

**И Н С Т Р У К Ц И Я**

по медицинскому применению лекарственного средства

**Метоклопрамид**

**Общая характеристика** Прозрачный бесцветный или практически бесцветный раствор, не имеющий или практически не имеющий запаха

**Состав лекарственного средства**

1 ампула (2 мл раствора) содержит в качестве активного вещества 10 мг метоклопрамида гидрохлорида.

Вспомогательные вещества: натрия сульфит безводный, натрия хлорид, динатрия эдетат, вода для инъекций.

**Форма выпуска** Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл.

**Фармакотерапевтическая группа** Прокинетики. Метоклопрамид.

Код АТХ А03FA01.

**Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

Метоклопрамид является специфическим блокатором дофаминовых ( $D_2$ ) и серотониновых рецепторов. Оказывает противорвотное действие вследствие воздействия на хеморецепторы триггерной зоны продолговатого мозга.

Лекарственное средство оказывает регулирующее и нормализующее влияние на деятельность желудочно-кишечного тракта. Понижает двигательную активность пищевода, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, ускоряет опорожнение желудка, а также ускоряет продвижение пищи по тонкой кишке, не вызывая диарею.

Подавляет центральное и периферическое действие апоморфина, увеличивает секрецию пролактина, вызывает транзиторное повышение уровня альдостерона (возможна кратковременная задержка жидкости), увеличивает чувствительность тканей к ацетилхолину (действие не зависит от вагусной иннервации, но устраняется холиноблокаторами).

*Фармакокинетика*

Действие метоклопрамида начинается в течение 1-3 минут после внутривенного введения, а после внутримышечного введения спустя 10-15 минут.

Метоклопрамид в незначительной степени связывается с белками плазмы (13-30%), в основном с альбуминами. Объем распределения составляет 3,5 л/кг, что свидетельствует о широком распределении лекарственного средства в тканях.

Лекарственное средство в основном выводится с мочой, в основном в неизменном виде и в виде сульфатного и глюкуронового конъюгатов.

Метоклопрамид проходит через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры и выделяется с грудным молоком.

У детей фармакодинамика метоклопрамида после внутривенного введения весьма вариабельна и четкого соотношения «концентрация – эффект» у них не было установлено. Несмотря на то, что фармакокинетика метоклопрамида была изучена у детей при тошноте и рвоте, вызванных химиотерапией, имеется недостаточно данных, чтобы сделать вывод относительно совпадения показателей фармакокинетики метоклопрамида у взрослых. Средний период полувыведения метоклопрамида у детей составлял 4,1-4,5 часа (диапазон колебаний от 1,7 до 12,5 часа).

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) Метоклопрамида у взрослых с нормальной функцией почек составляет от 5 до 6 часов и увеличивается у пациентов с нарушениями функции почек. Вследствие снижения клиренса метоклопрамида у данной группы больных следует уменьшить поддерживающую дозу метоклопрамида, чтобы избежать его кумуляции. При тяжелой почечной недостаточности клиренс метоклопрамида уменьшается на 70%, а период полувыведения увеличивается до 10 часов (при клиренсе креатинина 10-50 мл/мин) и 15 часов (при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин).

У пациентов с нарушениями функции печени (цирроз) возможна кумуляция метоклопрамида, связанная с уменьшением его клиренса на 50%.

Данные по фармакокинетике лекарственного средства у пациентов пожилого возраста отсутствуют.

### **Показания к применению**

Для минимизации риска развития неврологических нарушений и других побочных реакций, необходимо ограничить длительность приема метоклопрамида до 5 дней.

Метоклопрамид не должен более применяться при таких хронических состояниях, как гастропарез, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, а также в качестве вспомогательного средства при проведении хирургических вмешательств и радиологических процедур.

#### **• Применение у взрослых:**

- Для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией.
- Для симптоматического лечения тошноты и рвоты, включая тошноту и рвоту при острой мигрени.
- Для профилактики тошноты и рвоты, индуцируемой лучевой терапией.

Инъекционный курс лечения должен быть максимально короткий. Пациента следует перевести на пероральный или ректальный путь введения в кратчайшие сроки.

#### **• Дети в возрасте от 1 года до 18 лет:**

- Для профилактики отсроченной (не острой) тошноты и рвоты, обусловленной химиотерапией, в качестве препарата второй линии. Максимальный курс лечения – 5 суток.
- Для лечения установленной послеоперационной тошноты и рвоты, в качестве препарата второй линии. Максимальный курс лечения – 48 часов.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к метоклопрамиду и компонентам препарата;
- желудочно-кишечное кровотечение, механическая кишечная непроходимость или перфорация стенки желудка и кишечника, состояния, при которых стимуляция перистальтики желудочно-кишечного тракта представляет риск, например, не следует использовать в течение первых трёх-четырёх дней после операций, таких как пилоропластика или анастомоз кишечника, так как энергичные сокращения мышц будут препятствовать заживлению;
- подтверждённая или подозреваемая феохромоцитома в связи с риском развития тяжёлой артериальной гипертензии;
- поздняя дискинезия, которая развилась после лечения нейролептиками или метоклопрамидом в анамнезе;
- эпилепсия (увеличение частоты и тяжести припадков);
- болезнь Паркинсона;
- одновременное применение с леводопой и агонистами дофаминовых рецепторов;
- метгемоглобинемия вследствие приема метоклопрамида или дефицита никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) цитохрома-b5 в анамнезе;
- пролактинома или пролактинзависимая опухоль;
- детский возраст до 1 года;
- период грудного вскармливания.

#### *С осторожностью*

При применении у пожилых пациентов; у пациентов с нарушением сердечной проводимости (включая удлинение интервала QT), нарушением водно-электролитного баланса, брадикардией, принимающих другие препараты, удлиняющие интервал QT. артериальной гипертензией; у пациентов с сопутствующими неврологическими заболеваниями; у пациентов, принимающих препараты, воздействующие на центральную нервную систему, депрессией (в анамнезе); при почечной недостаточности средней и тяжёлой степени тяжести (КК 15-60 мл/мин); при печёночной недостаточности тяжёлой степени тяжести; при беременности.

В связи с содержанием сульфата натрия в инъекционном растворе, метоклопрамид нельзя назначать больным бронхиальной астмой с повышенной чувствительностью к сульфатам.

#### *Информация о вспомогательных веществах.*

В связи с содержанием сульфата натрия в инъекционном растворе Метоклопрамида нельзя назначать больным бронхиальной астмой с повышенной чувствительностью к сульфатам.

## Способ применения и дозы

**Максимальная продолжительность применения лекарственного средства – не более 5 дней!**

Применяют внутримышечно или внутривенно (в виде медленной инъекции, кратковременной или длительной инфузии). В качестве растворителя применяют 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор глюкозы.

Для внутривенного струйного введения разовую дозу лекарственного средства разводят в 10 мл растворителя, вводят в течение не менее чем 3 минут.

Для введения в виде кратковременной инфузии разовую дозу лекарственного средства разводят в 50 мл раствора, вводят в течение 15 минут.

Для детей и взрослых максимальная суточная доза установлена на уровне 0,5 мг/кг массы тела; у взрослых (при любом пути применения) – 10 мг до 3 раз в день. Для детей рекомендуемая доза составляет 0,1 – 0,15 мг/кг массы тела до 3 раз в день.

*Режим дозирования по всем показаниям у детей:*

Возраст (в годах)	Вес (кг)	Доза (мг)	Частота
1 – 3	10 - 14	1	до 3 раз в день
3 - 5	15 - 19	2	до 3 раз в день
5 - 9	20 - 29	2,5	до 3 раз в день
9 - 18	30 - 60	5	до 3 раз в день
15 - 18	Более 60	10	до 3 раз в день

Максимальная продолжительность терапии составляет 5 дней.

При повторной рвоте минимальный интервал между введениями метоклопрамида не должен быть менее 6 часов.

*При пониженной функции почек лекарственное средство назначают:*

- при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин – в дозах, уменьшенных на 75 %;
- при клиренсе креатинина от 15 до 60 мл/мин – в дозах, уменьшенных на 50%.

При тяжелой почечной недостаточности доза метоклопрамида должна быть уменьшена на 50%.

Пожилым пациентам дозирование осуществляют с учетом изменения функции печени и почек, как это указано выше.

Учитывая очень редкие сообщения о развитии серьезных сердечно-сосудистых побочных реакций, связанных с применением метоклопрамида, особенно при внутривенном введении, необходима особая осторожность при применении метоклопрамида у пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у пожилых пациентов с нарушениями сердечной проводимости, электролитного баланса, брадикардией или применяющих другие лекарственные средства, удлиняющие интервал Q - T.

### Побочное действие

В целом частота неблагоприятных реакций коррелирует с дозой и длительностью приема метоклопрамида. В большинстве случаев полученные данные не позволяют оценить частоту возникновения побочных реакций.

*Со стороны пищеварительной системы:* в начале лечения возможны запор, диарея; редко - сухость во рту.

*Со стороны центральной нервной системы:* в начале лечения возможны чувство усталости, сонливость, головокружение, головная боль, депрессия, акатизия; не часто – дистония, нарушения сознания; редко – судороги (особенно у больных с эпилепсией); частота неизвестна – поздняя дискинезия, которая может быть постоянной, во время или после длительного лечения (особенно у пожилых пациентов), нейролептический злокачественный синдром. При длительном применении, чаще у пациентов пожилого возраста, возможны явления паркинсонизма, дискинезии.

*Психические нарушения:* редко – галлюцинации.

*Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:* в начале лечения возможен агранулоцитоз, частота неизвестна – метгемоглобинемия, которая может быть связана с дефицитом НАДФ-цитохрома b5-редуктазы, особенно у новорожденных; сульфгемоглобинемия, обусловленная серосодержащими веществами в составе лекарственного средства (в основном, при сопутствующем применении высоких доз лекарственных средств, содержащих серу).

*Со стороны сердца: редко* – брадикардия; *часто* – остановка сердца (происходит после инъекции, и может быть следствием брадикардии); атриовентрикулярная блокада синусового узла (особенно при внутривенном введении); удлинение интервала QT; аритмия по типу *torsade de pointes*.

*Со стороны сосудов: часто* – гипотензия, особенно при внутривенном введении; *частота неизвестна* – шок. Обморок после инъекции, острая артериальная гипертензия у больных с феохромоцитомой.

*Со стороны эндокринной системы: редко*, при длительном применении в высоких дозах - гиперпролактинемия и связанные с ней аменорея, галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла.

*Общие расстройства: часто* – астения.

*Со стороны иммунной системы: редко* – реакции гиперчувствительности; *частота неизвестна* – анафилактические реакции (включая анафилактический шок, особенно при внутривенном введении).

*Аллергические реакции: редко* – кожная сыпь.

*Следующие реакции возникают наиболее часто*, если используются высокие дозы метоклопрамида: экстрапирамидные симптомы: острая дистония и дискинезия, синдром паркинсонизма, акатизия (даже после введения одной дозы лекарственного средства, особенно у детей и молодых лиц); сонливость, нарушение сознания, галлюцинации.

Поздняя дискинезия, которая может быть необратимой и обычно развивается после отмены лекарственного средства, может возникать при длительной терапии метоклопрамидом, в основном у пациентов пожилого возраста (особенно женщин), у пациентов с сахарным диабетом. Проявляется непроизвольными движениями языка, лица, рта, челюсти, иногда непроизвольными движениями туловища и/или конечностей.

Очень редко проявляется *нейролептический злокачественный синдром*, включающий гиперпирексию, измененное сознание, мышечную ригидность, расстройство функций вегетативной нервной системы и повышенный уровень КФК в сыворотке крови. Этот синдром является потенциально летальным, при его возникновении следует немедленно прекратить прием метоклопрамида и срочно начать лечение (дантролен, бромкриптин).

Из-за содержания в инъекционном растворе Метоклопрамида натрия сульфита могут наблюдаться отдельные случаи *реакций гиперчувствительности*, особенно у больных бронхиальной астмой, в виде тошноты, рвоты, свистящего дыхания, острого приступа астмы, нарушение сознания либо шока. Эти реакции могут быть проявлением индивидуальной непереносимости натрия сульфита.

За счет транзиторного повышения альдостерона при терапии метоклопрамидом возможна задержка жидкости в тканях и развитие отеков.

*Нарушения в месте введения.*

Очень редко поступали сообщения о воспалительных процессах в месте инъекций, в том числе флебите.

У детей, подростков, пациентов до 30 лет и пациентов с нарушениями функции почек (почечная недостаточность) из-за замедления выведения метоклопрамида особенно необходимо наблюдать за развитием побочных явлений, а при их возникновении прием лекарственного средства сразу же прекращают.

### **Передозировка**

*Симптомы:* могут возникнуть экстрапирамидные расстройства, сонливость, снижение уровня сознания, замешательство, галлюцинация и остановка сердечно-дыхательной системы. Возможно развитие метгемоглобинемии, особенно у детей.

*Лечение:* Отмена лекарственного средства, симптоматическая терапия. В случае применения больших доз метоклопрамида его необходимо удалить из желудочно-кишечного тракта путем промывания желудка. Для медикаментозного лечения передозировки применяют кофеин, антихолинэргические, противопаркинсонические средства, бензодиазепины. Экстрапирамидные расстройства устраняют медленным введением биперидена. За жизненно важными функциями организма наблюдают до полного исчезновения симптомов отравления. При развитии метгемоглобинемии возможно применение метиленового синего (следует помнить, что метиленовый синий может привести к гемолитической анемии, которая может быть фатальной у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Гемодиализ, перитонеальный диализ неэффективны.

## Меры предосторожности

В период лечения метоклопрамидом нельзя употреблять алкоголь и спиртосодержащие лекарственные средства.

Неэффективен при рвоте вестибулярного генеза.

С осторожностью следует применять при бронхиальной астме, артериальной гипертензии, печеночной или почечной недостаточности, в пожилом возрасте, раннем детском возрасте (повышенный риск возникновения дискинетического синдрома).

*Неврологические расстройства.* Экстрапирамидные нарушения чаще возникают у детей и пациентов в возрасте до 30 лет или при назначении лекарственного средства в высоких дозах: спазм мускулатуры, тризм, ритмическая протрузия языка, бульбарный тип речи, спазм экстраокулярных мышц, включая окулогирный криз, неестественные положения головы и плеч, опистотонус, мышечный гипертонус. Как правило, они возникают в начале терапии, даже при однократном введении в течение 24-48 часов от начала лечения метоклопрамидом и исчезают в течение 24 часов после отмены препарата. Эти расстройства полностью обратимы и, в случае их возникновения, необходимо незамедлительно прекратить введение метоклопрамида. В тяжелых случаях для уменьшения экстрапирамидных нарушений может потребоваться введение бензодиазепинов (у детей) или антихолинергических противопаркинсонических средств (у взрослых).

Метоклопрамид может усиливать проявление паркинсонизма.

Для снижения риска передозировки временной интервал между инъекциями не должен быть менее 6 ч.

Длительное лечение метоклопрамидом может привести к развитию необратимой традиционной дискинезии. В целях профилактики этого осложнения продолжительность лечения не должна превышать 3 месяца. При появлении первых симптомов традиционной дискинезии введение метоклопрамида должно быть немедленно прекращено. При введении в сочетании с нейролептиками (крайне редко – в виде монотерапии) метоклопрамид может провоцировать развитие злокачественного нейролептического синдрома. В этом случае введение метоклопрамида тоже следует немедленно прекратить и начать его лечение.

*Метгемоглобинемия.* Несмотря на то, что сообщений о провоцировании метоклопрамидом эпизодов метгемоглобинемии не поступало, в случае ее развития (особенно у лиц с дефицитом НАДФ-цитохром-b5) его прием должен быть прекращен и начато введение метиленового синего.

*Сердечно-сосудистая патология.* Известны единичные случаи возникновения после внутривенного введения метоклопрамида сердечно-сосудистой недостаточности, тяжелой брадикардии (вплоть до остановки сердца), удлинение интервала QT. Это следует принимать во внимание при внутривенном введении метоклопрамида, особенно пациентам с факторами риска (у лиц с удлинением интервала QT, некомпенсированным электролитным дисбалансом, брадикардией и приемом сопутствующих средств, влияющих на реполяризацию). Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений метоклопрамид следует вводить не менее чем в течение 3 мин.

Лекарственное средство содержит в качестве вспомогательных веществ сульфит натрия, который в редких случаях может провоцировать возникновение тяжелых аллергических реакций, бронхоспазм.

Раствор содержит незначительное количество (менее 1 ммоль в дозе) ионов натрия, что следует учитывать при введении его детям младшего возраста.

*Особенности применения в педиатрической и гериатрической практике.*

Детям в возрасте до 1 года метоклопрамид противопоказан, поскольку у детей фармакодинамика метоклопрамида после перорального и внутривенного введения изменчива и четкая связь концентрация – эффект не установлена.

У подростков и молодых людей (15-19 лет), а также пожилых лиц повышен риск возникновения экстрапирамидных реакций при лечении метоклопрамидом.

С осторожностью применяют метоклопрамид пациентам: с депрессией в анамнезе (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск): симптомы депрессии при приеме препарата могут варьировать от легкой до тяжелой формы с суицидальными мыслями и могут возникать даже у пациентов без предшествующей истории депрессии.

Если тошнота, рвота продолжают на фоне терапии метоклопрамидом, необходимо исключить возможность церебральных расстройств.

## Применение в период беременности или кормления грудью

Противопоказан к применению при беременности. Имеются данные, что применение метоклопрамида во время беременности не вызывает врожденных нарушений или фетотоксических изменений. Однако его применение может быть оправдано только в крайнем случае, поскольку не исключено развитие экстрапирамидного синдрома у ребенка после рождения. Следует воздерживаться от применения метоклопрамида в последние недели беременности. Проводить неонатальный мониторинг в случае его назначения в период беременности.

При применении в период лактации (грудного вскармливания) следует учитывать, что метоклопрамид проникает в грудное молоко. Несмотря на то, что уровень метоклопрамида в молоке невысок, его влияние на ребенка в этом случае нельзя исключить, поэтому при необходимости применения препарата необходимо прекратить кормление грудью.

### Дети.

Метоклопрамид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, нельзя назначать новорожденным и детям в возрасте до 1 года.

Метоклопрамид применяют детям в возрасте от 1 до 14 лет только по жизненным показаниям в случае подтвержденного диагноза.

### Влияние на способность к вождению и управлению механизмами

В период лечения следует воздержаться от управления автотранспортом и выполнения работы, требующей повышенного внимания и скорости психомоторных реакций в связи с риском развития сонливости, головокружения, дистонии и дискинезии, а также нарушения зрительных реакций.

### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации. Лекарственное средство не назначают одновременно с препаратами леводопы или стимуляторами дофаминовых рецепторов (антагонизм с метоклопрамидом).

Комбинации, которых следует избегать. Алкоголь усиливает седативный эффект метоклопрамида.

Комбинации, которые следует учитывать при назначении метоклопрамида. Вследствие прокинетического действия метоклопрамида всасывание некоторых лекарственных средств может быть изменено.

*Антихолинергические средства и морфин* усиливают угнетающее действие метоклопрамида на моторику желудочно-кишечного тракта.

*Средства, угнетающие ЦНС* (морфин и его производные, транквилизаторы, седативные средства, антигистаминные средства, антидепрессанты, барбитураты и клонидин) взаимно усиливают эффект при применении с метоклопрамидом.

*Нейролептики* повышают риск возникновения экстрапирамидных нарушений. Прием метоклопрамида совместно с антидепрессантами из группы блокаторов обратного захвата серотонина повышает риск возникновения серотонинового синдрома.

*Серотонинергические препараты.*

Использование метоклопрамида с серотонинергическими препаратами, такими как СИОЗС, может увеличить риск синдрома серотонина.

*Дигоксин.*

Метоклопрамид снижает биодоступность дигоксина, при этом требуется мониторинг концентрации дигоксина в плазме. Может снижать эффективность терапии H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов за счет уменьшения их абсорбции.

Метоклопрамид *усиливает всасывание* ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, диазепама, этанола, лития, леводопы, тетрациклина, ампициллина, циклоспорина (максимальную концентрацию на 46%, воздействие на 22%, что требует проведение мониторинга концентрации циклоспорина); *уменьшает всасывание* циметидина.

При введении на фоне применения *мивакурония и суксаметония* может увеличивать продолжительность миорелаксации (за счет блокады холинэстеразы). Действие метоклопрамида могут ослабить *ингибиторы холинэстеразы*.

Сильные ингибиторы CYP2D6 (*флуоксетин и пароксетин*) могут усиливать действие метоклопрамида (хотя клиническое значение этого еще не ясно).

В связи с содержанием в инъекционном растворе сульфита натрия, одновременное введение *тиамина (витамина В1)* с метоклопрамидом, может приводить к быстрому расщеплению витамина В1 в организме. Метоклопрамид может снизить в плазме крови концентрацию *атоваквона*.

Раствор метоклопрамида фармацевтически (физически и химически) совместим (до 48 часов) с растворами циметидина, маннита, калия ацетата и калия фосфата; физически совместим (до 48 часов) с раствором аскорбиновой кислоты, бензтропина мезилата, цитарабина, дексаметазона натрия фосфата, дифенгидрамина, доксорубина, гепарина натрия, гидрокортизона натрия фосфата, лидокаина гидрохлорида, растворами поливитаминов (при условии хранения в холодильнике), растворами витаминов группы В с аскорбиновой кислотой.

Растворы метоклопрамида физически совместимы до 24 ч (не использовать, если наблюдается преципитация) с клиндамицином фосфатом, циклофосфамидом, инсулином. Условно совместим (использовать в течение одного часа после смешивания или можно вливать непосредственно в ту же венозную линию) с ампициллином натрия, цисплатином, эритромицином лактобинатом, метотрексатом натрия, бензилпенициллином калия, тетрациклином гидрохлоридом.

**Несовместим** (не смешивать) с цефалотинем натрия, хлорамфениколом натрия, бикарбонатом натрия.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

#### **Срок годности**

2 года. Хранить в недоступном для детей месте. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

#### **Упаковка**

По 2 мл в ампулах из бесцветного стекла. По 5 ампул во вкладыш из пленки поливинилхлоридной. По 2 вкладыша вместе с инструкцией по применению в пачке из картона коробчатого (при необходимости с ножом для вскрытия ампул).

#### **Информация о производителе**

СОАО «Ферейн», Республика Беларусь, 220014, г. Минск, пер. С.Ковалевской, 52А, тел./факс: +375 17 394-92-18, e mail: office@ferane.by