

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

**Метоклопрамид, раствор для инъекций 5 мг/мл
в ампулах 2 мл в упаковке №10, №10x1**

APPROVED BY SC/DATE/SC

EXPERT/DAT

APPEL/ART/DATA

03.08.17
10.08.17

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. Название лекарственного средства

Метоклопрамид.

2. Количественный и качественный состав

Одна ампула содержит:

Вещество	Кол-во на единицу лекарственной формы (для гомеопатических на 100 г)
Метоклопрамида гидрохлорида	- 10 мг
Натрия хлорида	- 16 мг
Натрия сульфита безводного E 221	- 0,5 мг
Динатрия эдетата	- 0,8 мг
Пропиленгликоля	- 200 мг
Раствора хлористоводородной кислоты 0,1 М	- до pH 4,5
Воды для инъекций	- до 2 мл

3. Лекарственная форма

Раствор для инъекций 5 мг/мл

4. Описание

Прозрачная бесцветная жидкость

5. Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта; прокинетики.

Код АТХ – А03FA01.

6. Терапевтические показания

6.1 Показания

Взрослым. Для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты.

APPROVED BY SCOTT BOC

EXPERT/DATA

APPLICANT/DATA

03.08.17
11.08.17

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.

Детям в возрасте от 1 года до 18 лет. Для профилактики отсроченной (неострой) 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.

6.2 Способ применения и дозы

Максимальная продолжительность применения лекарственного средства не более 5 дней!

Раствор для инъекций вводят внутримышечно или внутривенно болюсно в течение не менее чем 3 минут. Взрослым в дозе 10 мг до 3 раз в сутки (максимальная разовая доза – 10 мг, максимальная суточная доза – 30 мг или 0,5 мг/кг).

Детям. Дозу рассчитывают в соответствии с таблицей или исходя из расчета 0,10 – 0,15 мг/кг массы тела до 3 раз в день. Максимальная суточная доза 0,5 мг/кг массы тела.

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 ч.

При пониженной функции почек препарат 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 тяжёлой печёночной недостаточности доза метоклопрамида должна быть уменьшена на 50%.

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

6.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к метоклопрамиду или компонентам препарата, желудочно-кишечное кровотечение, стеноз привратника желудка, механическая кишечная непроходимость, перфорация желудка или кишечника, 3 – 4 дня после операций на желудке и/или кишечнике, феохромоцитомы (подтвержденная или подозреваемая, в связи с риском

тяжелых гипертензивных осложнений), болезнь Паркинсона, экстрапирамидные нарушения (в том числе нейролептическая или метоклопрамид-индуцированная тардитивная дискинезия в анамнезе), эпилепсия, пролактинзависимые опухоли, эпизоды метгемоглобинемии в анамнезе на прием метоклопрамида или при дефиците НАДФ-цитохром-b5, одновременный прием леводопы или стимуляторов дофаминовых рецепторов, беременность, детский возраст до 1 года, период лактации. В связи с содержанием сульфита натрия раствор метоклопрамида не следует назначать больным бронхиальной астмой с повышенной чувствительностью к сульфиту.

6.4 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации. Препарат 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.

Метоклопрамид снижает биодоступность дигоксина, при этом требуется мониторинг концентрации дигоксина в плазме.

Препарат усиливает всасывание тетрациклина, ампициллина, парацетамола, ацетилсалициловой кислоты, леводопы, этанола, 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).

Раствор метоклопрамида фармацевтически (физически и химически) совместим (до 48 ч) с растворами циметидина, маннита, калия ацетата и

калия фосфата; физически совместим (до 48 ч) с растворами 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 лактобионатом, метотрексатом натрия, бензилпенициллином калия, тетрациклином гидрохлоридом. Несовместим (не совмещать) с цефалотином натрия, хлорамфениколом натрия, бикарбонатом натрия.

6.5 Побочное действие

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 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 препарата (в основном, при сопутствующем применении высоких доз лекарственных средств, содержащих серу).

Со стороны сердца: редко - брадикардия, частота неизвестна - остановка сердца (происходит вскоре после инъекции, и может быть следствием брадикардии); атриовентрикулярная блокада, 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, нарушения сознания, галлюцинации.

6.6 *Особые указания*

В период лечения препаратом нельзя употреблять алкоголь и спиртосодержащие препараты.

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

Неврологические расстройства. Экстрапирамидные нарушения чаще возникают у детей или при назначении препарата в высоких дозах. Как правило, они возникают в начале терапии, даже при однократном введении 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).

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

Длительное лечение метоклопрамидом может привести к развитию необратимой тардитивной дискинезии. В целях профилактики этого осложнения продолжительность лечения не должна превышать 3 месяцев. При появлении первых симптомов тардитивной 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 также следует немедленно прекратить и начать его лечение.

Метоклопрамид может усиливать проявления паркинсонизма.

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), удлинения интервала QT. Это следует принимать во внимание при внутривенном введении метоклопрамида, особенно пациентам с факторами риска (лица с удлинением интервала QT, некомпенсированным электролитным дисбалансом, брадикардией и приемом сопутствующих средств, влияющих на реполяризацию). Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений дозу метоклопрамида следует вводить не менее чем в течение 3 мин.

Препарат содержит в качестве вспомогательных веществ сульфит натрия, который в редких случаях может провоцировать возникновение тяжелых аллергических реакций, бронхоспазма.

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.

Лечения метоклопрамидом более 5 дней следует избегать во всех случаях, кроме тех, когда предполагают, что терапевтический эффект перевешивает риск развития поздней дискинезии.

6.7 Беременность и лактация

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. Следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания при необходимости применения метоклопрамида.

6.8 Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с риском развития сонливости,

головокружения, дистонии и дискинезии, а также нарушения зрительных реакций.

6.9 Передозировка

Симптомы: экстрапирамидные расстройства, гиперсомния, изменение сознания, его спутанность и галлюцинации, нарушение функций сердечно-сосудистой системы с брадикардией и остановкой сердца.

Лечение: в случае экстрапирамидных симптомов, связанных или не связанных с передозировкой, лечение только симптоматическое (бензодиазепины у детей и/или антихолинергические анти-паркинсонические лекарственные средства у взрослых).

Симптоматическое лечение и постоянный мониторинг состояния сердечно-сосудистой и дыхательной функции в соответствии с клиническим состоянием пациента.

7. Фармакологические данные

7.1 Фармакодинамика

Противорвотное средство, способствует уменьшению тошноты, икоты; стимулирует перистальтику верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Противорвотное действие обусловлено блокадой допаминовых рецепторов и повышением порога возбуждения хеморецепторов триггерной зоны. Полагают, что метоклопрамид ингибирует расслабление гладкой мускулатуры желудка, вызываемое допамином, усиливая таким образом холинергические реакции гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Способствует ускорению опорожнения желудка путем предотвращения расслабления тела желудка и повышения фазовой активности антрального отдела желудка. При этом происходит расслабление верхних отделов тонкой кишки, что приводит к улучшению координации перистальтики тела и антрального отдела желудка и верхних отделов тонкой кишки. Уменьшает рефлюкс содержимого в пищевод за счет увеличения давления нижнего сфинктера пищевода в состоянии покоя и повышает клиренс кислоты из пищевода благодаря увеличению амплитуды его перистальтических сокращений.

Метоклопрамид стимулирует секрецию пролактина и вызывает транзиторное повышение уровня циркулирующего альдостерона, что может сопровождаться кратковременной задержкой жидкости.

7.2 Фармакокинетика

Связывание с белками составляет около 30 %. Проходит через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер, проникает в материнское молоко. Эффект начинает развиваться через 10 – 15 минут после внутримышечного введения и через 1 – 3 мин после внутривенного введения. $T_{1/2}$ – 3 – 5 ч, при нарушении функции почек – до 14 ч. Выведение препарата происходит в основном через почки (85 % в течение 72 ч) в неизменном виде и в виде сульфатного и глюкуронидного конъюгатов.

У детей фармакодинамика метоклопрамида после внутривенного введения весьма вариабельна и четкого соотношения «концентрация-эффект» у них не было установлено. Несмотря на то, что фармакокинетика

EXPERT/DATA

APPLICANT/DATA

03.07.17

10.08.17

метоклопрамида была изучена у детей при тошноте и рвоте, вызванных химиотерапией, имеется недостаточно данных, чтобы сделать вывод относительно совпадения показателей фармакокинетики метоклопрамида у взрослых и детей. Период полувыведения метоклопрамида у новорожденных детей (в возрасте 3,5 недели) после первой и десятой дозы был значительно больше (23,1 и 10,3 ч соответственно) по сравнению с детьми других возрастных групп из-за снижения клиренса. Это может быть связано с возрастной незрелостью функции печени и почек при рождении. Средний период полувыведения метоклопрамида у детей других возрастных групп составлял 4,1–4,5 часа (диапазон колебаний от 1,7 до 12,5 ч).

У пациентов с почечной недостаточностью клиренс метоклопрамида уменьшается пропорционально снижению клиренса креатинина, одновременно происходит увеличение периода его полуэлиминации. Тем не менее, у данной группы пациентов сохраняется линейность фармакокинетики метоклопрамида. Вследствие снижения клиренса метоклопрамида у данной группы пациентов следует уменьшить поддерживающую дозу метоклопрамида, чтобы избежать его кумуляции. При тяжелой почечной недостаточности клиренс метоклопрамида уменьшается на 70%, а период полуэлиминации 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 фармакокинетики раствора после введения пожилым лицам отсутствуют. Возможно изменение фармакокинетических параметров, связанное с возрастными изменениями функции печени и почек.

8. Фармацевтические свойства

8.1 Вспомогательные вещества

Натрия хлорид, натрия сульфит безводный Е 221, динатрия эдетат, пропиленгликоль, хлористоводородная кислота, вода для инъекций.

8.2 Физико-химическая несовместимость.

См. п. 6.4. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

8.3 Срок годности

3 года. Не использовать после окончания срока годности.

8.4 Специальные условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

8.5 Форма выпуска и упаковка

По 2 мл в ампулы из стекла. 10 ампул вместе с листком-вкладышем по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

8.6 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

9. Название и адрес производителя

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

Адрес: Республика Беларусь, Минская область, г. Борисов, ул. Чапаева, 64.

EXPERT/DATA

APPLICANT/DATA

23.08.17
10.08.17

10. Владелец лицензии

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов».

11. Владелец регистрационного удостоверения

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

Адрес: Республика Беларусь, Минская область, г. Борисов, ул. Чапаева, 64.

12. Дата утвержденной документации

Фармакопейная статья производителя – ФСП РБ 0907-15.

Инструкция по медицинскому применению – РБ от 08.07.2015г.

Листок-вкладыш – индивидуальный (добавлены пункты «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

APPROVED BY SCANTER INC

EXPERT/DATA

APPLICANT/DATA

[Signature] 03.09.17

[Signature] 10.08.17