

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОКЛОПРАМІД-ДАРНИЦЯ (METOCLOPRAMIDE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: metoclopramide;

1 таблетка містить метоклопраміду гідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою.

Фармакотерапевтична група. Стимулятори перистальтики (пропульсанти).

Код АТХ A03F A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Відзначають два основних ефекти: протиблювальний та ефект прискорення випорожнення шлунка та проходження крізь тонку кишку.

Протиблювальний ефект спричинений дією на центральну точку стовбурової частини мозку (хеморецептори – активуюча зона блювального 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 спричинити 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.

Після прийому всередину лікарський засіб швидко і повністю всмоктується. Біологічна доступність у середньому становить 60-80 %. З білками плазми крові зв'язується лише незначна частина прийнятої дози метоклопраміду. Об'єм розподілу коливається від 2,2 до 3,4 л/кг. 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.

Антиеметична дія зберігається протягом 12 годин. Метаболізується у печінці. Проникає крізь гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, у грудне молоко. Період напіввиведення становить від 2,6 до 4,6 години. З білками плазми крові зв'язується лише незначна частина прийнятої дози метоклопраміду. Частина дози (близько 20 %) виводиться у початковій формі, а решта (близько 80 %) після метаболічних перетворень печінкою виводиться нирками у сполуках із глюкуроною або сірчаною кислотою.

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослим метоклопрамід показаний для запобігання нудоти і блювання, спричинених радіотерапією, відстроченої нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією, а також для симптоматичного лікування нудоти і блювання, включаючи пов'язані з гострою мігренню (у комбінації з пероральними анальгетиками для покращення їх всмоктування).

Дітям метоклопрамід слід застосовувати тільки як лікарський засіб другої лінії для запобігання відстроченої нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією.

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 нападів);
- хвороба Паркінсона;
- одночасне застосування з леводопою або допамінергічними агоністами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- встановлена метгемоглобінемія при застосуванні метоклопраміду або при дефіциті НАДН-цитохром-b5-редуктази в анамнезі;
- пролактинзалежні пухлини;
- підвищена судомна готовність (екстрапірамідні рухові розлади).
- застосування дітям віком 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, нейролептики, седативні антигістамінні блокатори рецепторів H₁, 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 може виникати кумулятивний ефект та поява екстрапірамідних розладів.

Серотонінергічні препарати: використання метоклопраміду в комбінації із серотонінергічними лікарськими засобами, 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 у плазмі крові.

Циклоспорин: метоклопрамід підвищує біодоступність циклоспорину (C_{max} на 46 % та вплив на 22 %). Необхідно проводити ретельний моніторинг концентрації циклоспорину у 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). 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 точно не відома, за пацієнтами необхідно спостерігати щодо розвитку побічних реакцій.

Таблетки метоклопраміду можуть подовжити дію сукцинілхоліну.

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

Особливості застосування.

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.

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 разі розвитку екстрапірамідних симптомів метоклопрамід потрібно негайно відмінити. Загалом ці ефекти після припинення лікування повністю зникають, але можуть вимагати симптоматичного лікування (бензодіазепіни – дітям і/або антихолінергічні протипаркінсонічні лікарські засоби – дорослим).

Між кожним введенням метоклопраміду, навіть у випадку блювання із виведенням дози

лікарського засобу разом із блювотними масами, 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 (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Щодо пацієнтів із супутніми неврологічними захворюваннями та пацієнтів, які отримують лікування іншими лікарськими засобами, 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, 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 застосування метоклопраміду в формі ін'єкцій, зокрема після внутрішньовенного введення (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід бути уважним при застосовуванні метоклопраміду пацієнтам літнього віку, особливо коли препарат вводиться внутрішньовенно, пацієнтам із порушенням серцевої провідності (включаючи подовження інтервалу QT), пацієнтам із порушенням балансу електролітів, брадикардією, а також пацієнтам, які приймають лікарські засоби, 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»).

З огляду на дуже рідкісні повідомлення про тяжкі серцево-судинні реакції, пов'язані із застосуванням метоклопраміду, слід з особливою обережністю застосовувати його пацієнтам літнього віку, пацієнтам із розладами серцевої провідності, з нескоригованим дисбалансом електролітів або брадикардією, та пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що подовжують QT-інтервал.

Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, йому слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам, які страждають від таких рідкісних

спадкових захворювань як непереносимість галактози, дефіцит лактази або порушення всмоктування глюкози-галактози, його не слід призначати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Велика кількість даних, отриманих від вагітних жінок (понад 1000 результатів застосування лікарського засобу), вказує на відсутність будь-якої токсичності, що призводить до мальформацій, або фетотоксичності. Метоклопрамід можна застосовувати у період вагітності, якщо є клінічна потреба. Через фармакологічні властивості (як і щодо інших нейролептиків) у разі застосування метоклопрамід у кінцевих термінах вагітності не можна виключати появи екстрапірамідного синдрому в новонародженого. Необхідно уникати застосування метоклопрамід у кінцевих термінах вагітності. При застосуванні метоклопрамід потрібно спостерігати за новонародженим.

Годування груддю. Метоклопрамід у незначній кількості проникає у грудне молоко. Можливий вплив метоклопрамід на новонароджених, що перебуває на грудному вигодовуванні. Тому не рекомендується застосовувати метоклопрамід під час годування груддю. Необхідно розглянути можливість припинення застосування метоклопрамід жінкам, які годують груддю.

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

Метоклопрамід може спричинити сонливість, запаморочення, дискінезію та дистонію, 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 їжею, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.

З метою зведення до мінімуму ризиків побічних реакцій з боку нервової системи та інших побічних реакцій метоклопрамід слід призначати тільки для короткотривалого лікування (до 5 діб).

Дорослі.

Звичайна терапевтична доза метоклопрамід становить 10 мг до 3 разів на добу. Максимальна добова доза - 30 мг або 0,5 мг/кг маси тіла. Максимальна тривалість застосування метоклопрамід становить 5 діб.

Діти.

Рекомендована доза метоклопрамід для запобігання відстроченої нудоти і блювання, спричинених 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	Разова доза, мг	Частота
10-14	1	до 3 разів на добу
15-19	2	до 3 разів на добу
20-29	2,5	до 3 разів на добу
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 хворим літнього віку внаслідок зниження функції нирок та печінки, зумовленого 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. 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. Повідомлялося про поодинокі випадки метгемоглобінемії.

Лікування. У разі розвитку екстрапірамідних симптомів, пов'язаних з передозуванням, проводиться лише симптоматичне лікування (бензодіазепіни – дітям і/або антихолінергічні протипаркінсонічні лікарські засоби – дорослим). У випадку застосування великих доз метоклопраміду його необхідно видалити зі шлунково-кишкового тракту шляхом промивання

шлунка або прийняти активоване вугілля і сульфат натрію.

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

Побічні реакції.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, сухість у роті, диспепсія, запор, діарея.

З боку нервової системи: дискінетичний синдром, головним чином у дітей (мимовільні спазматичні рухи, зокрема у 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), головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, сонливість, екстрапірамідні розлади (які можуть виникнути навіть після застосування однієї дози переважно у дітей і 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, пригнічення свідомості, пізня дискінезія (яка може бути постійною під час або після тривалого лікування, особливо у пацієнтів літнього віку), зловмисний нейролептичний синдром (характерні симптоми: жар, ригідність м'язів, втрата свідомості, коливання артеріального тиску, судоми переважно у пацієнтів з епілепсією).

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 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 однієї дози лікарського засобу, особливо у дітей та підлітків;
- сонливість, пригнічений рівень свідомості, сплутаність свідомості, галюцинації.

З боку психіки: астенія, депресія, галюцинації, сплутаність свідомості, тривожність, неспокій, розгубленість, шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, зокрема при внутрішньовенному застосуванні, зупинка серця протягом короткого часу після ін'єкції, що може бути наслідком брадикардії (див. розділ «Особливості застосування») атріовентрикулярна блокада, блокада синусового вузла, особливо при внутрішньовенному застосуванні пролонгація QT-інтервалу, шлуночкова тахікардія типу «пірует», артеріальна гіпотензія, особливо при внутрішньовенному застосуванні шок, синкопе при парантеральному застосуванні гостра артеріальна гіпертензія у пацієнтів з феохромоцитомою (див. розділ «Протипоказання»), тимчасове підвищення артеріального тиску.

З боку крові та лімфатичної системи: метгемоглобінемія, яка може бути пов'язана з дефіцитом НАДН-цитохром-b5-редуктази, особливо у немовлят, сульфгемоглобінемія, пов'язана, головним чином, із супутнім застосуванням високих доз лікарських засобів, що вивільняють сірку.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості включаючи кропив'янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції (включаючи анафілактичний шок). переважно при внутрішньовенному введенні.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, кропив'янка, гіперемія та свербіж шкіри.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:* аменорея, гіперпролактинемія, галакторея, гінекомастія, порушення менструального циклу. У таких випадках застосування лікарського засобу необхідно припинити.

Лабораторні показники: підвищення рівня ензимів печінки, підвищений рівень креатинфосфокінази у сироватці крові.

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 припинити.

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

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 5 контурних чарункових упаковок у 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.