ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Церукал®

(Cerucal®)

Склад:

діюча речовина: метоклопраміду гідрохлорид;

1 ампула (2 мл) містить метоклопраміду гідрохлориду 10 мг у вигляді метоклопраміду гідрохлориду моногідрату;

допоміжні речовини: натрію сульфіт 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. Стимулятори перистальтики (пропульсанти). Код АТХ А03F А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Відзначають два основних ефекти: протиблювотний і прискорення випорожнення шлунка та проходження через 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 із активацією постгангліонарних холінергічних рецепторів і, можливо, пригніченням допамінергічних рецепторів шлунка та тонкої кишки. Через гіпоталамус і парасимпатичну нервову систему регулює та координує рухову активність верхнього відділу шлунково-кишкового тракту. Підвищує тонус шлунка та кишечнику, прискорює випорожнення шлунка, зменшує гастростаз, перешкоджає пілоричному та езофагеальному рефлюксу, стимулює

перистальтику кишечнику. Нормалізує виділення жовчі, зменшує спазм сфінктера Одді, не змінює 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 в сироватці крові внаслідок відсутності допамінергічного гальмування секреції пролактину. У жінок описувалися галакторея та порушення менструального циклу, у чоловіків – гінекомастія, однак ці симптоми зникали після припинення лікування.

Фармакокінетика.

У разі внутрішньовенного застосування відбувається швидкий розподіл метоклопраміду. Початок дії на шлунково-кишковий тракт відзначається через 1–3 хвилини після внутрішньовенного введення і через 10–15 хвилин після внутрішньом'язового введення. Антиеметична дія зберігається протягом 12 годин. З білками плазми крові зв'язується 13–30% метоклопраміду. Об'єм розподілення коливається в межах 2,2–3,4 л/кг маси тіла. Метаболізується у печінці. Період напіввиведення становить 2,6–4,6 години у здорових добровольців і приблизно 14 годин у пацієнтів з нирковою недостатністю. Проникає крізь гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, проникає у грудне молоко. Частина дози (близько 20%) виводиться у вихідній формі, а решта (близько 80%) після метаболічних перетворень печінкою виводиться нирками разом із сечею у сполуках із глюкуроновою або сірчаною кислотою.

Ниркова недостатність.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю кліренс метоклопраміду знижується до 70%, а період напіввиведення з плазми крові підвищується (близько 10 годин при кліренсі креатиніну 10–50 мл/хвилину та 15 годин при кліренсі креатиніну <10 мл/хвилину).

Печінкова недостатність.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

Запобігання післяопераційній нудоті і блюванню.

Симптоматичне лікування нудоти і блювання, в т. ч. пов'язаним з гострою мігренню.

Запобігання нудоті та 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-якої іншої складової препарату;

– шлунково-кишкова кровотеча;

– механічна кишкова непрохідність;

– шлунково-кишкова перфорація;

– підтверджена або запідозрена феохромоцитома, оскільки існує 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 чи допамінергічними агоністами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

– встановлена метгемоглобінемія при застосуванні метоклопраміду або дефіциті NADH-цитохром-b5-редуктази в анамнезі;

– пролактинзалежні пухлини;

– підвищена судомна готовність (екстрапірамідні рухові розлади);

– дитячий вік до 1 року, оскільки існує ризик розвитку екстрапірамідних порушень (див. розділ «Особливості застосування»).

Запобіжні заходи.

У зв’язку з вмістом сульфіту натрію ін’єкційний розчин Церукалу^{Ò} не можна призначати хворим на бронхіальну астму з підвищеною чутливістю до сульфіту.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

Леводопа або допамінергічні агоністи та метоклопрамід характеризуються взаємним антагонізмом (див. розділ «Протипоказання»).

Комбінації, яких слід уникати.

Алкоголь посилює седативну дію метоклопраміду.

Комбінації, на які слід звернути увагу.

При одночасному застосуванні з пероральними лікарськими засобами, наприклад парацетамолом, Церукал® може впливати на їх абсорбцію внаслідок впливу метоклопраміду на моторику шлунку.

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

Інгібітори центральної нервової системи (похідні морфіну, анксіолітики, седативні антигістаміни – блокатори рецепторів H_1, седативні антидепресанти, барбітурати, клонідин та споріднені препарати): потенціюють седативну дію метоклопраміду.

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

Серотонінергічні препарати: застосування метоклопраміду в комбінації із серотонінергічними препаратами, наприклад селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) може підвищити 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%, експозицію на 22%). Необхідно проводити ретельний моніторинг концентрації циклоспорину в плазмі крові. Клінічні наслідки цього явища остаточно не визначені.

Мівакурій та суксаметоній: ін'єкція метоклопраміду може подовжити тривалість нервово-м'язового блоку (через пригнічення холінестерази плазми крові). Церукал^{Ò} може подовжити дію сукцинілхоліну.

Потужні інгібітори CYP2D6: рівні експозиції метоклопраміду підвищуються при одночасному його застосуванні з сильними інгібіторами CYP2D6, наприклад з флуоксетином і пароксетином. Хоча клінічна значущість цього точно не визначена, за пацієнтами необхідно проводити спостереження щодо виникнення побічних реакцій.

Тіамін (Вітамін B_1): сульфіт натрію є сполукою з високою здатністю до реакцій. Тому слід враховувати те, що тіамін (вітамін B_1) розкладається у разі його одночасного застосування з ін'єкційним розчином Церукалу^{Ò}.

Особливості застосування.

Церукал^{Ò} для ін'єкцій містить натрій, у 2 мл розчину для ін'єкцій міститься менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію, тобто цей лікарський засіб практично вільний від натрію.

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

Неврологічні порушення.

Можуть спостерігатися екстрапірамідні порушення, особливо у дітей і/або при застосуванні високих доз. Ці реакції зазвичай спостерігаються на початку лікування та можуть виникати після одноразового застосування. У разі розвитку екстрапірамідних симптомів метоклопрамід

потрібно негайно відмінити. Загалом ці ефекти після припинення лікування повністю зникають, але можуть вимагати симптоматичного лікування (бензодіазепіни у дітей і/або антихолінергічні протипаркінсонічні лікарські засоби у дорослих).

Між кожним введенням метоклопраміду, навіть у разі 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 (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування необхідно припинити, якщо з'являються клінічні ознаки пізньої дискінезії.

При застосуванні метоклопраміду в комбінації з нейролептиками, а також при монотерапії метоклопрамідом повідомлялося про розвиток злоякісного нейролептичного синдрому (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення симптомів злоякісного нейролептичного синдрому застосування метоклопраміду необхідно негайно припинити та почати відповідне лікування.

Пацієнтам із супутніми неврологічними захворюваннями та пацієнтам, які отримують лікування іншими лікарськими препаратами, що діють на центральну нервову систему, необхідно бути особливо обережними (див. розділ «Протипоказання»).

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 відповідних заходів (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 (див. розділ «Побічні реакції»).

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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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.

Препарат містить сульфіт натрію, який в деяких випадках може спричинити тяжкі реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Велика кількість даних, отриманих з обстежень вагітних жінок (понад 1000 результатів із застосуванням препарату), вказує на відсутність будь-якої токсичності, що призводить до мальформацій або фето/неонатальної токсичності. Метоклопрамід можна застосовувати під час вагітності, якщо є клінічна потреба. Через фармакологічні властивості (як у інших нейролептиків) у разі застосування метоклопраміду на кінцевих термінах вагітності не можна виключати появи екстрапірамідного синдрому у новонародженого. Необхідно уникати застосування метоклопраміду на кінцевих термінах вагітності. При застосуванні метоклопраміду потрібно спостерігати за новонародженим.

Годування груддю.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Розчин для ін’єкцій вводиться 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 та блюванню рекомендована разова доза метоклопраміду становить 10 мг.

Для симптоматичного лікування нудоти і блювання, у т. ч. пов’язаним 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 якомога швидшим переходом на застосування пероральних або ректальних форм метоклопраміду.

Діти.

При застосуванні для запобігання післяопераційній нудоті та 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. Якщо необхідно продовжити застосування препарату, слід дотримуватись не менш ніж 6-годинних інтервалів.

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 відстроченої нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією, становить 5 діб.

Пацієнти літнього віку.

Слід розглянути можливість зменшення дози хворим літнього віку у зв’язку зі зниженням функції нирок та печінки, зумовленим віком.

Порушення функції нирок.

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

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

Печінкова недостатність

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

Діти.

Метоклопрамід протипоказаний дітям віком до 1 року (див. розділ «Протипоказання»).

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 дітям і/або антихолінергічні протипаркінсонічні лікарські засоби дорослим).

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

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 (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.

З боку ендокринної системи:* аменорея, гіперпролактинемія, галакторея, гінекомастія, порушення менструального циклу.

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 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, неправильне тримання голови і шиї, перенапруження хребта, спазматичне згинання рук, спазматичне розгинання ніг);
- паркінсонізм (тремор, ригідність, акінезія);
- гостра дистонія, дистонія (включаючи порушення зору та окулогірний криз);
- 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.

З боку психіки: депресія, галюцинації, сплутаність свідомості, тривожність, неспокій.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня ензимів печінки.

Загальні розлади: астенія, підвищена втомлюваність.

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

У підлітків та хворих 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.

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.

Через вміст сульфіту натрію в ін’єкційному розчині Церукал^{Ò} в деяких випадках, особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою, може виникнути гіперчутливість, яка проявляється в формі нудоти, діареї, ускладненого дихання, гострого нападу астми, сплутаності свідомості або шоку. Ці реакції можуть проходити в різних формах та можуть призвести до загрози життю.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 30 °С та в недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Несумісність. Церукал®, розчин для ін’єкцій, не можна змішувати з лужними інфузійними розчинами. Церукал®, розчин для ін’єкцій, несумісний з такими препаратами: хлорамфенікол, цисплатин, еритроміцин, фуросемід, глюконат кальцію, метотрексат, гідрокарбонат натрію, пеніцилін G.

Упаковка. По 2 мл розчину в ампулі; по 10 ампул у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Меркле ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Людвіг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Німеччина.