

**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.

**Фармакотерапевтична група.** Стимулятори перистальтики (пропульсанти). Код АТС А03F А01.

**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 аналгетиками для покращення їх всмоктування).

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

**Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до метоклопраміду або до будь-якої іншої складової препарату;
- 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 чи допамінергічними агоністами;
- встановлена метгемоглобінемія при застосуванні метоклопраміду або при дефіциті НАДН-цитохром-*b5*-редуктази в анамнезі;
- пролактинзалежні пухлини;
- підвищена судомна готовність (екстрапірамідні рухові розлади).

**Спосіб застосування та дози.**

Приймати внутрішньо перед їдою, 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  $\leq 15$  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 половину дозу метоклопраміду.

### **Побічні реакції.**

*З боку системи 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 препаратів, що вивільняють сірку.

*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 QT-інтервалу, шлуночкова тахікардія типу «пірует», артеріальна гіпотензія, шок, синкопе при внутрішньовенному введенні, гостра артеріальна гіпертензія у пацієнтів з феохромоцитомою.

*З боку ендокринної системи\*:* аменорея, гіперпролактинемія, галакторея, гінекомастія, порушення менструального циклу.

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

*З боку імунної системи:* гіперчутливість, анафілактичні реакції (включаючи анафілактичний шок) переважно при внутрішньовенному введенні.

*З боку нервової системи:* дискінетичний синдром, головним чином, у дітей (мимовільні спазматичні рухи, зокрема в області 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, 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), злюкисний нейролептичний синдром (характерні симптоми: жар, ригідність м'язів, втрата свідомості, коливання артеріального тиску, судоми переважно у пацієнтів із епілепсією).

*З боку шкіри:* висипання, кропив'янка, гіперемія та свербіж шкіри, ангіоневротичний набряк.

*Психічні розлади:* депресія, галюцинації, сплутаність свідомості, тривожність, неспокій.

*Лабораторні дослідження:* підвищення рівня ензимів печінки.

*Загальні розлади:* астенія, підвищена втомлюваність.

У підлітків та хворих із тяжкими порушеннями функції нирок (ниркова недостатність), внаслідок якої послаблюється виведення метоклопраміду, слід особливо уважно слідкувати за розвитком побічних реакцій. У разі їх виникнення застосування лікарського засобу одразу ж припинити.

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

Повідомлялося про розвиток тяжких серцево-судинних реакцій, зумовлених внутрішньовенним введенням метоклопраміду (аритмія, наприклад, у вигляді суправентрикулярної екстрасистолії, вентрикулярної екстрасистолії, тахікардії, починаючи з брадикардії до зупинки серця).

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 препарату 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.

### ***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 або не пов'язаних з передозуванням, проводиться лише симптоматичне лікування (бензодіазепіни – дітям і/або антихолінергічні протипаркінсонічні лікарські засоби – дорослим).

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

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність.* Велика кількість даних, отриманих від вагітних жінок (понад 1000 результатів застосування препарату), вказує на відсутність будь-якої токсичності, що призводить до мальформацій, або фетотоксичності. Метоклопрамід можна застосовувати під час 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.

### ***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.

### ***Особливості застосування.***

Препарат 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.

#### **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 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 препарату 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, прийом метиленового синього).

#### 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 у формі ін'єкцій, особливо після внутрішньовенного введення.

Особливої уваги потребує застосовування метоклопраміду, коли препарат вводять внутрішньовенно, пацієнтам літнього віку, пацієнтам із порушенням серцевої провідності (включаючи подовження інтервалу QT), пацієнтам із порушенням балансу електролітів, брадикардією, а також пацієнтам, які приймають препарати, 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 препарати, що подовжують QT-інтервал.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам, які страждають від таких рідкісних спадкових хвороб як непереносимість галактози, дефіцит лактази або порушення всмоктування глюкози-галактози, його не слід призначати.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

#### ***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<sub>1</sub>, 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 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 холінергери 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.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

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

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

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.*

Після прийому всередину препарат швидко і повністю всмоктується. Біологічна доступність у середньому складає 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 складає 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.

**Фармацевтичні характеристики.**

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

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

**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.**

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.

**Фармакотерапевтическая группа.** Стимуляторы перистальтики (пропульсанты).

Код АТС А03F А01.

**Клинические характеристики.**

***Показания.***

Взрослым метоклопрамид показан для предотвращения тошноты и рвоты, вызванных радиотерапией, отсроченной 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 препарат второй линии для предотвращения отсроченной тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией.

***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к метоклопрамиду или к любой другой составляющей препарата;
- 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).

***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  $\leq 15$  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.

#### ***Побочные реакции.***

*Со стороны системы 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 препаратов, высвобождающих серу.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* брадикардия, особенно при внутривенном применении, остановка сердца в течение короткого времени после инъекции, которая может быть следствием брадикардии, атриовентрикулярная блокада, блокада синусового узла, особенно при внутривенном применении, пролонгация QT-интервала, желудочковая тахикардия типа «пируэт», артериальная гипотензия, шок, синкопе при внутривенном введении, острая артериальная гипертензия у пациентов с феохромоцитомой.

*Со стороны эндокринной системы\*:* аменорея, гиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла.

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

*Со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность, анафилактические реакции (включая анафилактический шок) преимущественно при внутривенном введении.

*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, 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).

*Со стороны кожи:* сыпь, крапивница, гиперемия и зуд кожи, ангионевротический отек.

*Психические расстройства:* депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, тревожность, беспокойство.

*Лабораторные исследования:* повышение уровня энзимов печени.

*Общие расстройства:* астения, повышенная утомляемость.

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.

\*Эндокринные расстройства во время длительного лечения связаны с гиперпролактинемией (аменорея, галакторея, гинекомастия). В таких случаях применение препарата необходимо прекратить.

Сообщалось о развитии тяжелых сердечно-сосудистых реакций, обусловленных внутривенным введением метоклопрамида (аритмия, например, в виде суправентрикулярной экстрасистолии, вентрикулярной экстрасистолии, тахикардии, начиная с брадикардии до остановки сердца).

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 препарата 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.

### ***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 или не связанных с передозировкой, проводится только симптоматическое лечение (бензодиазепины – детям и/или антихолинергические противопаркинсонические лекарственные средства – взрослым).

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

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

*Беременность.* Большое количество данных, полученных от беременных женщин (более 1000 результатов применения препарата), указывает на отсутствие какой-либо токсичности, которая приводит к мальформациям, или фетотоксичности. Метоклопрамид можно применять во время 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.

### ***Дети.***

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

### ***Особенности применения.***

Препарат 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 метоклопрамида 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 препарата 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, прием метиленового синего).

#### 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 в форме инъекций, особенно после внутривенного введения.

Особого внимания требует применение метоклопрамида, когда препарат вводится внутривенно, пациентам пожилого возраста, пациентам с нарушением сердечной проводимости (включая удлинение интервала QT), пациентам с нарушением баланса электролитов, брадикардией, а также пациентам, принимающим препараты, 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 препараты, удлиняющие QT-интервал.

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

#### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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.

## ***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<sub>1</sub>, 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 препаратами, 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.

## **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.

Побочные 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 препарат 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.

#### **Фармацевтические характеристики.**

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

**Срок годности.** 4 года.

#### **Условия хранения.**

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

#### **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.**

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