

Số: 16752 /QLD-ĐK
V/v đăng ký, lưu hành thuốc chứa hoạt
chất metoclopramid

Hà Nội, ngày 29 tháng 9 năm 2014

Kính gửi:

- Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương;
- Các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế;
- Các công ty đăng ký, sản xuất thuốc lưu hành tại Việt Nam.

Ngày 26/07/2013, sau khi hoàn thiện đánh giá các dữ liệu hiện có, Ủy ban các sản phẩm thuốc sử dụng cho người (CHMP) thuộc Cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu (EMA) đã đưa ra những khuyến cáo mới về việc sử dụng các thuốc chứa metoclopramid, bao gồm giới hạn liều và thời gian sử dụng thuốc để giảm thiểu nguy cơ gặp phải các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên thần kinh. Kết quả đánh giá của CHMP một lần nữa khẳng định những nguy cơ đã biết của các thuốc chứa metoclopramid trên thần kinh như rối loạn ngoại tháp ngắn hạn, các rối loạn vận động như co cứng cơ ở đầu và cổ và rối loạn vận động muộn. Nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi trên thần kinh ngắn hạn cao hơn trên đối tượng trẻ nhỏ và nguy cơ này tăng lên khi dùng thuốc liều cao hay dùng thuốc kéo dài. Ngược lại, các rối loạn vận động muộn được báo cáo nhiều hơn trên đối tượng người cao tuổi. Những bằng chứng hiện có cho thấy trong trường hợp điều trị bằng metoclopramid kéo dài, hiệu quả của thuốc không còn vượt trội so với những nguy cơ đã biết. Ngoài các phản ứng bất lợi kể trên, một số phản ứng bất lợi trên tuần hoàn hoặc tim mạch cũng được ghi nhận.

Tiếp theo công văn số 12352/QLD-TT ngày 31/7/2013 và công văn số 20806/QLD-TT ngày 10/12/2013 của Cục Quản lý Dược, căn cứ kết luận của Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký lưu hành thuốc - Bộ Y tế đối với thuốc chứa metoclopramid; nhằm đảm bảo mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả, Cục Quản lý Dược thông báo như sau:

1. Đối với Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương và các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế:

1.1. Tiếp tục thông báo cho các cơ sở khám, chữa bệnh, các đơn vị kinh doanh dược phẩm trên địa bàn về các khuyến cáo cho cán bộ y tế liên quan đến việc sử dụng thuốc chứa metoclopramid như đã nêu tại công văn số 20806/QLD-TT ngày 10/12/2013 của Cục Quản lý Dược. Đồng thời, thực hiện việc kiểm tra, giám sát đối với việc cập nhật thông tin dược lý theo hướng dẫn tại Phụ lục kèm theo công văn này đối với các thuốc chứa metoclopramid đang lưu hành, sử dụng tại các cơ sở kinh doanh, cơ sở khám chữa bệnh trên phạm vi địa bàn quản lý nhằm đảm bảo an toàn cho người sử dụng.

1.2. Tăng cường thực hiện việc theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc trong quá trình sử dụng và lưu hành; gửi báo cáo ADR (nếu có) về Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (13-15

Lê Thánh Tông, Hà Nội) hoặc **Trung tâm khu vực về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc TP. Hồ Chí Minh** (201B Nguyễn Chí Thanh, Quận 5, TP. Hồ Chí Minh).

2. Đối với các công ty đăng ký, sản xuất:

2.1. Không tiếp nhận hồ sơ đăng ký mới, hồ sơ đăng ký lại và không cấp số đăng ký cho các thuốc chứa metoclopramid có dạng bào chế và đường dùng theo khuyến cáo của EMA, cụ thể:

- Các dung dịch thuốc sử dụng đường uống cho trẻ em có nồng độ lớn hơn 1mg/ml

- Các chế phẩm dùng đường tĩnh mạch có nồng độ lớn hơn 5mg/ml

- Các chế phẩm đường trực tràng hàm lượng 20mg.

2.2. Đối với thuốc chứa metoclopramid đã được cấp số đăng ký lưu hành trên thị trường:

- Trong vòng 03 tháng kể từ ngày ký công văn này, yêu cầu công ty đăng ký, nhà sản xuất tự cập nhật các thông tin dược lý liên quan đến chỉ định; liều dùng và cách dùng; chống chỉ định; quá liều và xử trí; tác dụng không mong muốn; cảnh báo và thận trọng khi sử dụng; tương tác thuốc; ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc; ảnh hưởng lên khả năng sinh sản, thời kỳ mang thai và cho con bú theo các nội dung hướng dẫn tại **Phụ lục** kèm theo công văn này vào nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và hồ sơ liên quan và chịu trách nhiệm về các nội dung đã cập nhật.

- Trường hợp phát hiện các cơ sở sản xuất, kinh doanh không thực hiện cập nhật thông tin dược lý như nêu trên, Cục Quản lý Dược sẽ đình chỉ lưu hành hoặc ngừng cấp số đăng ký thuốc theo quy định.

2.3. Đối với hồ sơ đăng ký thuốc chứa metoclopramid đang chờ xét duyệt: Cục Quản lý Dược chỉ xem xét cấp số đăng ký lưu hành sau khi công ty đã nộp tài liệu sửa đổi/bổ sung các thông tin dược lý liên quan đến chỉ định; liều dùng và cách dùng; chống chỉ định; quá liều và xử trí; tác dụng không mong muốn; cảnh báo và thận trọng khi sử dụng; tương tác thuốc; ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc; ảnh hưởng lên khả năng sinh sản, thời kỳ mang thai và cho con bú đối với thuốc chứa metoclopramid theo các nội dung hướng dẫn tại **Phụ lục** kèm theo công văn này vào các phần liên quan của hồ sơ và được thẩm định đạt yêu cầu.

Cục Quản lý Dược thông báo để các đơn vị biết và thực hiện ./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- BT. Nguyễn Thị Kim Tiến (để b/c);
- CT. Trương Quốc Cường (để b/c);
- Cục QLKCB, Thanh tra BHYT (để phối hợp);
- Tổng công ty Dược VN;
- Cục Quản Y-Bộ QP; Cục Y tế-Bộ CA; Cục Y tế GTVT- Bộ GTVT
- Bảo hiểm XHVN;
- TT DI & ADR Quốc gia; TT DI & ADR KV (BV Chợ Rẫy);
- Thành viên HĐ XDT; Chuyên gia PC, DL thẩm định hồ sơ;
- Cục QLD: Phòng QLKDD; Phòng QLTTQC thuốc; TC Dược & MP; Văn phòng Cục (để đăng tải Website);
- Lưu VT, ĐKT (2b).



Nguyễn Việt Hùng

Phụ lục

Các nội dung thay đổi/bổ sung đối với thuốc chứa metoclopramid

(Đính kèm theo công văn số 16.752.../QLD-ĐK, ngày 29./1./2014 của Cục Quản lý Dược)

1. Chỉ định điều trị

Đường tiêm (tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch)

Người lớn:

- Dự phòng nôn và buồn nôn hậu phẫu.
- Dự phòng nôn và buồn nôn do xạ trị.
- Điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn, bao gồm cả nôn và buồn nôn do đau nửa đầu cấp tính.

Trẻ em từ 1-18 tuổi:

- Là thuốc lựa chọn hàng hai (second-line) để dự phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn do hóa trị.
- Là thuốc lựa chọn hàng hai (second-line) để điều trị nôn và buồn nôn hậu phẫu.

Đường uống

Người lớn:

- Dự phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn do hóa trị.
- Dự phòng nôn và buồn nôn do xạ trị.
- Điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn, bao gồm cả nôn và buồn nôn do đau nửa đầu cấp tính. Trong trường hợp đau nửa đầu cấp tính, metoclopramid làm tăng độ hấp thu của các thuốc giảm đau đường uống khi dùng phối hợp.

Trẻ em từ 1-18 tuổi:

- Là thuốc lựa chọn hàng hai (second-line) để dự phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn do hóa trị.

Đường trực tràng

Người lớn:

- Dự phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn do hóa trị.
- Dự phòng nôn và buồn nôn do xạ trị.

2. Liều dùng và cách dùng

Đường tiêm

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng ít nhất 3 phút.

Người lớn:

- Dự phòng nôn và buồn nôn hậu phẫu: khuyến cáo dùng liều 10mg
- Dự phòng nôn và buồn nôn do xạ trị: khuyến cáo dùng liều 10 mg x tối đa 3 lần/ngày.
- Điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn, bao gồm cả nôn và buồn nôn do đau nửa đầu cấp tính: khuyến cáo dùng liều 10 mg x tối đa 3 lần/ngày.
- Liều tối đa khuyến cáo: 30 mg/ngày hoặc 0,5mg/kg/ngày.
- Thời gian điều trị: dùng thuốc theo đường tiêm trong thời gian ngắn nhất, sau đó có thể chuyển sang dùng thuốc theo đường uống hoặc đường đặt trực tràng.

Trẻ em từ 1-18 tuổi

- Với tất cả các chỉ định: khuyến cáo dùng liều 0,1-0,15 mg/kg x tối đa 3 lần/ngày, dùng đường tĩnh mạch.
- Liều tối đa: 0,5mg/kg/ngày.

Bảng tính liều cho trẻ em

Tuổi	Cân nặng	Liều dùng	Số lần dùng/ngày
1-3 tuổi	10-14 kg	1 mg	Tối đa 3 lần/ngày
3-5 tuổi	15-19 kg	2 mg	Tối đa 3 lần/ngày
5-9 tuổi	20-29 kg	2,5 mg	Tối đa 3 lần/ngày
9-18 tuổi	30-60 kg	5 mg	Tối đa 3 lần/ngày
15-18 tuổi	> 60 kg	10 mg	Tối đa 3 lần/ngày

- Thời gian điều trị:
 - Dự phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn do hóa trị: tối đa trong vòng 5 ngày.
 - Điều trị nôn và buồn nôn hậu phẫu: tối đa trong vòng 48 giờ.

Đường uống

Người lớn

Áp dụng đối với tất cả các chỉ định:

- Với các chế phẩm giải phóng nhanh: khuyến cáo dùng liều 10 mg x tối đa 3 lần/ngày
- Với các chế phẩm giải phóng kéo dài hàm lượng 15 mg: khuyến cáo dùng liều 15mg x tối đa 2 lần/ngày
- Với các chế phẩm giải phóng kéo dài hàm lượng 30 mg: khuyến cáo dùng liều 30mg x 1 lần/ngày
- Với tất cả các chế phẩm với hàm lượng khác nhau:
 - Liều tối đa khuyến cáo: 30 mg/ngày hoặc 0,5 mg/kg/ngày
 - Thời gian điều trị tối đa: 5 ngày.

Trẻ em từ 1-18 tuổi

- Dự phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn do hóa trị: khuyến cáo dùng liều 0,1-0,15 mg/kg x tối đa 3 lần/ngày.
- Liều tối đa: 0,5 mg/kg/ngày.
- Thời gian điều trị tối đa: 5 ngày.

Bảng tính liều cho trẻ em

Tuổi	Cân nặng	Liều dùng	Số lần dùng/ngày
1-3 tuổi	10-14 kg	1 mg	Tối đa 3 lần/ngày
3-5 tuổi	15-19 kg	2 mg	Tối đa 3 lần/ngày
5-9 tuổi	20-29 kg	2,5 mg	Tối đa 3 lần/ngày
9-18 tuổi	30-60 kg	5 mg	Tối đa 3 lần/ngày
15-18 tuổi	> 60 kg	10 mg	Tối đa 3 lần/ngày

[Đối với các chế phẩm sử dụng cho trẻ em, cần cung cấp kèm theo dụng cụ đong thuốc thích hợp cùng hướng dẫn sử dụng chi tiết trong nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng].

Chú ý với tất cả các chế phẩm thuốc dạng viên nén/viên nang/bột cốm:

- Nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng của tất cả các chế phẩm cần bổ sung những thông tin thích hợp về liều dùng và cách dùng tùy theo từng chế phẩm với các hàm lượng khác nhau.
- Không sử dụng các chế phẩm cho liều > 5mg/lần trên trẻ có cân nặng dưới 61kg. Với đối tượng này cần lựa chọn các chế phẩm khác có hàm lượng thấp hơn.
- Không sử dụng các chế phẩm cho liều 5mg/lần trên trẻ có cân nặng dưới 30 kg. Với đối tượng này cần lựa chọn các chế phẩm khác có hàm lượng thấp hơn.

Đường trực tràng

Người lớn:

Áp dụng đối với tất cả các chỉ định:

- Liều khuyến cáo: 10 mg x tối đa 3 lần/ngày.
- Liều tối đa: 30 mg/ngày hoặc 0,5 mg/kg/ngày.
- Thời gian điều trị tối đa: 5 ngày.
- Với các chế phẩm không phải dạng giải phóng kéo dài: khoảng cách đưa liều tối thiểu là 6 giờ, kể cả trong trường hợp nôn hoặc không dùng hết một liều thuốc (xem mục 4).
- Với dạng giải phóng kéo dài hàm lượng 15 mg: khoảng cách đưa liều tối thiểu là 12 giờ, kể cả trong trường hợp nôn hoặc không dùng hết một liều thuốc (xem mục 4).
- Với dạng giải phóng kéo dài hàm lượng 30 mg: khoảng cách đưa liều tối thiểu là 24 giờ, kể cả trong trường hợp nôn hoặc không dùng hết một liều thuốc (xem mục 4).

Tất cả các đường dùng

Đối tượng đặc biệt

- *Người cao tuổi:* nên cân nhắc giảm liều một lần đưa thuốc dựa trên chức năng gan thận và thể trạng.
- *Suy thận:*
 - Suy thận giai đoạn cuối (Độ thanh thải creatinin \leq 15ml/phút): nên giảm liều hàng ngày xuống 75%.
 - Suy thận nặng hoặc trung bình (Độ thanh thải creatinin 15-60 ml/phút): nên giảm liều dùng xuống 50% .
- *Suy gan*
 - Suy gan nặng: nên giảm liều dùng xuống 50%.
- *Trẻ em:* Chống chỉ định metoclopramid cho trẻ dưới 1 tuổi (xem mục 3).

3. Chống chỉ định

Áp dụng đối với tất cả các chế phẩm

- Quá mẫn với metoclopramid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Chảy máu tiêu hóa, tắc nghẽn cơ học hoặc thủng dạ dày ruột do thuốc làm tăng nhu động ruột và có thể khiến tình trạng bệnh nhân nặng nề hơn.
- U tủy thượng thận hoặc nghi ngờ u tủy thượng thận do nguy cơ gây các cơn tăng huyết áp kịch phát.

- Có tiền sử rối loạn vận động do metoclopramid hoặc rối loạn vận động do thuốc an thần.
- Động kinh (với mật độ và cường độ cơn động kinh tăng dần).
- Parkinson
- Dùng phối hợp với levodopa hoặc các thuốc chủ vận dopamin (xem mục 5)
- Có tiền sử methemoglobin huyết do metoclopramid hoặc thiếu men NADH cytochrome b5 reductase.
- Trẻ dưới 1 tuổi do nguy cơ xảy ra rối loạn ngoại tháp tăng trên đối tượng này (xem mục 4)

Áp dụng riêng đối với các chế phẩm đặt trực tràng

- Mới bị viêm trực tràng hoặc chảy máu trực tràng.
- Trẻ dưới 18 tuổi.

4. Cảnh báo và thận trọng

Đối với tất cả các chế phẩm không phải dạng giải phóng kéo dài với các đường dùng khác nhau

Rối loạn thần kinh

Có thể xảy ra các triệu chứng rối loạn ngoại tháp, thường gặp trên trẻ em và người trẻ tuổi và/hoặc khi sử dụng liều cao. Những phản ứng này thường xảy ra trong giai đoạn đầu dùng thuốc, có trường hợp xảy ra sau khi dùng một liều duy nhất. Nên ngừng thuốc ngay khi có biểu hiện rối loạn ngoại tháp. Trong đa số các trường hợp, những triệu chứng này mất hoàn toàn sau khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, một số trường hợp cần dùng thuốc điều trị triệu chứng (benzodiazepin trên trẻ em và/hoặc các thuốc kháng cholinergic điều trị parkinson trên người lớn).

Khoảng cách đưa liều ít nhất là 6 giờ, kể cả trong trường hợp nôn hoặc không dùng hết một liều thuốc để tránh nguy cơ quá liều (xem mục 2).

Điều trị kéo dài bằng metoclopramid có thể gây rối loạn vận động muộn, nhiều trường hợp không phục hồi, đặc biệt trên người cao tuổi. Do đó, không nên kéo dài thời gian điều trị quá 3 tháng (xem mục 8). Cần ngừng dùng thuốc ngay khi có các biểu hiện rối loạn vận động muộn trên lâm sàng.

Hội chứng an thần kinh ác tính đã được báo cáo với metoclopramid dùng đơn độc cũng như phối hợp với các thuốc an thần khác (xem mục 8). Bệnh nhân cần ngừng thuốc và có biện pháp điều trị thích hợp ngay khi xảy ra các biểu hiện của hội chứng an thần kinh ác tính.

Cần thận trọng theo dõi những bệnh nhân có bệnh thần kinh nền và bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc có cơ chế tác dụng trung ương (xem mục 3).

Metoclopramid có thể làm nặng nề thêm các triệu chứng parkinson.

Đối với các chế phẩm giải phóng kéo dài hàm lượng 15 mg

Rối loạn thần kinh

Có thể xảy ra các triệu chứng rối loạn ngoại tháp, thường gặp trên trẻ em và người trẻ tuổi và/hoặc khi sử dụng liều cao. Những phản ứng này thường xảy ra trong giai đoạn đầu dùng thuốc, có trường hợp xảy ra sau khi dùng một liều duy nhất. Nên ngừng thuốc

ngay khi có biểu hiện rối loạn ngoại tháp. Trong đa số các trường hợp, những triệu chứng này mất hoàn toàn sau khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, một số trường hợp cần dùng thuốc điều trị triệu chứng (benzodiazepin trên trẻ em và/hoặc các thuốc kháng cholinergic điều trị parkinson trên người lớn).

Khoảng cách đưa liều ít nhất là 12 giờ, kể cả trong trường hợp nôn hoặc không dùng hết một liều thuốc để tránh nguy cơ quá liều (xem mục 2).

Điều trị kéo dài bằng metoclopramid có thể gây rối loạn vận động muộn, nhiều trường hợp không phục hồi, đặc biệt trên người cao tuổi. Do đó, không nên kéo dài thời gian điều trị quá 3 tháng (xem mục 8). Cần ngừng dùng thuốc ngay khi có các biểu hiện rối loạn vận động muộn trên lâm sàng.

Hội chứng an thần kinh ác tính đã được báo cáo với metoclopramid dùng đơn độc cũng như phối hợp với các thuốc an thần khác (xem mục 8). Bệnh nhân cần ngừng thuốc và có biện pháp điều trị thích hợp ngay khi xảy ra các biểu hiện của hội chứng an thần kinh ác tính.

Cần thận trọng theo dõi những bệnh nhân có bệnh thần kinh nền và bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc có cơ chế tác dụng trung ương (xem mục 3).

Metoclopramid có thể làm nặng nề thêm các triệu chứng parkinson.

Đối với các chế phẩm giải phóng kéo dài hàm lượng 30 mg

Rối loạn thần kinh

Có thể xảy ra các triệu chứng rối loạn ngoại tháp, thường gặp trên trẻ em và người trẻ tuổi và/hoặc khi sử dụng liều cao. Những phản ứng này thường xảy ra trong giai đoạn đầu dùng thuốc, có trường hợp xảy ra sau khi dùng một liều duy nhất. Nên ngừng thuốc ngay khi có biểu hiện rối loạn ngoại tháp. Trong đa số các trường hợp, những triệu chứng này mất hoàn toàn sau khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, một số trường hợp cần dùng thuốc điều trị triệu chứng (benzodiazepin trên trẻ em và/hoặc các thuốc kháng cholinergic điều trị parkinson trên người lớn).

Khoảng cách đưa liều ít nhất là 24 giờ, kể cả trong trường hợp nôn hoặc không dùng hết một liều thuốc để tránh nguy cơ quá liều (xem mục 2).

Điều trị kéo dài bằng metoclopramid có thể gây rối loạn vận động muộn, nhiều trường hợp không phục hồi, đặc biệt trên người cao tuổi. Do đó, không nên kéo dài thời gian điều trị quá 3 tháng (xem mục 8). Cần ngừng dùng thuốc ngay khi có các biểu hiện rối loạn vận động muộn trên lâm sàng.

Hội chứng an thần kinh ác tính đã được báo cáo với metoclopramid dùng đơn độc cũng như phối hợp với các thuốc an thần khác (xem mục 8). Bệnh nhân cần ngừng thuốc và có biện pháp điều trị thích hợp ngay khi xảy ra các biểu hiện của hội chứng an thần kinh ác tính.

Cần thận trọng theo dõi những bệnh nhân có bệnh thần kinh nền và bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc có cơ chế tác dụng trung ương (xem mục 3).

Metoclopramid có thể làm nặng nề thêm các triệu chứng parkinson.

Đối với tất cả các đường dùng

Methemoglobin huyết

Một số trường hợp methemoglobin huyết có thể có liên quan với thiếu NADH cytochrome b5 reductase đã được báo cáo. Khi bệnh nhân có biểu hiện methemoglobin huyết, cần dùng ngay thuốc và có các biện pháp điều trị thích hợp như dùng xanh methylen. Với các trường hợp này, không bao giờ dùng lại metoclopramid cho bệnh nhân.

Rối loạn tim mạch

Một số trường hợp gặp các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên tim mạch đã được báo cáo bao gồm trụy tuần hoàn, nhịp tim chậm nghiêm trọng, ngừng tim và kéo dài khoảng QT sau khi tiêm metoclopramid, đặc biệt tiêm tĩnh mạch (xem mục 8).

Cần thận trọng theo dõi bệnh nhân sử dụng metoclopramid, đặc biệt trường hợp dùng thuốc đường tĩnh mạch cho người cao tuổi, bệnh nhân có rối loạn dẫn truyền tim (bao gồm cả kéo dài khoảng QT), bệnh nhân có rối loạn điện giải, nhịp tim chậm và những bệnh nhân dùng kèm các thuốc khác có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT.

Đối với trường hợp dùng thuốc đường tĩnh mạch: tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng ít nhất 3 phút để giảm nguy cơ gặp các phản ứng bất lợi như tụt huyết áp và chứng ngồi nằm không yên.

Suy thận hoặc suy gan

Khuyến cáo giảm liều trên những bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nghiêm trọng (xem mục 2).

5. Tương tác thuốc

Áp dụng đối với tất cả đường dùng

Phối hợp chống chỉ định

Chống chỉ định phối hợp metoclopramid với levodopa hoặc các thuốc chủ vận dopamin do có đối kháng tương tranh (xem mục 3).

Phối hợp nên tránh

Rượu có thể làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của metoclopramid.

Phối hợp cần cân nhắc

Do metoclopramid làm tăng nhu động đường tiêu hóa nên có thể làm thay đổi sự hấp thu của một số thuốc.

- *Thuốc kháng cholinergic và dẫn xuất morphin:* Các thuốc kháng cholinergic và dẫn xuất morphin có thể có đối kháng tương tranh với metoclopramid về ảnh hưởng trên nhu động đường tiêu hóa.
- *Các thuốc giảm đau trung ương (dẫn xuất morphin, thuốc chống lo âu, thuốc an thần kháng histamin H1, thuốc an thần chống trầm cảm, barbiturat, clonidin và các thuốc liên quan):* Việc phối hợp các thuốc giảm đau trung ương và metoclopramid có thể làm tăng ảnh hưởng trên tâm thần.
- *Thuốc an thần:* Metoclopramid có thể làm tăng tác dụng của các thuốc an thần kinh và gây rối loạn ngoại tháp.
- *Thuốc hệ serotonergic:* Việc phối hợp metoclopramid và các thuốc hệ serotonergic như các thuốc tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI) có thể làm tăng nguy cơ gặp hội chứng serotonin.
- *Digoxin:* Metoclopramid có thể làm giảm sinh khả dụng của digoxin. Khi dùng phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ digoxin huyết tương.

- *Cyclosporin*: Metoclopramid làm tăng sinh khả dụng của cyclosporin (tăng Cmax lên 46% và tăng phơi nhiễm lên 22%). Khi dùng phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ cyclosporin huyết tương. Chưa rõ hậu quả của tương tác này trên lâm sàng.
- *Mivacurium* và *suxamethonium*: Metoclopramid tiêm có thể làm kéo dài tác dụng chẹn thần kinh cơ của mivacurium và suxamethonium (thông qua ức chế cholinesterase huyết tương).
- *Các thuốc ức chế CYP2D6 mạnh*: các thuốc ức chế CYP2D6 mạnh như fluoxetin và paroxetin làm tăng mức độ phơi nhiễm metoclopramid trên bệnh nhân. Tuy hậu quả trên lâm sàng của tương tác chưa được biết rõ, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để phát hiện các phản ứng bất lợi.

6. Ảnh hưởng lên khả năng sinh sản, thời kỳ mang thai và cho con bú

Áp dụng đối với tất cả các đường dùng

Thời kỳ mang thai

Nhiều dữ liệu trên đối tượng phụ nữ có thai (với trên 1000 chỉ tiêu đầu ra) cho thấy metoclopramid không gây quái thai hoặc gây độc tính cho thai nhi nên có thể dùng trong thai kỳ nếu cần thiết. Do những đặc tính dược lý của metoclopramid tương tự như các thuốc an thần khác, việc dùng thuốc vào cuối thai kỳ có thể gây nguy cơ xảy ra hội chứng ngoại tháp trên trẻ. Do đó, tránh dùng metoclopramid vào cuối thai kỳ; trong trường hợp dùng thuốc, cần theo dõi chặt chẽ các biểu hiện trên trẻ sinh ra.

Thời kỳ cho con bú

Metoclopramid bài tiết một lượng nhỏ vào sữa mẹ nên trẻ bú mẹ có nguy cơ gặp phải các phản ứng bất lợi của thuốc. Do đó, không khuyến cáo dùng metoclopramid trong thời kỳ cho con bú. Trên đối tượng phụ nữ cho con bú có sử dụng metoclopramid, cần cân nhắc việc ngừng thuốc.

7. Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Áp dụng đối với tất cả các đường dùng

Metoclopramid có thể gây lơ mơ, choáng váng, rối loạn vận động, loạn trương lực cơ và có thể ảnh hưởng đến thị giác và khả năng lái xe cũng như vận hành máy móc của người dùng thuốc.

8. Tác dụng không mong muốn

Áp dụng đối với tất cả các đường dùng

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được liệt kê theo phân loại tổ chức.

Tần suất gặp được quy ước như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), không rõ (không ước tính được dựa trên những dữ liệu hiện có).

Phân loại tổ chức	Tâm suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn tạo máu và hệ bạch huyết		
	Không rõ	Methemoglobin huyết, có thể do thiếu NADH cytochrome b5 reductase, đặc biệt trên trẻ sơ sinh (xem mục 4) Sulfhemoglobin huyết, chủ yếu do dùng đồng thời với các thuốc giải phóng lưu huỳnh liều cao

Rối loạn tim mạch		
	Ít gặp	Nhịp tim chậm, đặc biệt với các chế phẩm dùng đường tĩnh mạch
	Không rõ	Ngừng tim, xảy ra trong thời gian ngắn sau khi dùng đường tiêm, có thể xảy ra sau khi bị chậm nhịp tim (xem mục 4); block nhĩ thất, ngừng xoang, đặc biệt với các chế phẩm đường tĩnh mạch; kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ; xoắn đỉnh
Rối loạn nội tiết*		
	Ít gặp	Mất kinh, tăng prolactin huyết
	Hiếm gặp	Tiết nhiều sữa
	Không rõ	Vú to ở nam
Rối loạn tiêu hóa		
	Thường gặp	Tiêu chảy
Rối loạn toàn thân và phản ứng tại nơi tiêm		
	Thường gặp	Suy nhược
Rối loạn miễn dịch		
	Ít gặp	Tăng mẫn cảm
	Không rõ	Phản ứng phản vệ (bao gồm sốc phản vệ, đặc biệt với các chế phẩm dùng đường tĩnh mạch)
Rối loạn thần kinh		
	Rất thường gặp	Buồn ngủ, lơ mơ
	Thường gặp	Rối loạn ngoại tháp (đặc biệt ở trẻ em và người trẻ và/hoặc khi dùng quá liều, kể cả sau khi dùng một liều duy nhất) (xem mục 4), hội chứng parkinson và chứng đứng ngồi không yên
	Ít gặp	Loạn trương lực cơ, rối loạn vận động, giảm khả năng nhận thức
	Hiếm gặp	Co giật, đặc biệt trên bệnh nhân động kinh
	Không rõ	Rối loạn vận động muộn có thể không hồi phục, trong hoặc sau khi điều trị kéo dài, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi (xem mục 4), hội chứng an thần kinh ác tính (xem mục 4)
Rối loạn tâm thần		
	Thường gặp	Trầm cảm
	Ít gặp	Áo giác
	Hiếm gặp	Lú lẫn
Rối loạn mạch máu		
	Thường gặp	Tụt huyết áp, đặc biệt khi dùng đường tĩnh mạch

	Không rõ	Sốc, ngất sau khi tiêm, cơn tăng huyết áp cấp tính ở bệnh nhân có u tủy thượng thận (xem mục 3)
--	----------	---

* Rối loạn nội tiết trong quá trình điều trị kéo dài bằng metoclopramid có liên quan đến tăng prolactin huyết (mất kinh, tiết nhiều sữa, vú to ở nam).

Các phản ứng có mối liên quan hoặc thường xảy ra khi dùng liều cao bao gồm:

- Rối loạn ngoại tháp: rối loạn trương lực cơ hoặc rối loạn vận động cấp tính, hội chứng parkinson, chứng đứng ngồi không yên, thậm chí sau khi dùng một liều duy nhất, đặc biệt ở trẻ em và người trẻ (xem mục 4).
- Lơ mơ, giảm khả năng nhận thức, lú lẫn, ảo giác.

9. Quá liều và xử trí

Áp dụng đối với tất cả các đường dùng

Triệu chứng

Rối loạn ngoại tháp, lơ mơ, giảm khả năng nhận thức, lú lẫn, ảo giác, ngừng tim ngừng thở.

Xử trí

Trong trường hợp xảy ra rối loạn ngoại tháp, có thể do quá liều hoặc không, cần ngừng metoclopramid và sử dụng các thuốc điều trị triệu chứng gồm benzodiazepin ở trẻ nhỏ và/hoặc các thuốc kháng cholinergic điều trị parkinson ở người lớn.

Cần điều trị triệu chứng và theo dõi liên tục các chức năng tim mạch và hô hấp tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.