

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

*Склад:*

*діюча речовина:* metoclopramide;

1 мл розчину містить метоклопрамід гідрохлориду 5 мг;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, динатрію едетат, натрію сульфат безводний (E 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.*

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 — 3,5 л/кг. Проникає крізь гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, виділяється у грудне молоко. Метаболізується у печінці. Період напіввиведення — 4–6 годин. Частина дози (приблизно 20%) виводиться у початковій формі, а решта (приблизно 80%) після метаболічних перетворень печінкою виводиться нирками у сполуках із глюкуроною 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 НАДН-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 сульфіту натрію лікарський засіб 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.

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  $H_1$ , седативні антидепресанти, барбітурати, клонідин та споріднені препарати):* потенціюють дію метоклопраміду.

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

*Серотонінергічні препарати:* використання 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% 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'язового блоку (через пригнічення холінестерази плазми крові).

*Потужні інгібітори CYP2D6:* рівні експозиції метоклопраміду 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 B<sub>1</sub>)*, прийнятий одночасно з метоклопрамідом, може швидко розщеплюватися в організмі.

*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.

Пацієнти віком до 30 років мають більшу схильність до виникнення дистонічно-дискінетичних порушень при лікуванні метоклопрамідом.

З обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам літнього віку у зв'язку з частішим виникненням паркінсонізму.

*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 метоклопраміду, 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.

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

У пацієнтів із супутніми неврологічними захворюваннями та у пацієнтів, які отримують лікування іншими лікарськими засобами, що діють на центральну нервову систему, необхідно бути особливо обережними.

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, 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, особливо після внутрішньовенного введення.

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.

Слід з особливою обережністю застосовувати лікарський засіб у пацієнтів груп ризику, а саме у пацієнтів літнього віку, із розладами серцевої провідності, з нескоригованим дисбалансом електролітів або брадикардією, та пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, що подовжують інтервал QT. Лікарський засіб 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.

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Велика кількість даних, щодо вагітних жінок (понад 1000 результатів застосування лікарського засобу) вказує на відсутність 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 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. 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.*

При застосуванні лікарського засобу слід утриматись від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги (керування автотранспортом, робота з іншими механізмами).

*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.*

Лікарський засіб призначати у дозі 10 мг до 3 разів на добу. Максимальна 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 відстроченої нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією, становить 5 діб.

#### *Пацієнтам з порушенням функції нирок*

У хворих з термінальною стадією порушення функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 15$  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* унаслідок збільшення періоду напіввиведення застосовувати половинну дозу.

#### *Пацієнти літнього віку.*

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

#### *Тривалість лікування.*

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

#### *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:* екстрапірамідні розлади усувають повільним внутрішньовенним введенням антидоту біперидену. У випадку застосування великих доз метоклопраміду його необхідно видалити зі шлунково-кишкового тракту шляхом промивання шлунка або прийняти активоване вугілля та сульфат натрію. За життєво важливими функціями організму спостерігати до повного зникнення симптомів отруєння.

*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 реакції, як правило, дистонії (у тому числі дуже рідко випадки дискінетичного синдрому), особливо у дітей та пацієнтів віком до 30 років, ризик яких збільшуються при перевищенні добової дози 0,5 мг/кг маси тіла: спазм мускулатури обличчя, тризм, ритмічна протрузія язика, бульбарний тип мовлення, спазм екстраокулярних м'язів, включаючи окулогірні кризи, мимовільні спазматичні рухи, зокрема в ділянці голови, шиї та плечей, тонічний блефароспазм, неприродні положення голови та плечей, опістотонус, м'язовий гіпертонус;

паркінсонізм (тремор, посмикування м'язів, брадикінезія, ригідність м'язів, акінезія, маскоподібне обличчя) після тривалого лікування метоклопрамідом у деяких пацієнтів літнього віку, а також при нирковій недостатності;

пізня дискінезія, що може бути незворотною, може виникати при тривалій терапії метоклопрамідом, в основному у пацієнтів літнього віку (особливо жінок), у пацієнтів з цукровим діабетом і зазвичай розвивається після відміни лікарського засобу. Проявляється мимовільними рухами язика, обличчя, рота, щелепи, іноді мимовільними рухами тулуба і/або кінцівок;

нейролептичний злоякісний синдром, що включає гіперпірексію, змінену свідомість, м'язову ригідність, розлад функцій вегетативної нервової системи та підвищений рівень креатинфосфокінази в сироватці крові. Цей синдром є потенційно летальним, при його виникненні необхідно негайно припинити прийом метоклопраміду та терміново розпочати лікування (дантролен, бромокриптин);

жар, головний біль, запаморочення, сонливість, почуття втоми, відчуття страху, розгубленість, астенія, підвищена втомлюваність, пригнічений рівень свідомості, шум у вухах, акатизія.

Також існує ризик гострих (короткочасних) неврологічних розладів, що вищий у дітей.

*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, атріовентрикулярна блокада, блокада синусового вузла, особливо при внутрішньовенному застосуванні, пролонгація інтервалу QT, суправентрикулярна екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова тахікардія типу «пірует», артеріальна гіпотензія, шок, синкопе при внутрішньовенному введенні, гостра артеріальна гіпертензія у пацієнтів з феохромоцитомою.

Зареєстровано окремі повідомлення щодо можливості розвитку тяжких серцево-судинних реакцій, обумовлених застосуванням метоклопраміду, особливо при внутрішньовенному введенні.

*З боку крові та лімфатичної системи:* метгемоглобінемія, яка може бути пов'язана з дефіцитом НАДН-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 включаючи анафілактичні реакції, включаючи набряк Квінке, анафілактичний шок. Через вміст у лікарській формі натрію сульфату можуть спостерігатися ізольовані випадки реакцій підвищеної чутливості, особливо, у хворих на бронхіальну астму, у вигляді нудоти, блювання, свистячого дихання, гострого нападу астми, порушення свідомості або шоку. Ці реакції можуть мати індивідуальний перебіг.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* реакції гіперчутливості, зокрема: шкірні висипання, гіперемія та свербіж шкіри, кропив'янка.

*З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:* після більш тривалої терапії лікарським засобом, у зв'язку зі стимулюванням секреції пролактину, можуть виникати гіперпролактинемія, гінекомастія, галакторея або порушення менструального циклу, аменорея; при розвитку цих явищ застосування метоклопраміду слід припинити.

*Лабораторні показники:* підвищення рівня ензимів печінки.

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.

Ризик розвитку побічних реакцій з боку нервової системи зростає при застосуванні лікарського засобу у високих дозах та при тривалому застосуванні.

*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.

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.