

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОКЛОПРАМІД-ДАРНИЦЯ

(METOCLOPRAMIDE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: metoclopramide;

1 мл розчину містить метоклопраміду гідрохлориду 5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, динатрію едетат, натрію сульфід безводний (Е 221), пропіленгліколь, кислота хлористоводнева розведена, 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 виявляє периферичну холінергічну активність.

Відзначають два основних ефекти лікарського засобу: протиблювотний та ефект прискорення випорожнення шлунка та проходження через тонкий кишечник.

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 та

тонкої кишки. Через гіпоталамус і парасимпатичну нервову систему регулює та координує рухову активність верхнього відділу шлунково-кишкового тракту: підвищує тонус шлунка і кишечника, прискорює випорожнення шлунка, зменшує гастростаз, перешкоджає пілоричному та езофагеальному рефлюксу, стимулює перистальтику кишечника. 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 в сироватці крові внаслідок відсутності допамінергічного гальмування секреції пролактину. У жінок описані випадки галактореї 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 % лікарського засобу. Об'єм розподілу — 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, виділяється у грудне молоко. Частина дози (приблизно 20 %) виводиться у початковій формі, а решта (приблизно 80 %) після метаболічних перетворень печінкою виводиться нирками разом із сечею у сполуках із глюкуроновою або сірчаною кислотою.

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Для дорослих: запобігання післяопераційній нудоті і блюванню; нудоті і блюванню, викликаних радіотерапією; симптоматичне лікування нудоти і блювання, включаючи ті, що пов'язані з гострою мігренню.

Для дітей: як лікарський засіб другої лінії для профілактики відстрочених нудоти і блювання, викликаних хіміотерапією; 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);
- вік пацієнта до 1 року (через ризик розвитку екстрапірамідних порушень).

У зв'язку із вмістом сульфату натрію лікарський засіб не можна призначати хворим на бронхіальну астму з підвищеною чутливістю до сульфату.

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, метоклопрамід може впливати на їх абсорбцію внаслідок впливу 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, нейролептики, седативні антигістаміни-блокатори рецепторів H₁, седативні антидепресанти, барбітурати, клонідин та споріднені препарати): потенціюють седативну дію метоклопрамід.

Нейролептики: у разі застосування метоклопрамід у комбінації з іншими нейролептиками може виникати кумулятивний ефект та поява екстрапірамідних розладів.

Серотонінергічні препарати: використання метоклопрамід у комбінації із серотонінергічними препаратами, наприклад, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) 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 % 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 метоклопрамід може подовжити тривалість нервово-м'язового блоку (через пригнічення холінестерази плазми крові).

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

Метоклопрамід може подовжити дію *сукцинілхоліну*.

У зв'язку із вмістом в ін'єкційному розчині сульфату натрію, *тіамін (вітамін B₁)*, прийнятий одночасно з метоклопрамідом, може швидко розщеплюватися в організмі.

Особливості застосування.

Метоклопрамід-Дарниця, розчин для ін'єкцій містить натрій: у 1 мл розчину для ін'єкцій міститься менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію, тобто цей лікарський засіб практично вільний від натрію.

Вийняті 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 випадку 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 метоклопрамід, 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 більше 3 місяців через ризик розвитку пізньої дискінезії. Лікування необхідно припинити, якщо з'являються клінічні ознаки пізньої дискінезії (див. розділ «Побічні реакції»).

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

При лікуванні пацієнтів із супутніми неврологічними захворюваннями та пацієнтів, які отримують інші лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему, необхідно бути особливо обережними (див. розділ «Протипоказання»).

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, лікування метиленовим синім).

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, найчастіше після внутрішньовенного введення (див. розділ «Побічні реакції»).

Особлива обережність потрібна, коли метоклопрамід 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 лікарський засіб 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»).

Лікарський засіб 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 сульфат натрію, який в деяких випадках може спричинити тяжкі реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Велика кількість даних щодо вагітних жінок (понад 1000 результатів застосування

лікарського засобу) 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 нейрорептиків) у випадку 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.

Годування груддю. Метоклопрамід у незначній кількості проникає у грудне молоко. Можливий вплив метоклопраміду на новонароджених, що перебувають на грудному вигодовуванні. 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 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 застосовувати внутрішньом'язово або внутрішньовенно у вигляді повільної болюсної ін'єкції протягом щонайменше 3-х хвилин.

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

Дорослим.

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

Для симптоматичного лікування нудоти і блювання, у т. ч. пов'язаних із 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.

Дітям.

При застосуванні для запобігання післяопераційної нудоти і блювання 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 лікарського засобу, 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 відстроченій нудоті і блюванню, спричиненим хіміотерапією, становить 5 діб.

Пацієнтам з порушенням функції нирок

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

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

Пацієнтам з печінковою недостатністю

Для хворих із тяжким порушенням функції печінки дозу метоклопраміду необхідно зменшити на 50%.

Пацієнтам літнього віку.

Слід розглянути можливість зменшення дози у хворих літнього віку внаслідок зниження функції нирок та печінки, зумовлених віком.

Діти.

Метоклопрамід протипоказаний дітям віком до 1 року.

Передозування.

Симптоми: сонливість, зниження рівня свідомості, сплутаність свідомості, дратівливість, неспокій та його посилення, судоми, екстрапірамідно-моторні розлади, порушення функції серцево-судинної системи з брадикардією і підвищенням чи зниженням артеріального тиску, галюцинації, зупинка дихання і серцевої діяльності, дистонічні реакції. Повідомлялося про поодинокі випадки метгемоглобінемії.

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 і постійне спостереження за функціями серцево-судинної та дихальної систем.

Побічні реакції.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, диспепсія, сухість у роті, запор. При застосуванні метоклопраміду у дозах, вищих за добову, у хворих може виникати діарея.

З боку нервової системи:

- 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»);
- паркінсонізм (тремор, ригідність м'язів, акінезія) .
- 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);
- нейрорептичний злоякісний 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;
- 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 психіки: депресія, галюцинації, сплутаність свідомості, тривожність, неспокій.

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, блокада синусового вузла, особливо при внутрішньовенному застосуванні, пролонгація інтервалу QT, суправентрикулярна екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія, 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 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 імунної системи: реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції (включаючи анафілактичний шок, особливо при застосуванні внутрішньовенно).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, зокрема: шкірні висипи, гіперемія та свербіж шкіри, ангіоневротичний набряк.

Лабораторні показники: 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 лікарського засобу необхідно припинити.

У підлітків і хворих із тяжкими порушеннями функції нирок (ниркова недостатність), внаслідок яких послаблюється виведення метоклопраміду, слід особливо уважно стежити за розвитком побічних явищ. У разі їх виникнення застосування лікарського засобу одразу ж 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).

Ризик гострих (короткочасних) неврологічних розладів вищий у дітей, а ризик 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 у лікарському засобі сульфату натрію в деяких випадках, особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою, може виникнути гіперчутливість, яка проявляється в формі нудоти, діареї, утрудненого дихання, гострого нападу астми, сплутаності свідомості або шоку. Ці реакції можуть проходити в різних формах і можуть становити загрозу життю.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Несумісність. Ін'єкційний розчин метоклопраміду не можна змішувати з лужними інфузійними розчинами.

Метоклопрамід-Дарниця, розчин для ін'єкцій, несумісний з такими препаратами: хлорамфенікол, цисплатин, еритроміцин, фуросемід, глюконат кальцію, метотрексат, гідрокарбонат натрію, пеніцилін G.

Упаковка.

По 2 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 або по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.