

**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 допаминаргических 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 допаминаргических 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 допаминаргического 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 метопроклонида. 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<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 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<sub>max</sub> 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  $\leq 15$  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.

#### ***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.

**Дата последнего пересмотра.**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

lv

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*[Handwritten signature]*

Текст согласован  
23.05.17 *[Signature]*