужні інгібітори CYP2D6: рівні експозиції метоклопрамідом підвищуються при одночасному його застосуванні з сильними інгібіторами CYP2D6, наприклад флуоксетином і пароксетином. Хоча клінічна значущість цього точно невідома, за пацієнтами необхідно спостерігати на предмет побічних реакцій.

Метоклопрамід може подовжити дію *сукцинілхоліну*.

Трициклічні антидепресанти, інгібітори моноамінооксидази (MAO), симпатоміметичні засоби: метоклопрамід може впливати на їх дію.

Тіамін (вітамін B₁): у зв'язку з вмістом у ін'єкційному розчині метоклопрамідом натрію сульфату одночасний прийом може призвести до швидкого розщеплення тіаміну в організмі.

Особливості застосування.

Взяті з упаковки ампули не можна залишати на сонці тривалий час.

2 мл розчину Метоклопрамідом гідрохлориду містять у своєму складі менш ніж 1 ммоль (23 мг) натрію, практично вільний від натрію.

Неврологічні порушення. Можуть спостерігатися екстрапірамідні порушення, особливо у дітей та/або при застосуванні високих доз. Ці реакції зазвичай спостерігаються на початку лікування та можуть виникати після одноразового застосування. У випадку розвитку екстрапірамідних симптомів метоклопрамід потрібно негайно відмінити. Загалом ці ефекти після припинення лікування повністю зникають, але можуть вимагати симптоматичного лікування (бензодіазепіни дітям та/або антихолінергічні протипаркінсонічні лікарські засоби дорослим).

Між кожним введенням метоклопрамідом, навіть у випадку блювання і відторгнення дози, щоб уникнути передозування, необхідно дотримуватися щонайменше 6-годинного інтервалу.

Тривале лікування метоклопрамідом може призводити до пізньої дискінезії, що потенційно є необоротною, особливо в осіб літнього віку. Лікування не має тривати понад 3 місяці через ризик розвитку пізньої дискінезії. Лікування необхідно припинити, якщо з'являються клінічні ознаки пізньої дискінезії.

При застосуванні метоклопрамідом в комбінації з нейролептиками, а також при монотерапії метоклопрамідом повідомлялося про розвиток зловиякісного нейролептичного синдрому. У разі виникнення симптомів зловиякісного нейролептичного синдрому застосування метоклопрамідом необхідно негайно припинити та почати відповідне лікування.

З обережністю застосовувати метоклопрамід пацієнтам із супутніми неврологічними захворюваннями та пацієнтам, які отримують лікування іншими лікарськими препаратами, що

діють на центральну нервову систему.

При застосуванні метоклопраміду можуть також посилюватися симптоми хвороби Паркінсона.

Метгемоглобінемія. Повідомлялося про випадки метгемоглобінемії, які можуть бути пов'язані із дефіцитом NADH-цитохром-b5-редуктази. У таких випадках слід негайно остаточно припинити прийом метоклопраміду та вжити відповідні заходи (наприклад, прийом метиленового синього).

Серцеві розлади. 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 прийому метоклопраміду в формі ін'єкцій, особливо після внутрішньовенного введення.

З особливою уважністю 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.

Внутрішньовенно препарат слід вводити шляхом повільної болюсної ін'єкції (мінімум протягом 3 хвилин), щоб зменшити ризик побічних реакцій (наприклад, гіпотонії, акатизії).

Порушення функції нирок та печінки. Пацієнтам із порушенням функції нирок або тяжким порушенням функції печінки рекомендується зменшення дози.

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам груп ризику, а саме: пацієнтам літнього віку, пацієнтам із розладами серцевої провідності, з артеріальною гіпертензією, з цукровим діабетом, з депресією в анамнезі (тільки якщо очікувана користь переважає потенційні ризики), з нескоригованим дисбалансом електролітів або брадикардією, пацієнтам, які приймають препарати, що подовжують QT інтервал.

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

Якщо нудота, блювання тривають на тлі терапії метоклопрамідом, необхідно виключати можливість церебральних розладів.

Препарат не призначати після операцій на ШКТ (пілоропластика чи анастомоз кишечника), оскільки енергійні м'язові скорочення перешкоджають загоєнню швів.

Препарат містить у своєму складі сульфат натрію, тому його не можна призначати пацієнтам, хворим на бронхіальну астму, з підвищеною чутливістю до сульфату. Рідко може спричиняти реакції гіперчутливості та бронхоспазм, що можуть становити загрозу життю.

Неефективний при блюванні вестибулярного генезу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані клінічних досліджень вказують на відсутність токсичності, що призводить до мальформацій або фетонеонатальної токсичності. Метоклопрамід можна застосовувати у

період вагітності, якщо є клінічна потреба. Через фармакологічні властивості (як і у інших нейролептиків) у разі застосування метоклопраміду на кінцевих термінах вагітності не можна виключати появу екстрапірамідного синдрому у новонародженого. Необхідно уникати застосування метоклопраміду на кінцевих термінах вагітності. При застосуванні метоклопраміду потрібно спостерігати за новонародженим.

Метоклопрамід у незначній кількості проникає у грудне молоко. Не виключено впливу метоклопраміду на немовля, що перебуває на грудному вигодовуванні. Тому не рекомендується застосовувати метоклопрамід у період годування груддю. Необхідно розглянути можливість припинення застосування метоклопраміду в жінок, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Метоклопрамід може спричинити сонливість, запаморочення, дискінезію та дистонії, що можуть впливати на зір, а також на здатність керувати транспортними засобами або іншими автоматизованими системами.

Спосіб застосування та дози.

Розчин для ін'єкцій вводити внутрішньом'язово або повільно внутрішньовенно.

Метоклопрамід для внутрішньовенного введення слід застосовувати як повільну болюсну ін'єкцію протягом щонайменше 3 хвилин.

Дорослі. Для запобігання післяопераційній нудоті і блюванню рекомендована разова доза метоклопраміду становить 10 мг.

Для симптоматичного лікування нудоти і блювання, включаючи ті, що пов'язані з гострою мігренню, а також для запобігання нудоті та блюванню, спричиненим радіотерапією, рекомендована разова доза метоклопраміду становить 10 мг до 3 разів на добу.

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

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

Діти. При застосуванні для запобігання післяопераційній нудоті і блюванню метоклопрамід слід застосовувати після закінчення операції.

Рекомендована доза метоклопраміду становить 0,1-0,15 мг/кг маси тіла до 3 разів на добу. Максимальна добова доза становить 0,5 мг/кг маси тіла. У разі продовження застосування препарату інтервал між прийомами має становити не менше 6 годин.

Схема дозування

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 встановленої післяопераційної нудоти і блювання становить 48 годин.

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

Слід розглянути можливість зменшення дози *пацієнтам літнього віку* через зниження функції нирок та печінки, зумовлених віком.

Пацієнтам з термінальною стадією *порушення функції нирок* (кліренс креатиніну ≤ 15 мл/хв) дозу метоклопраміду необхідно зменшити на 75 %.

Пацієнтам з *помірним та тяжким порушенням функції нирок* (кліренс креатиніну 15-60 мл/хв) дозу метоклопраміду необхідно зменшити на 50 %.

Залежно від клінічної ефективності та безпеки застосування дозування можна збільшити або зменшити.

Пацієнтам із клінічно вираженою *печінковою недостатністю* через збільшення періоду напіввиведення спочатку призначати половинну дозу, наступна доза залежить від індивідуальної реакції на метоклопрамід.

Діти.

Метоклопраміду гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, протипоказаний дітям віком до 1 року.

Передозування.

Симптоми: сонливість, зниження рівня свідомості, сплутаність свідомості, дратівливість, галюцинації, дезорієнтація, руховий неспокій, судоми, екстрапірамідно-моторні розлади, дистонічні реакції, порушення функції серцево-судинної системи з брадикардією, підвищенням чи зниженням артеріального тиску, зупинка дихання і серцевої діяльності. Можливий розвиток метгемоглобінемії, особливо у дітей.

Лікування: у випадку розвитку екстрапірамідних симптомів, пов'язаних або не пов'язаних з передозуванням, проводиться лише симптоматичне лікування (бензодіазепіни у дітей та/або антихолінергічні протипаркінсонічні лікарські засоби у дорослих).

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

Побічні реакції.

Імунна система: реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції (включаючи анафілактичний шок, особливо при застосуванні внутрішньовенно), бронхоспазм, особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі.

Система крові та лімфатична система: 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.

Серцево-судинна система: брадикардія, особливо при внутрішньовенному застосуванні, зупинка серця протягом короткого часу після ін'єкції, яка може бути наслідком брадикардії (див. розділ «Особливості застосування»), атріовентрикулярна блокада, зупинка синусового вузла, особливо при внутрішньовенному застосуванні, пролонгація QT-інтервалу, шлуночкова тахікардія типу «пірует», артеріальна гіпотензія (переважно при внутрішньовенному введенні), шок, синкопе при парентеральному застосуванні, гостра артеріальна гіпертензія у пацієнтів з феохромоцитомою, тимчасове підвищення артеріального тиску.

Ендокринна система:* аменорея, гіперпролактинемія, галакторея, гінекомастія, порушення менструального циклу.

Травний тракт: нудота, сухість у роті, запор, діарея.

Нервова система: злоякісний нейролептичний синдром (характерні симптоми: жар, ригідність м'язів, втрата свідомості, коливання артеріального тиску), судоми (переважно у пацієнтів із епілепсією); головний біль, запаморочення, сонливість, пригнічений рівень свідомості.

Екстрапірамідні розлади, які можуть виникнути навіть після застосування однієї дози переважно у дітей та підлітків та/або при перевищенні рекомендованої дози (див. розділ «Особливості застосування»):

- 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, неприродні положення голови і шиї, перенапруження хребта, спазматичне згинання рук, спазматичне розгинання ніг);
- паркінсонізм (тремор, ригідність, акінезія);
- гостра дистонія (включаючи порушення зору та окулогірний криз);
- пізня дискінезія (може бути постійною під час або після тривалого лікування, особливо у пацієнтів літнього віку);
- акатизія.

Шкіра та підшкірна клітковина: висипання, кропив'янка, гіперемія та свербіж шкіри, ангіоневротичний набряк (в тому числі набряки гортані, язика).

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

Гепатобіліарна система: випадки гепатотоксичності, що характеризуються такими проявами, як жовтяниця, підвищення рівня печінкових трансаміназ у сироватці крові, зазвичай при введенні метоклопраміду з іншими потенційно гепатотоксичними препаратами.

Сечовидільна система: часте сечовипускання, нетримання сечі.

Порушення у місці введення: запальні процеси у місці ін'єкцій, в тому числі флебіт.

Загальні розлади: астенія, зорові порушення, шум у вухах, порфірія, підвищена втомлюваність.

У підлітків та пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (ниркова недостатність), внаслідок якої послаблюється виведення метоклопраміду, слід особливо уважно слідкувати за розвитком побічних реакцій. У разі їх виникнення застосування лікарського засобу одразу ж припиняють.

* Ендокринні розлади під час тривалого лікування пов'язані з гіперпролактинемією (аменорея, галакторея, гінекомастія). У таких випадках застосування препарату необхідно припинити.

Повідомлялося про розвиток тяжких серцево-судинних реакцій, зумовлених внутрішньовенним застосуванням метоклопраміду (аритмія, наприклад, у вигляді суправентрикулярної екстрасистолії, вентрикулярної екстрасистолії, тахікардії, починаючи з 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 препарату у високих дозах та при тривалому лікуванні.

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 та підлітків;

– сонливість, пригнічений рівень свідомості, сплутаність свідомості, галюцинації.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Ін'єкційний розчин Метоклопраміду гідрохлорид не можна змішувати з лужними інфузійними розчинами. Метоклопраміду гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, несумісний з такими препаратами, як: хлорамфенікол, цисплатин, еритроміцин, фуросемід, глюконат кальцію, метотрексат, гідрокарбонат натрію, пеніцилін G.

Упаковка. По 2 мл в ампулі, по 5 ампул у касеті; по 2 касети в пачці;

по 2 мл в ампулі, по 10 ампул у касеті, по 1 касеті в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.