

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. 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 креатиніну 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).

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;
- встановлена метгемоглобінемія при застосуванні метоклопраміду або при дефіциті НАДН-цитохром-b5-редуктази в анамнезі;
- пролактинзалежні пухлини;
- підвищена судомна готовність (екстрапірамідні рухові розлади).

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 H_1 , седативні антидепресанти, барбітурати, клонідин та споріднені препарати): потенціюють 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).

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.

При застосуванні метоклопраміду в комбінації з нейролептиками, а також при монотерапії метоклопрамідом повідомлялося про розвиток злоякісного нейролептичного синдрому. У разі виникнення симптомів злоякісного 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.

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 прийому метоклопраміду.

Особливої уваги потребує застосування метоклопраміду пацієнтам літнього віку, 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.

З урахуванням дуже рідкісних повідомлень 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.

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 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. 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 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 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 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 та підлітків та/або при перевищенні рекомендованої дози), паркінсонізм (тремор, ригідність м'язів, акінезія), акатизія, дистонія, 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 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 одноразової дози лікарського засобу, особливо у дітей;

– 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, атріовентрикулярна блокада, блокада синусового вузла, пролонгація QT-інтервалу, шлуночкова тахікардія типу «пірует», артеріальна гіпотензія, шок, синкопе, гостра артеріальна гіпертензія у пацієнтів з феохромоцитомою.

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).

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.

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.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

МЕТОКЛОПРАМИД-ДАРНИЦА
(METOCLOPRAMIDE-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: metoclopramide;

1 таблетка содержит метоклопрамида гидрохлорида 10 мг;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный, лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, кальция стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской.

Фармакотерапевтическая группа. Стимуляторы перистальтики (пропульсанты).

Код АТХ А03F А01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Метоклопрамид является центральным допаминовым антагонистом, который также проявляет периферическую холинергическую активность.

Отмечают два основных эффекта: противорвотный и эффект ускорения опорожнения желудка и прохождения сквозь тонкую кишку.

Противорвотный эффект вызван действием на центральную точку стволовой части мозга (хеморецепторы – активирующая зона рвотного центра), вероятно, из-за торможения допаминергических нейронов.

Усиление перистальтики также частично контролируется высшими центрами, но также частично может быть задействован механизм периферического действия вместе с активацией постганглионарных холинергических рецепторов и, возможно, угнетением допаминергических рецепторов желудка и тонкой кишки. Через гипоталамус и парасимпатическую нервную систему регулирует и координирует двигательную активность верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: повышает тонус желудка и кишечника, ускоряет опорожнение желудка, уменьшает гастростаз, препятствует пилорическому и эзофагеальному рефлюксу, стимулирует перистальтику кишечника. Нормализует выделение желчи, уменьшает спазм сфинктера Одди, не изменяя его тонус, устраняет дискинезию желчного пузыря.

Нежелательные эффекты распространяются главным образом на экстрапирамидные симптомы, в основе которых лежит механизм допамин-рецептор-блокирующего действия на центральную нервную систему.

Длительное лечение метоклопрамидом может вызвать рост концентрации пролактина в сыворотке крови вследствие отсутствия допаминергического торможения секреции пролактина. У женщин описаны случаи галактореи и нарушения менструального цикла, у мужчин – гинекомастия. Однако эти симптомы исчезали после прекращения лечения.

Фармакокинетика.

После приема внутрь лекарственное средство быстро и полностью всасывается. Биодоступность в среднем составляет 60-80 %. С белками плазмы крови связывается лишь незначительная часть принятой дозы метоклопрамида. Объем распределения колеблется от 2,2 до 3,4 л/кг. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30-120 минут, в среднем – за 1 час. Начало действия на желудочно-кишечный тракт отмечается через 20-40 минут после приема внутрь.

Антиэметическое действие сохраняется в течение 12 часов. Метаболизируется в печени. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, в грудное молоко. Период полувыведения составляет от 2,6 до 4,6 часа. Часть дозы (около 20 %) выводится в исходной форме, а остальное (около 80 %) после метаболических превращений печенью выводится почками в соединениях с глюкуроновой или серной кислотой.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью клиренс креатинина снижается до 70 %, а период полувыведения из плазмы крови повышается (около 10 часов для клиренса креатинина 10-50 мл/мин и 15 часов для клиренса креатинина <10 мл / минуту).

У пациентов с циррозом печени наблюдалось накопление метоклопрамида, что сопровождалось снижением клиренса плазмы крови на 50 %.

Клинические характеристики.

Показания.

Взрослым метоклопрамид показан для предотвращения тошноты и рвоты, вызванных радиотерапией, отсроченных тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, а также для симптоматического лечения тошноты и рвоты, включая связанные с острой мигренью (в комбинации с пероральными анальгетиками для улучшения их всасывания).

Детям метоклопрамид следует применять только как лекарственное средство второй линии для предотвращения отсроченной тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к метоклопрамиду или к любой другой составляющей лекарственного средства;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- механическая кишечная непроходимость;
- желудочно-кишечная перфорация;
- подтвержденная или заподозренная феохромоцитома из-за риска тяжелых приступов артериальной гипертензии;
- поздняя дискинезия, обусловленная нейролептиками или метоклопрамидом, в анамнезе;
- эпилепсия (повышение частоты и интенсивности приступов);
- болезнь Паркинсона;
- одновременное применение с леводопой или допаминергическими агонистами;
- установленная метгемоглобинемия при применении метоклопрамида или при дефиците НАДН-цитохром-b5-редуктазы в анамнезе;
- пролактинзависимые опухоли;

- повышенная судорожная готовность (экстрапирамидные двигательные расстройства).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Противопоказанные комбинации.

Леводопа или допаминергические агонисты и метоклопрамид характеризуются взаимным антагонизмом.

Комбинации, которых следует избегать.

Алкоголь усиливает седативное действие метоклопрамида.

Комбинации, на которые следует обратить внимание.

Прокинетическое действие метоклопрамида может повлиять на абсорбцию некоторых лекарственных средств.

Антихолинергические средства и производные морфина: антихолинергические средства и производные морфина характеризуются взаимным антагонизмом с метоклопрамидом относительно влияния на моторную активность пищеварительного тракта.

Ингибиторы центральной нервной системы (производные морфина, нейролептики, седативные антигистаминные-блокаторы рецепторов H_1 , седативные антидепрессанты, барбитураты, клонидин и родственные препараты): потенцируют действие метоклопрамида.

Нейролептики: в случае применения метоклопрамида в комбинации с другими нейролептиками может возникать кумулятивный эффект и появление экстрапирамидных расстройств.

Серотонинергические препараты: использование метоклопрамида в сочетании с серотонинергическими лекарственными средствами, например, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) может повысить риск развития серотонинового синдрома.

Дигоксин: метоклопрамид может уменьшать биодоступность дигоксина. Необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации дигоксина в плазме крови.

Циклоспорин: метоклопрамид повышает биодоступность циклоспорина (C_{max} на 46 % и влияние на 22 %). Необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови. Клинические последствия этого явления окончательно не определены.

Мивакурий и суксаметоний: инъекция метоклопрамида может увеличить продолжительность нервно-мышечного блока (угнетением холинэстеразы плазмы крови).

Мощные ингибиторы CYP2D6: уровни экспозиции метоклопрамида повышаются при одновременном его применении с сильными ингибиторами CYP2D6, например флуоксетином и пароксетином. Хотя клиническая значимость этого точно не известна, пациентов необходимо наблюдать на предмет развития побочных реакций.

Таблетки метоклопрамида могут продлить действие *сукцинилхолина*.

Метоклопрамид может влиять на процесс всасывания других веществ. Так, например, он может замедлять всасывание *циметидина*, ускорять всасывание *парацетамола*, различных *антибиотиков (в частности, тетрациклина, пивампициллина)*, *лития*. Одновременный прием таблеток метоклопрамида и *лития* может вызвать рост плазменных уровней лития.

Особенности применения.

Лекарственное средство не следует применять для лечения хронических заболеваний, таких как гастропарез, диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, или как дополнительное средство при проведении хирургических или радиологических процедур.

Неврологические нарушения.

Могут наблюдаться экстрапирамидные нарушения, особенно у детей и/или при применении высоких доз. Эти реакции обычно наблюдаются в начале лечения и могут возникать после однократного применения. В случае развития экстрапирамидных симптомов метоклопрамид нужно немедленно отменить. В общем эти эффекты после прекращения лечения полностью исчезают, но могут требовать симптоматического лечения (бензодиазепины –

детям и/или антихолинергические противопаркинсонические лекарственные средства – взрослым).

Между каждым введением метоклопрамида, даже в случае рвоты с выведением дозы лекарственного средства вместе с рвотными массами, чтобы избежать передозировки, необходимо соблюдать интервал не менее 6 часов.

Длительное лечение метоклопрамидом может приводить к поздней дискинезии, которая потенциально является необратимой, особенно у лиц пожилого возраста. Лечение не должно продолжаться более 3 месяцев из-за риска развития поздней дискинезии. Лечение необходимо прекратить, если появляются клинические признаки поздней дискинезии.

При применении метоклопрамида в сочетании с нейролептиками, а также при монотерапии метоклопрамидом сообщалось о развитии злокачественного нейролептического синдрома. В случае возникновения симптомов злокачественного нейролептического синдрома применение метоклопрамида необходимо немедленно прекратить и начать соответствующее лечение.

Относительно пациентов с сопутствующими неврологическими заболеваниями и пациентов, получающих лечение другими лекарственными средствами, действующими на центральную нервную систему, необходимо быть особенно осторожными.

При применении метоклопрамида могут также усиливаться симптомы болезни Паркинсона.

Метгемоглобинемия.

Сообщалось о случаях метгемоглобинемии, которые могут быть связаны с дефицитом NADH-цитохром-b5-редуктазы. В таких случаях следует немедленно окончательно прекратить прием метоклопрамида и принять соответствующие меры (например, лечение метиленовым синим).

Сердечные расстройства.

Сообщалось о тяжелых побочных реакциях со стороны сердечно-сосудистой системы, включая случаи острой сосудистой недостаточности, тяжелой брадикардии, остановки сердца и удлинения интервала QT, которые наблюдались после приема метоклопрамида.

Особого внимания требует применение метоклопрамида пациентам пожилого возраста, пациентам с нарушением сердечной проводимости (включая удлинение интервала QT), пациентам с нарушением баланса электролитов, брадикардией, а также пациентам, принимающим лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT.

Нарушение функции почек и печени.

Пациентам с нарушением функции почек или тяжелым нарушением функции печени рекомендуется уменьшение дозы.

С учетом очень редких сообщений о тяжелых сердечно-сосудистых реакциях, связанных с применением метоклопрамида, следует с особой осторожностью применять его пациентам пожилого возраста, пациентам с расстройствами сердечной проводимости, с нескорректированным дисбалансом электролитов или брадикардией, и пациентам, принимающим лекарственные средства, удлиняющие QT-интервал.

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациентам, страдающим от таких редких наследственных болезней как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы-галактозы, его не следует назначать.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Большое количество данных, полученных от беременных женщин (более 1000 результатов применения лекарственного средства), указывает на отсутствие какой-либо токсичности, которая приводит к мальформациям, или фетотоксичности. Метоклопрамид можно применять в период беременности, если есть клиническая необходимость. Из-за фармакологических свойств (как и относительно других нейролептиков) в случае применения метоклопрамида на конечных сроках беременности нельзя исключать появления экстрапирамидного синдрома у новорожденного. Необходимо избегать применения метоклопрамида на конечных сроках беременности. При применении метоклопрамида нужно наблюдать за новорожденным.

Кормление грудью. Метоклопрамид в незначительном количестве проникает в грудное молоко. Поэтому не рекомендуется применять метоклопрамид во время кормления грудью. Необходимо рассмотреть возможность прекращения применения метоклопрамида женщинам, кормящим грудью.

Способность влиять на скорость реакций при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Метоклопрамид может вызывать сонливость, головокружение, дискинезию и дистонию, которые могут влиять на зрение, а также на способность управлять транспортными средствами или работать с другими автоматизированными системами.

Способ применения и дозы.

Принимать внутрь перед едой, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

В целях сведения к минимуму рисков побочных реакций со стороны нервной системы и других побочных реакций метоклопрамид следует назначать только для кратковременного лечения (до 5 суток).

Взрослые.

Обычная терапевтическая доза метоклопрамида составляет 10 мг до 3 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 30 мг или 0,5 мг/кг массы тела. Максимальная продолжительность применения метоклопрамида составляет 5 суток.

Дети.

Рекомендуемая доза метоклопрамида для предотвращения отсроченной тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, составляет 0,1-0,15 мг/кг массы тела до 3 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 0,5 мг/кг массы тела.

Схема дозирования

Масса тела, кг	Разовая доза, мг	Частота
10-14	1	до 3 раз в сутки
15-19	2	до 3 раз в сутки
20-29	2,5	до 3 раз в сутки
30-60	5	до 3 раз в сутки
> 60	10	до 3 раз в сутки

Максимальная продолжительность применения метоклопрамида составляет 5 суток.

Пациенты пожилого возраста.

Следует рассмотреть возможность снижения дозы больным пожилого возраста вследствие снижения функции почек и печени, обусловленного возрастом.

Нарушение функции почек.

Больным с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 15 мл/мин) дозу метоклопрамида необходимо уменьшить на 75 %.

Больным с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-60 мл/мин) дозу метоклопрамида необходимо уменьшить на 50 %.

Нарушение функции печени.

У больных с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо применять половинную дозу метоклопрамида.

Дети.

Метоклопрамид противопоказан детям до 1 года в связи с повышенным риском возникновения экстрапирамидных расстройств. Детям с массой тела < 30 кг метоклопрамид применять в лекарственных формах с возможностью обеспечения необходимого дозирования.

Передозировка.

Симптомы: сонливость, подавленный уровень сознания, спутанность сознания, раздражительность, беспокойство и его усиление, судороги, экстрапирамидные расстройства, нарушения функции сердечно-сосудистой системы с брадикардией и повышением или снижением артериального давления, галлюцинации, остановка дыхания и сердечной деятельности. Сообщалось о единичных случаях метгемоглобинемии.

Лечение. В случае развития экстрапирамидных симптомов, связанных с передозировкой, проводится только симптоматическое лечение (бензодиазепины – детям и/или антихолинергические противопаркинсонические лекарственные средства – взрослым). В случае применения больших доз метоклопрамида его необходимо удалить из желудочно-кишечного тракта путем промывания желудка или принять активированный уголь и сульфат натрия.

В соответствии с клиническим состоянием необходимо проводить симптоматическое лечение и постоянное наблюдение за функциями сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Побочные реакции.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, сухость во рту, диспепсия, запор, диарея.

Со стороны нервной системы: дискинетический синдром, главным образом у детей (непроизвольные спазматические движения, в частности в области головы, шеи и плеч, тонический блефароспазм, спазм лицевых и жевательных мышц, отклонение языка, спазм глоточной мышц и мышц языка, неправильное держание головы и шеи, перенапряжение позвоночника, спазматическое сгибание рук, спазматическое разгибание ног), головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, сонливость, экстрапирамидные расстройства (которые могут возникнуть даже после приема одной дозы преимущественно у детей и подростков и/или при превышении рекомендуемой дозы), паркинсонизм (тремор, ригидность мышц, акинезия), акатизия, дистония, дискинезия, подавленный уровень сознания, поздняя дискинезия (которая может быть постоянной во время или после длительного лечения, особенно у пациентов пожилого возраста), злокачественный нейролептический синдром (характерные симптомы: жар, ригидность мышц, потеря сознания, колебания артериального давления, судороги преимущественно у пациентов с эпилепсией).

Существует риск острых (кратковременных) неврологических расстройств, который выше у детей, а поздней дискинезии – у пациентов пожилого возраста. Риск развития побочных реакций со стороны нервной системы возрастает при применении лекарственного средства в высоких дозах и при длительном лечении.

При применении высоких доз перечисленные ниже реакции возникают чаще (порой одновременно):

– экстрапирамидные симптомы: острая дистония и дискинезия, синдром паркинсонизма, акатизия, даже после применения однократной дозы лекарственного средства, особенно у детей;

– сонливость, подавленный уровень сознания, спутанность сознания, галлюцинации.

Со стороны психики: астения, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, тревожность, беспокойство, растерянность, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, блокада синусового узла, пролонгация QT-интервала, желудочковая тахикардия типа «пируэт», артериальная гипотензия, шок, синкопе, острая артериальная гипертензия у пациентов с феохромоцитомой.

Со стороны крови и лимфатической системы: метгемоглобинемия, которая может быть связана с дефицитом НАДН-цитохром-b5-редуктазы, особенно у младенцев, сульфгемоглобинемия, связанная, главным образом, с сопутствующим применением высоких доз лекарственных средств, высвобождающих серу.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический отек, анафилактические реакции (включая анафилактический шок).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, крапивница, гиперемия и зуд кожи.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: аменорея, гиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия, нарушения менструального

цикла. В таких случаях применение лекарственного средства необходимо прекратить.

Лабораторные показатели: повышение уровня энзимов печени, повышенный уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

У подростков и больных с тяжелыми нарушениями функции почек (почечная недостаточность), в результате которой ослабляется выведение метоклопрамида, следует особенно внимательно следить за развитием побочных реакций. В случае их возникновения применение лекарственного средства сразу же прекратить.

Срок годности. 4 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 5 контурных ячейковых упаковок в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.