


ОДОБРЕНО
Фармакологическим комитетом
Департамента лекарственного
обеспечения и медицинской техники
Председатель Фармакологического
комитета д.м.н., профессор
Зурдинов А.З. 

«26» сентября 20 15 г.

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
Департамента лекарственного
обеспечения и медицинской техники
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Курманов Р.А. 

«26» сентября 20 15 г.



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
(информация для специалистов)

МЕТОКЛОПРАМИД
Metoclopramide hydrochloride

Регистрационный номер: _____

Торговое наименование
Метоклопрамид

Международное непатентованное название
Metoclopramide hydrochloride

Лекарственная форма
Раствор для инъекций

Состав:
1 ампула (2 мл раствора) содержит:
активное вещество - метоклопрамида гидрохлорид 10 мг
вспомогательные вещества - пиросульфит натрия, хлорид натрия, вода для инъекций.

Описание
Прозрачный раствор, без запаха.

Фармакотерапевтическая группа
Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта.
Код АТХ: А03FA01

Фармакологическое действие
Фармакодинамика

Метоклопрамид является антагонистом дофаминовых рецепторов. Проявляет также антагонистическое действие в отношении 5-НТ₃ рецепторов и слабое возбуждающее действие на ганглии. Блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы и способствует высвобождению ацетилхолина из холинергических мотонейронов в стенке кишечника. Благодаря этому, метоклопрамид повышает высвобождение из нейронов ацетилхолина, который индуцирует спазм путем возбуждения мускариновых М₂ рецепторов в клетках гладких мышц пищеварительного тракта. Повышая физиологическую проводимость в холинергических нейронах, метоклопрамид

координированно усиливает пропульсивную активность. Препарат повышает тонус гладких мышц, пропульсивную перистальтику и ускоряет опорожнение желудка. Кроме того, улучшается гастродуоденальная координация между функцией привратника и моторикой проксимального отдела двенадцатиперстной кишки. Препарат стимулирует также моторику верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Не влияет на секрецию желудочного сока, желчи и панкреатических ферментов. Повышает статический тонус нижнего эзофагеального сфинктера. Почти не влияет на моторику ободочной кишки и желчного пузыря.

Метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывая на ЦНС действие, типичное для блокатора дофаминовых рецепторов. Оказывает седативное и противорвотное действие, устраняет тошноту.

Фармакокинетика

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

Фармакологическое действие сохраняется на протяжении 1-2 часов после приема.

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 препарата в тканях.

Метоклопрамид проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Концентрация лекарственного препарата в грудном молоке через 2 часа после приема выше, чем в плазме. Метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метоклопрамид биотрансформируется только в незначительной степени.

Связывается с серной и глюкуроновой кислотой.

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. Лекарственный продукт в основном выводится с мочой, в основном в неизменном виде.

Клиренс метоклопрамида снижается на 70% у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, тогда как период полувыведения из плазмы увеличивается (примерно 10 часов при клиренсе креатинина 10-50 мл/мин и 15 часов при клиренсе креатинина <10 мл/мин).

У пациентов с циррозом печени наблюдалось накопление метоклопрамида, ассоциированное со снижением плазменного клиренса на 50%.

Показания к применению

Взрослые пациенты

Метоклопрамид раствор для инъекций показан для применения у взрослых пациентов по следующим показаниям:

- Профилактика тошноты и рвоты в послеоперационном периоде (ПОТР)
- Симптоматическое лечение тошноты и рвоты, в том числе тошноты и рвоты, вызванных острой мигренью
- Профилактика тошноты и рвоты, вызванных лучевой терапией.

Применение у детей

Метоклопрамид раствор для инъекций показан для применения у детей (в возрасте от 1 до 18 лет) по следующим показаниям:

- Профилактика отсроченной тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией – в качестве варианта терапии второй линии

- Лечение установленной тошноты и рвоты в послеоперационном периоде – в качестве варианта терапии второй линии.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ.
- Желудочно-кишечное кровотечение, механическая обструкция или перфорация ЖКТ (стимуляция моторики желудочно-кишечного тракта может создавать риск)
- Подтвержденная или подозреваемая феохромоцитома, в связи с риском тяжелых эпизодов гипертензии
- Поздняя дискинезия, вызванная нейролептиками или метоклопрамидом
- Эпилепсия (увеличение частоты и интенсивности приступов)
- Болезнь Паркинсона
- Комбинация с леводопой или агонистами дофаминергических рецепторов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
- Метгемоглобинемия при применении метоклопрамида или дефицит NADH-зависимой цитохром b5 редуктазы
- Применение у детей младше 1 года в связи с повышенным риском развития экстрапирамидных расстройств (см. раздел «Особые указания»).

Способ применения и дозы

Раствор можно вводить внутривенно или внутримышечно.

Внутривенные дозы следует вводить внутривенно болюсно медленно (в течение минимум 3 минут).

Все показания (взрослые пациенты)

Для профилактики ПОТР рекомендуется введение однократной дозы 10 мг.

Для симптоматического лечения тошноты и рвоты, в том числе тошноты и рвоты, вызванных острой мигренью, а также для профилактики тошноты и рвоты, вызванных лучевой терапией: рекомендуемая однократная доза составляет 10 мг с повторным введением до трех раз в сутки.

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 30 мг или 0,5 мг/кг массы тела.

Продолжительность инъекционного введения должно быть максимально кратковременной; следует как можно быстрее перейти на пероральный прием или ректальное введение.

Все показания (дети в возрасте от 1 до 18 лет)

Рекомендуемая доза составляет от 0,1 до 0,15 мг/кг массы тела внутривенно с повторным введением до трех раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 0,5 мг/кг массы тела.

Таблица с указанием доз

Возраст	Масса тела	Доза	Частота введения
1-3 года	10-14 кг	1 мг	До 3 раз в сутки
3-5 лет	15-19 кг	2 мг	До 3 раз в сутки
5-9 лет	20-29 кг	2,5 мг	До 3 раз в сутки
9-18 лет	30-60 кг	5 мг	До 3 раз в сутки
15-18 лет	Более 60 кг	10 мг	До 3 раз в сутки

Максимальная продолжительность лечения при установленной тошноте и рвоте в послеоперационном периоде составляет 48 часов.

Максимальная продолжительность применения для профилактики отсроченной тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, составляет 5 дней.

Способ применения:

Следует соблюдать минимальный 6-часовой интервал между двумя введениями, даже в случае рвоты, или если доза не была абсорбирована (см. раздел «Особые указания»).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты:

У пожилых пациентов следует рассмотреть снижение дозы с учетом функции почек и печени и общей слабости.

Нарушение функции почек:

У пациентов с терминальной стадией болезни почек (клиренс креатинина ≤ 15 мл/мин) суточная доза должна быть снижена на 75%.

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-60 мл/мин) доза должна быть снижена на 50% (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени:

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени доза должна быть снижена на 50% (см. раздел «Фармакокинетика»).

Применение у детей:

Метоклопрамид противопоказан для применения у детей в возрасте до 1 года (см. раздел «Противопоказания»).

Побочные действия

Частота побочных действий определяется с использованием следующих категорий: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: нейтропения, лейкопения и агранулоцитоза без определенной связи с применением метоклопрамида

Неизвестно: метгемоглобинемия, которая может быть связана с дефицитом NADH-зависимой цитохром b5 редуктазы, особенно у новорожденных (смотри «Особые указания»); сульфгемоглобинемия, в основном при сопутствующем применении высоких доз серосодержащих лекарственных средств.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность

Неизвестно: анафилактическая реакция (в том числе анафилактический шок, в частности, при применении лекарственной формы для внутривенного введения).

*Нарушения со стороны эндокринной системы**

Нечасто: аменорея, гиперпролактинемия

Редко: галакторея

Неизвестно: гинекомастия.

* Эндокринные нарушения во время длительного лечения, связанные с гиперпролактинемией (аменорея, галакторея, гинекомастия).

Нарушения обмена веществ и питания

Неизвестно: порфирия.

Нарушения психики

Часто: депрессия

Нечасто: галлюцинации

Редко: состояние спутанности сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: сонливость

Часто: экстрапирамидные расстройства, особенно у детей и молодых взрослых и/или при превышении рекомендуемой дозы, даже после введения одной дозы препарата (смотри «Особые указания»), паркинсонизм, акатизия, беспокойство, усталость и изнурение

Нечасто: дистония, дискинезия, угнетение сознания

Редко: судороги (особенно у пациентов с эпилепсией), головные боли и головокружение

Неизвестно: поздняя дискинезия, которая может быть устойчивой, во время или после длительного лечения, особенно у пациентов пожилого возраста (смотри «Особые указания»); злокачественный нейролептический синдром (смотри «Особые указания»).

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: нарушения зрения.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: брадикардия, особенно при применении лекарственной формы для внутривенного введения

Неизвестно: остановка сердца, возникающая вскоре после введения инъекций, которой может предшествовать брадикардия (смотри «Особые указания»); атриовентрикулярная блокада, остановка синусового узла (особенно при применении лекарственной формы для внутривенного введения), удлинение интервала QT на электрокардиограмме, пируэтная тахикардия, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: гипотензия (в частности, при применении лекарственной формы для внутривенного введения)

Неизвестно: шок, обморок после введения метоклопрамида путем инъекции, у пациентов с феохромоцитомой может возникать острая гипертензия (смотри «Противопоказания»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея

Неизвестно: тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: токсическое влияние метоклопрамида на печень. Такое действие возможно во время параллельного применения метоклопрамида с другими лекарственными препаратами с гепатотоксическим эффектом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Очень редко: сыпь или крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Неизвестно: недержание мочи или частые мочеиспускания.

Общие расстройства и нарушения в месте введения
Часто: астения.

Следующие реакции, иногда ассоциированные, чаще возникают при применении препарата в больших дозах:

- Экстрапирамидные симптомы: острая дистония и дискинезия, паркинсонический синдром, акатизия, даже после введения одной дозы препарата, особенно у детей и молодых взрослых (смотри «Особые указания»).
- Сонливость, угнетение сознания, спутанность сознания, галлюцинации.

Передозировка

Могут возникать экстрапирамидные расстройства, сонливость, угнетение сознания, спутанность сознания, галлюцинации и остановка дыхания и сердечной деятельности. В случае появления экстрапирамидных симптомов, связанных или не связанных с передозировкой, требуется только симптоматическое лечение (бензодиазепины у детей и/или антихолинергические антипаркинсонические препараты у взрослых). Симптоматическое лечение и постоянный мониторинг сердечно-сосудистой и дыхательной функций должны проводиться в соответствии с клиническим состоянием.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

Леводопа или агонисты дофаминергических рецепторов и метоклопрамид обладают взаимным антагонизмом (см. раздел «Противопоказания»).

Комбинации, применения которые следует избегать

Алкоголь потенцирует седативные эффекты метоклопрамида.

Комбинации, которые следует учитывать

В связи с прокинетическим эффектом метоклопрамида абсорбция некоторых лекарственных препаратов может изменяться.

Антихолинергические препараты и производные морфина: Антихолинергические препараты и производные морфина могут вступать в антагонизм с метоклопрамидом при воздействии на моторику желудочно-кишечного тракта.

Препараты, угнетающие функцию центральной нервной системы (производные морфина, транквилизаторы, антигистаминные (H₁) препараты с седативным эффектом, антидепрессанты с седативным эффектом, барбитураты, клофелин и подобные препараты): При применении препаратов, угнетающих функцию центральной нервной системы, и метоклопрамида, седативный эффект усиливается.

Нейролептики: При применении метоклопрамида и других нейролептиков может увеличиваться частота экстрапирамидных расстройств.

Серотонинергические лекарственные препараты: Применение метоклопрамида с серотонинергическими препаратами, такими как СИОЗС, может повышать риск серотонинового синдрома.

Дигоксин: Метоклопрамид может уменьшать биодоступность дигоксина. Требуется тщательный мониторинг содержания дигоксина в плазме.

Циклоспорин: Метоклопрамид повышает биодоступность циклоспорина (C_{\max} на 46% и экспозиция на 22%). Требуется тщательный мониторинг содержания циклоспорина в плазме. Клиническое значение этого явления остается неясным.

Мивакурий и суксаметоний: При введении метоклопрамида может увеличиваться продолжительность нейро-мышечной блокады (за счет ингибирования холинэстеразы в плазме).

Сильные ингибиторы CYP2D6: Уровни экспозиции метоклопрамида увеличиваются при совместном введении с сильными ингибиторами CYP2D6, такими как флуоксетин и пароксетин. Хотя клиническое значение является неопределенным, за пациентами следует проводить наблюдение на предмет нежелательных реакций.

Ингибиторы MAO: У пациентов с гипертензией, леченных ингибиторами MAO (ингибиторами моноаминоксидазы), метоклопрамид потенцирует действие ингибиторов MAO.

Фармацевтические несовместимости

Препарат не следует смешивать с растворами натриевой соли цефалотина, натриевой соли хлорамфеникола и карбоната натрия.

Особые указания

Неврологические расстройства

Могут возникать экстрапирамидные расстройства, особенно у детей и молодых взрослых и/или при применении больших доз. Эти реакции обычно возникают в начале лечения и могут возникать после однократного приема. В случае возникновения экстрапирамидных симптомов лечение метоклопрамидом следует немедленно прекратить. Эти эффекты, как правило, полностью обратимы после прекращения лечения, однако может потребоваться симптоматическое лечение (бензодиазепины у детей и/или антихолинергические антипаркинсонические препараты у взрослых).

Следует соблюдать минимальный 6-часовой интервал (как указано в разделе «Способ применения и дозы») между каждым введением метоклопрамида с целью избежания передозировки, даже в случае рвоты, и если доза не была абсорбирована.

Длительное лечение метоклопрамидом может привести к поздней дискинезии, потенциально необратимой, особенно в пожилом возрасте. Длительность лечения не должна превышать 3 месяцев в связи с риском поздней дискинезии (см. раздел «Побочные действия»). При появлении клинических признаков поздней дискинезии лечение должно быть прекращено.

При совместном применении метоклопрамида с нейролептиками, а также при монотерапии метоклопрамидом наблюдались случаи злокачественного нейролептического синдрома (см. раздел «Побочные действия»). При появлении признаков злокачественного нейролептического синдрома лечение метоклопрамидом следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с имеющимися неврологическими заболеваниями и у пациентов, которые получают другие препараты центрального действия (см. раздел «Противопоказания»).

При применении метоклопрамида симптомы болезни Паркинсона также могут

усиливаться.

Метгемоглобинемия

Наблюдалась метгемоглобинемия, которая может быть связана с дефицитом NADH-зависимой цитохром b5 редуктазы. В таких случаях лечение метоклопрамидом должно быть немедленно и окончательно прекращено, и следует провести соответствующие мероприятия (например, лечение метиленовым синим).

Нарушения со стороны сердца

Отмечены сообщения о серьезных сердечно-сосудистых нежелательных эффектах, включая случаи сосудистого коллапса, выраженной брадикардии, остановки сердца и удлинения интервала QT после введения метоклопрамида путем инъекции, в частности, при внутривенном введении (см. раздел «Побочные действия»).

Следует с осторожностью применять метоклопрамид, особенно внутривенным путем, у пожилых пациентов, пациентов с нарушениями сердечной проводимости (включая удлинение интервала QT), пациентов с некорректированным дисбалансом электролитов, брадикардией и у пациентов, принимающих другие препараты, которые удлиняют интервал QT.

Внутривенные инъекции вводятся болюсно медленно (в течение минимум 3 минут) с целью уменьшения риска нежелательных эффектов (например, гипотензия, акатизия).

Пациенты с нарушением функции почек и печени

При применении препарата у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов с тяжелым нарушением функции печени рекомендуется снижение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Гипокалиемия

У пациентов с нарушениями функции почек во время лечения метоклопрамидом может наблюдаться гипокалиемия, поскольку препарат увеличивает концентрацию альдостерона в плазме и снижает выведение натрия.

Депрессия

У пациентов с депрессией в анамнезе, особенно средней тяжести или тяжелой степени, сопровождающейся суицидальными тенденциями, во время лечения метоклопрамидом может наступить рецидив болезни. Перед началом лечения необходимо взвесить соотношение потенциальной пользы от лечения к возможному риску.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Метоклопрамид вызывает транзиторное повышение уровня альдостерона в плазме. Это может привести к задержке жидкости в организме, особенно у пациентов с циррозом печени или застойной сердечной недостаточностью.

В исследованиях *in vitro* показано, что около 1/3 новообразований молочной железы зависят от содержания пролактина. Метоклопрамид повышает уровень пролактина, поэтому лекарственный препарат противопоказан пациентам с пролактинзависимыми опухолями грудной железы.

Беременность

Метоклопрамид может применяться во время беременности при наличии клинической необходимости. Учитывая фармакологические свойства препарата (как и для

нейролептиков), при применении метоклопрамида на поздних сроках беременности нельзя исключить экстрапирамидные симптомы у новорожденных. Метоклопрамид не следует применять на поздних сроках беременности. При применении метоклопрамида следует проводить наблюдение за новорожденными.

Кормление грудью

Метоклопрамид выделяется с грудным молоком в низких концентрациях. Нельзя исключить возникновение нежелательных реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Поэтому метоклопрамид не рекомендуется применять во время кормления грудью. Следует рассмотреть прекращение лечения метоклопрамидом у кормящих грудью женщин.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами Метоклопрамид может вызвать сонливость, головокружение, дискинезию и дистонию, которые могут влиять на зрение, а также на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами.

Вспомогательные вещества

Натрия пиросульфит в редких случаях может вызывать серьезные реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Препарат содержит натрий в количестве менее 1 ммоль (23 мг) в одной дозе, т.е. фактически является «не содержащим натрий препаратом».

Форма выпуска

Ампулы бесцветного стекла емкостью 2 мл по 5 штук в литографированной картонной пачке с листком-вкладышем.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Срок годности

3 года

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша