

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Церукал[®]

(Ceruleal[®])

Склад:

діюча речовина: метоклопраміду гідрохлорид;

1 таблетка містить метоклопраміду гідрохлориду (у вигляді метоклопраміду гідрохлориду моногідрату) 10 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактози моногідрат, желатин, кремнію діоксид осаджений, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору, круглі, плоскі таблетки з фаскою, лінією розлому з одного боку, непошкодженими краями та однакового зовнішнього вигляду.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

Протиблювотний ефект є результатом дії 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 постгангліозних 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 змінює його тонус, усуває дискінезію жовчного міхура.

Небажані ефекти проявляються головним чином екстрапірамідними симптомами, 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.

Після прийому всередину швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація 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. Біологічна доступність перорального метоклопрамід у середньому становить 60-80%. Антиеметична дія зберігається протягом 12 годин. Період напіввиведення – від 2,6 до 4,6 години. З білками плазми крові зв'язується лише незначна частина прийнятої дози метоклопрамід. Об'єм розподілу коливається від 2,2 до 3,4 л/кг. Метаболізується у печінці. 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 у сполуках із глюкуроною або сірчаною кислотою.

Ниркова недостатність.

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

Печінкова недостатність.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

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, 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 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, у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення екстрапірамідних розладів (див. розділ «Особливості застосування»).

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.

Прокінетична дія метоклопраміду може вплинути на абсорбцію деяких лікарських засобів.

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, седативні антигістаміни – блокатори рецепторів H_1 , седативні антидепресанти, барбітурати, клонідин та споріднені препарати): інгібітори центральної нервової системи потенціюють

седативну дію метоклопраміду.

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

Серотонінергічні препарати: прийом метоклопраміду в 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 метоклопраміду може подовжити тривалість нервово-м'язової блокади (через пригнічення холінергестерази плазми крові). Метоклопрамід може подовжити дію сукцинілхоліну.

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

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

Особливості застосування.

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

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 прийомами метоклопраміду, навіть у разі блювання і відторгнення дози, для уникнення 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 повинно 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.

Стосовно пацієнтів із супутніми неврологічними захворюваннями та пацієнтів, 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 застосування 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.

Порушення функції нирок та печінки.

Пацієнтам із порушенням функції нирок або тяжким порушенням функції печінки рекомендується зменшення дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, йому слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Препарат містить лактозу, тому пацієнтам, які страждають від таких рідкісних спадкових хвороб, як непереносимість галактози, дефіцит лактази або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід призначати Церукал[®].

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Велика кількість даних, отриманих з участю вагітних жінок (понад 1000 результатів із застосуванням препарату), вказує на відсутність будь-якої токсичності, що призводить до мальформацій, або фетотоксичності. 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 в 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 вплив 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 спричинити 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.

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 ефектів 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. Максимальна тривалість застосування метоклопраміду становить 5 діб.

Діти.

Рекомендована доза метоклопраміду для запобігання відстроченій нудоті і блюванню, спричиненим хіміотерапією, становить 0,1-0,15 мг/кг маси тіла до 3 разів на добу. Максимальна добова доза - 0,5 мг/кг маси тіла.

Схема дозування:

Маса тіла, кг	Одноразова доза, мг	Частота
30-60	5	До 3 разів на добу
>60	10	До 3 разів на добу

Максимальна тривалість застосування метоклопраміду становить 5 діб.

Пацієнти літнього віку.

Слід розглянути можливість зменшення дози для хворих літнього віку з огляду на зниження функції нирок та печінки, зумовлене віком.

Порушення функції нирок.

Хворим із термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 15 мл/хв) дозу метоклопраміду необхідно зменшити на 75%.

Хворим із помірною та тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 15-60 мл/хв) дозу метоклопраміду необхідно зменшити на 50%.

Порушення функції печінки.

Хворим із тяжкою печінковою недостатністю необхідно застосовувати половинну дозу метоклопраміду.

Діти.

Метоклопрамід протипоказаний дітям віком до 1 року у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення екстрапірамідних розладів. Таблетки не застосовувати для лікування дітей з масою тіла менше 30 кг. Дітям із масою тіла < 30 кг метоклопрамід застосовувати в лікарських формах із можливістю забезпечення відповідного дозування.

Передозування.

Симптоми: сонливість, пригнічений рівень 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.

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 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, що 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, особливо при внутрішньовенному застосуванні, шок, синкопе при парентеральному застосуванні, гостра артеріальна гіпертензія у пацієнтів з феохромоцитомою (див. розділ «Протипоказання»), 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 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, девіація 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) (див. розділ «Особливості застосування»), паркінсонізм (тремор, ригідність м'язів, акінезія), акатизія, дистонія (включаючи порушення зору та окулогірний криз), дискінезія, пригнічений 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.

* 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 тяжким порушенням 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 введенням метоклопраміду (аритмія, наприклад, у вигляді суправентрикулярної екстрасистолії, вентрикулярної екстрасистолії, тахікардії, від брадикардії до зупинки серця).

Існує ризик гострих (короткочасних) неврологічних розладів, що вищий у дітей, і 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 паркінсонізму, акатизія,

навіть після застосування одноразової дози лікарського засобу, особливо у дітей та підлітків;
– сонливість, пригнічений рівень свідомості, сплутаність свідомості, галюцинації.

Термін придатності. 5 років.

Забороняється застосовувати препарат після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °C в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 50 таблеток у флаконі. По 1 флакону у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПЛІВА Хрватска д.о.о.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Прілаз баруна Філіповича 25, 10000 Загреб, Хорватія.