

Số: 16752/QLD-ĐK

V/v ngưng ký, lưu hành thuốc chữa ho
tức 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 chữa metoclopramid, bao gồm giới hạn liều và thời gian sử dụng thuốc giảm thiểu nguy cơ gặp phải các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên thị trường. Kết quả đánh giá của CHMP mới lần này khẳng định những nguy cơ đã biết của các thuốc chữa metoclopramid trên thị trường như rối loạn ngoại tháp ngắn hạn, các rối loạn vận động như co cứng cổ và cứng cơ và rối loạn vận động muộn. Nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi trên thị trường ngắn hạn cao hơn trên thị trường trung và nguy cơ này tăng lên khi dùng thuốc liều cao hay dùng thuốc kéo dài. Ngược lại, các rối loạn vận động muộn có báo cáo nhiều hơn trên thị trường ngấm cao tuỷ. Những bằng chứng hiện có cho thấy trong trường hợp phải sử dụng thuốc 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 tuỷ hoàn toàn có thể tìm thấy trong các nghiên cứu 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, cùng kết luận của Hội đồng chuyên gia đăng ký lưu hành thuốc - Bộ Y tế về việc thuốc chữa metoclopramid; nhằm đảm bảo các tiêu chuẩn thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả, Cục Quản lý Dược thông báo như sau:

1. Về việc 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 chữa 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 về việc việc cập nhật thông tin dược lý theo hướng dẫn tại **Phụ lục** kèm theo công văn này về việc các thuốc chữa 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. Tiếp tục nhắc nhở các đơn vị về 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. *Điều kiện 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 sản phẩm đăng ký cho các thuốc chẹn metoclopramid có dạng bào chế và đăng ký theo khuyến cáo của EMA, cụ thể:

- Các dung dịch thuốc sử dụng đăng ký dùng cho trẻ em có nồng độ 1 nh 1 mg/ml

- Các chế phẩm dùng đăng ký tiêm có nồng độ 1 nh 5mg/ml

- Các chế phẩm đăng ký trẻ em hàm lượng 20mg.

2.2. *Điều kiện thuốc chẹn metoclopramid đã cấp sản phẩm 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 tiếp nhận tất cả thông tin dược lý liên quan cần thiết; lưu 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, thai 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 sai sót sản xuất, kinh doanh không thể hiện cập nhật thông tin dược lý nêu trên, Cục Quản lý Dược sẽ đình chỉ lưu hành hoặc ngưng cấp sản phẩm đăng ký thuốc theo quy định.

2.3. *Điều kiện hồ sơ đăng ký thuốc chẹn metoclopramid đang chờ xét duyệt:* Cục Quản lý Dược sẽ xem xét cấp sản phẩm đăng ký lưu hành sau khi công ty nộp tài liệu số a và b cùng các thông tin dược lý liên quan cần thiết; lưu 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, thai kỳ mang thai và cho con bú *điều kiện thuốc chẹn metoclopramid* theo các nội dung hướng dẫn tại **Phụ lục** kèm theo công văn này vào các phần liên quan của hồ sơ và cập nhật những yêu cầu.

Cục Quản lý Dược thông báo các nội dung 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 Quân 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).

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG
(đã ký)**

Nguyễn Việt Hùng

Ph 1 c

Các n i dung thay i/b sung i v i thu c ch a metoclopramid

(ính kèm theo công v n s 16752/QLD- K, ngày 29/ 9/2014 c a C c Qu n lý D c)

1. Ch nh i u tr

ng tiêm (tiêm b p ho c tiêm t nh m ch)

Ng i l n:

- D phòng nôn và bu n nôn h u ph u.
- D phòng nôn và bu n nôn do x tr .
- i u tr tri u ch ng nôn và bu n nôn, bao g m c nôn và bu n nôn do au n a u c p tính.

Tr em t 1-18 tu i:

- Là thu c l a ch n hàng hai (second-line) d phòng nôn và bu n nôn xu t hi n mu n do hóa tr .
- Là thu c l a ch n hàng hai (second-line) i u tr nôn và bu n nôn h u ph u.

ng u ng

Ng i l n:

- D phòng nôn và bu n nôn xu t hi n mu n do hóa tr .
- D phòng nôn và bu n nôn do x tr .
- i u tr tri u ch ng nôn và bu n nôn, bao g m c nôn và bu n nôn do au n a u c p tính. Trong tr ng h p au n a u c p tính, metoclopramid làm t ng h p thu c a các thu c gi m au ng u ng khi dùng ph i h p.

Tr em t 1-18 tu i:

- Là thu c l a ch n hàng hai (second-line) d phòng nôn và bu n nôn xu t hi n mu n do hóa tr .

ng tr c tràng

Ng i l n:

- D phòng nôn và bu n nôn xu t hi n mu n do hóa tr .
- D phòng nôn và bu n nôn do x tr .

2. Li u dùng và cách dùng

ng tiêm

Tiêm b p ho c tiêm t nh m ch ch m trong vòng ít nh t 3 phút.

Ng i l n:

- D phòng nôn và bu n nôn h u ph u: khuy n cáo dùng li u 10mg
- D phòng nôn và bu n nôn do x tr : khuy n cáo dùng li u 10 mg x t i a 3 l n/ngày.
- i u tr tri u ch ng nôn và bu n nôn, bao g m c nôn và bu n nôn do au n a u c p tính: khuy n cáo dùng li u 10 mg x t i a 3 l n/ngày.
- Li u t i a khuy n cáo: 30 mg/ngày ho c 0,5mg/kg/ngày.
- Th i gian i u tr : dùng thu c theo ng tiêm trong th i gian ng n nh t, sau ó có th chuy n sang dùng thu c theo ng u ng ho c ng t tr c tràng.

Tr em t 1-18 tu i

- V i t t c các ch nh: khuy n cáo dùng li u 0,1 -0,15 mg/kg x t i a 3 l n/ngày, dùng ng t nh m ch.
- Li u t i a: 0,5mg/kg/ngày.

B ng tính li u cho tr em

Tu i	Cân n ng	Li u dùng	S l n dùng/ngày
1-3 tu i	10-14 kg	1 mg	T i a 3 l n/ngày
3-5 tu i	15-19 kg	2 mg	T i a 3 l n/ngày
5-9 tu i	20-29 kg	2,5 mg	T i a 3 l n/ngày
9-18 tu i	30-60kg	5 mg	T i a 3 l n/ngày
15-18tu i	> 60 kg	10 mg	T i a 3 l n/ngày

- Th i gian i u tr :
 - D phòng nôn và bu n nôn xu t hi n mu n do hóa tr : t i a trong vòng 5 ngày.
 - i u tr nôn và bu n nôn h u ph u: t i a trong vòng 48 gi .

ng u ng

Ng i l n

Áp d ng i v i t t c các ch nh:

- V i các ch ph m gi i phóng nhanh: khuy n cáo dùng li u 10 mg x t i a 3 l n/ngày
- V i các ch ph m gi i phóng kéo dài hàm l ng 15 mg: khuy n cáo dùng li u 15mg x t i a 2 l n/ngày
- V i các ch ph m gi i phóng kéo dài hàm l ng 30 mg: khuy n cáo dùng li u 30mg x 1 l n/ngày
- V i t t c các ch ph m v i hàm l ng khác nhau:
 - Li u t i a khuy n cáo: 30 mg/ngày ho c 0,5 mg/kg/ngày
 - Th i gian i u tr t i a: 5 ngày.

Tr em t 1-18 tu i

- D phòng nôn và bu n nôn xu t hi n mu n do hóa tr : khuy n cáo dùng li u 0,1 - 0,15 mg/kg x t i a 3 l n/ngày.
- Li u t i a: 0,5 mg/kg/ngày.
- Th i gian i u tr t i a: 5 ngày.

B ng tính li u cho tr em

Tu i	Cân n ng	Li u dùng	S l n dùng/ngày
1-3 tu i	10-14 kg	1 mg	T i a 3 l n/ngày
3-5 tu i	15-19 kg	2 mg	T i a 3 l n/ngày
5-9 tu i	20-29 kg	2,5 mg	T i a 3 l n/ngày
9-18 tu i	30-60 kg	5 mg	T i a 3 l n/ngày
15-18 tu i	> 60 kg	10 mg	T i a 3 l n/ngày

[i v i các ch ph m s d ng cho tr em, c n cung c p kèm theo d ng c ong thu c thích h p cùng h ng d n s d ng chi ti t trong nhãn thu c và t h ng d n s d ng].

Chú ý v i t t c các ch ph m thu c d ng viên nén/viên nang/b t c m:

- Nhân thu c và t h ng d n s d ng c a t t c các ch ph m c n b sung nh ng thông tin thích h p v li u dùng và cách dùng tùy theo t ng ch ph m v i các hàm l ng khác nhau.
- Không s d ng các ch ph m cho li u > 5mg/l n trên tr có cân n ng d i 61kg. V i i t ng này c n l a ch n các ch ph m khác có hàm l ng th p h n.
- Không s d ng các ch ph m cho li u 5mg/l n trên tr có cân n ng d i 30 kg. V i i t ng này c n l a ch n các ch ph m khác có hàm l ng th p h n.

ng tr c tràng

Ng i l n:

Áp d ng i v i t t c các ch nh:

- Li u khuy n cáo: 10 mg x t i a 3 l n/ngày.
- Li u t i a: 30 mg/ngày ho c 0,5 mg/kg/ngày.
- Th i gian i u tr t i a: 5 ngày.
- V i các ch ph m không ph i d ng gi i phóng kéo dài: kho ng cách a li u t i thi u là 6 gi , k c trong tr ng h p nôn ho c không dùng h t m t li u thu c (xem m c 4).
- V i d ng gi i phóng kéo dài hàm l ng 15 mg: kho ng cách a li u t i thi u là 12 gi , k c trong tr ng h p nôn ho c không dùng h t m t li u thu c (xem m c 4).
- V i d ng gi i phóng kéo dài hàm l ng 30 mg: kho ng cách a li u t i thi u là 24 gi , k c trong tr ng h p nôn ho c không dùng h t m t li u thu c (xem m c 4).

T t c các ng dùng

i t ng c b i t

- *Ng i cao tu i:* nên cân nh c gi m li u m t l n a thu c d a trên ch c n ng gan th n và th tr ng.
- *Suy th n:*
 - Suy th n giai o n cu i (thanh th i creatinin 15ml/phút): nên gi m li u hàng ngày xu ng 75%.
 - Suy th n n ng ho c trung bình (thanh th i creatinin 15 -60 ml/phút): nên gi m li u dùng xu ng 50% .
- *Suy gan*
 - Suy gan n ng: nên gi m li u dùng xu ng 50%.
- *Tr em:* Ch ng ch nh metoclopramid cho tr d i l tu i (xem m c 3).

3. Ch ng ch nh

Áp d ng i v i t t c các ch ph m

- Quá m n v i metoclopramid ho c b t k thành ph n nào c a thu c.
- Ch y máu tiêu hóa, t c ngh n c h c ho c th ng d dày ru t do thu c làm t ng nhu ng ru t và có th khi n tình tr ng b nh nhân n ng n h n.
- U t y th ng th n ho c nghi ng u t y th ng th n do nguy c gây các c n t ng huy t áp k ch phát.
- Có ti n s r i lo n v n ng do metoclopramid ho c r i lo n v n ng do thu c an th n.

- ng kinh (v i m t và c ng c n ng kinh t ng đ n).
- Parkinson
- Dùng ph i h p v i levodopa ho c các thu c ch v n dopamin (xem m c 5)
- Có ti n s methemoglobin huy t do metoclopramid ho c thi u men NADH cytochrome b5 reductase.
- Tr d i l tu i do nguy c x y ra r i lo n ngo i tháp t ng trên i t ng này (xem m c 4)

Áp d ng riêng i v i các ch ph m t tr c tràng

- M i b viêm tr c tràng ho c ch y máu tr c tràng.
- Tr d i 18 tu i.

4. C nh báo và th n tr ng

i v i t c các ch ph m không ph i d ng gi i phóng kéo dài v i các ng dùng khác nhau

R i lo n th n kinh

Có th x y ra các tri u ch ng r i lo n ngo i tháp, th ng g p trên tr em và ng i tr tu i và/ho c khi s đ ng li u cao. Nh ng ph n ng này th ng x y ra trong giai o n u dùng thu c, có tr ng h p x y ra sau khi dùng m t li u duy nh t. Nên ng ng thu c ngay khi có bi u hi n r i lo n ngo i tháp. Trong a s các tr ng h p, nh ng tri u ch ng này m t hoàn toàn sau khi ng ng thu c. Tuy nhiên, m t s tr ng h p c n dùng thu c i u tr tri u ch ng (benzodiazepin trên tr em và/ho c các thu c kháng cholinergic i u tr parkinson trên ng i l n).

Kho ng cách a li u ít nh t là 6 gi , k c trong tr ng h p nôn ho c không dùng h t m t li u thu c tránh nguy c quá li u (xem m c 2).

i u tr kéo dài b ng metoclopramid có th gây r i lo n v n ng mu n, nhi u tr ng h p không ph c h i, c bi t trên ng i cao tu i. Do ó, không nên kéo dài th i gian i u tr quá 3 tháng (xem m c 8). C n ng ng dùng thu c ngay khi có các bi u hi n r i lo n v n ng mu n trên lâm sàng.

H i ch ng an th n kinh ác tính ã c báo cáo v i metoclopramid dùng n c c ng nh ph i h p v i các thu c an th n khác (xem m c 8). B nh nhân c n ng ng thu c và có bi n pháp i u tr thích h p ngay khi x y ra các bi u hi n c a h i ch ng an th n kinh ác tính.

C n th n tr ng theo dõi nh ng b nh nhân có b nh th n kinh n n và b nh nhân a ng c i u tr b ng các thu c có c ch tác d ng trung ng (xem m c 3).

Metoclopramid có th làm n ng n thêm các tri u ch ng parkinson.

i v i các ch ph m gi i phóng kéo dài hàm l ng 15 mg

R i lo n th n kinh

Có th x y ra các tri u ch ng r i lo n ngo i tháp, th ng g p trên tr em và ng i tr tu i và/ho c khi s đ ng li u cao. Nh ng ph n ng này th ng x y ra trong giai o n u dùng thu c, có tr ng h p x y ra sau khi dùng m t li u duy nh t. Nên ng ng thu c ngay khi có bi u hi n r i lo n ngo i tháp. Trong a s các tr ng h p, nh ng tri u ch ng này m t hoàn toàn sau khi ng ng thu c. Tuy nhiên, m t s tr ng h p c n dùng thu c

điều trị triệu chứng (benzodiazepin trên trầm cảm và/hoặc các thuốc kháng cholinergic điều trị parkinson trên ngất lịm).

Khoảng cách liều ít nhất là 12 giờ, kể 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 miệng, nếu điều trị bằng hợp chất này, 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 miệng trên lâm sàng.

Hội chứng an thần kinh ác tính sẽ được báo cáo với metoclopramid dùng đơn lẻ 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 não và bệnh nhân đang sử dụng điều trị bằng các thuốc có cơ chế tác động trung ương (xem mục 3).

Metoclopramid có thể làm nặng thêm các triệu chứng parkinson.

Chỉ định các chứng phác mã dị 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 trầm cảm 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 thể xảy ra sau khi dùng một liều duy nhất. Nên ngừng thuốc ngay khi có biểu hiện rối loạn ngoại tháp. Trong tất cả 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 trầm cảm và/hoặc các thuốc kháng cholinergic điều trị parkinson trên ngất lịm).

Khoảng cách liều ít nhất là 24 giờ, kể 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 miệng, nếu điều trị bằng hợp chất này, 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 miệng trên lâm sàng.

Hội chứng an thần kinh ác tính sẽ được báo cáo với metoclopramid dùng đơn lẻ 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 não và bệnh nhân đang sử dụng điều trị bằng các thuốc có cơ chế tác động trung ương (xem mục 3).

Metoclopramid có thể làm nặng thêm các triệu chứng parkinson.

Chỉ định các chứng dùng

Methemoglobin huyết

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

Ri lo n tim m ch

Một số triệu chứng gặp các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên tim mạch đã được báo cáo bao gồm triệu chứng hoàn, nhịp tim chậm nghiêm trọng, ngưng 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 triệu chứng dùng thuốc tĩnh mạch cho người cao tuổi, bệnh nhân có rối loạn dẫn truyền tim (bao gồm kéo dài khoảng QT), bệnh nhân có rối loạn nhịp tim, nhịp tim chậm và những bệnh nhân dùng kèm các thuốc khác có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT.

Trong việc điều trị thuốc tĩnh mạch: tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng ít nhất 3 phút giảm nguy cơ gặp các phản ứng bất lợi như tụt huyết áp và chng ng i n m không yên.

Suy th n ho c suy gan

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

5. Tác dụng thuốc

Áp dụng i v i t t c ng dùng

Ph i h p ch ng ch nh

Chống chỉ định phối hợp metoclopramid với levodopa hoặc các thuốc chuyển dopamine do có ái kháng tương tranh (xem mục 3).

Ph i h p n ê n t r á n h

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

Ph i h p c n c â n n h c

Do metoclopramid làm tăng nhu động tiêu hóa nên có thể làm thay đổi sinh phẩm của một số thuốc.

- *Thu c kh á n g c h o l i n e r g i c* và *d n x u t m o r p h i n*: Các thuốc kháng cholinergic và dẫn xuất morphin có thể có ái kháng tương tranh với metoclopramid về hành động trên nhu động tiêu hóa.
- *C á c t h u c g i m á u t r u n g* (*d n x u t m o r p h i n*, *t h u c c h n g l o á u*, *t h u c a n t h n* *kh á n g h i s t a m i n H 1*, *t h u c a n t h n c h n g t r m c m*, *b a r b i t u r a t*, *c l o n i d i n* và *c á c t h u c* *l i ê n q u a n*): Với phối hợp các thuốc giảm đau trung ương và metoclopramid có thể làm tăng hành động trên tâm thần.
- *T h u c a n t h n*: Metoclopramid có thể làm tăng tác dụng của các thuốc an thần kinh và gây rối loạn ngoi thấp.
- *T h u c h s e r o t o n e r g i c*: Với phối hợp metoclopramid và các thuốc serotoninergic như các thuốc tái thu hồi chnl serotonin (SSRI) có thể làm tăng nguy cơ gặp hi chng serotonin.
- *D i g o x i n*: Metoclopramid có thể làm giảm sinh khả dụng của digoxin. Khi dùng phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ digoxin huyết tương.
- *C y c l o s p o r i n*: Metoclopramid làm tăng sinh khả dụng của cyclosporin (tăng Cmax lên 46% và tăng phân bố lên 22%). Khi dùng phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ cyclosporin huyết tương. Chưa rõ hướng tác động này trên lâm sàng.

- *Mivacurium và suxamethonium*: Metoclopramid tiêm có thể làm kéo dài tác dụng 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 nhiên quá trình lâm sàng của tác dụng chữa bệnh bị trì hoãn, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân phát hiện các phản ứng bất lợi.

6. nh h ng lên kh n ng sinh s n, th i k mang thai và cho con bú

Áp dụng i v i t t c các ng dùng

Th i k mang thai

Nhiều dữ liệu trên quần thể người phụ nữ có thai (vì trên 1000 chỉ tiêu được đưa ra) cho thấy metoclopramid không gây quái thai hoặc gây dị tật 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 ngộ độc thai nhi. Do đó, tránh dùng metoclopramid vào cuối thai kỳ; trong trường hợp phải dùng thuốc, cần theo dõi chặt chẽ các biểu hiện trên trẻ sinh ra.

Th i k cho con bú

Metoclopramid bài tiết một lượng nhỏ vào sữa 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 quần thể người phụ nữ cho con bú có sử dụng metoclopramid, cần cân nhắc việc ngừng thuốc.

7. nh h ng lên kh n ng lái xe và v n hành máy móc

Áp dụng i v i t t c các ng dùng

Metoclopramid có thể gây lú m, choáng váng, r i lo n v n ng, lo n tr ng l c c và có thể ảnh hưởng đến giác quan khi lái xe cũng như vận hành máy móc của người dùng thuốc.

8. Tác dụng không mong muốn

Áp dụng i v i t t c các ng dùng

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được liệt kê theo phân loạiitchc.

Tần suất gặp các quy định sau: rất thường gặp (> 1/10), thường gặp (> 1/100, < 1/10), ít gặp (> 1/1000, < 1/100), hiếm gặp (> 1/10000, < 1/1000), rất hiếm gặp (< 1/10000), không rõ (không có tính cụ thể dựa trên những dữ liệu hiện có).

Phân loạiitchc	T m s u t	Tác dụng không mong muốn
R i lo n t o máu và h b ch 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 thuốc vì các thuốc gây i phóng l u hu nh li u cao
R i lo n tim mạch		
	Ít gặp	Nhịp tim chậm, đặc biệt vì các chế phẩm dùng thuốc giảm đau

	Không rõ	Ng ng tim, x y ra trong th i gian ng n sau khi dùng ng tiêm, có th x y ra sau khi b ch m nh p tim (xem m c 4); block nh th t, ng ng xoang, c bi t v i các ch ph m ng t nh m ch; kéo dài kho ng QT trên i n tâm ; xo n nh
R i lo n n i ti t*		
	Ít g p	M t kinh, t ng prolactin huy t
	Hì m g p	Ti t nhi u s a
	Không rõ	Vú to nam
R i lo n tiêu hóa		
	Th ng g p	Tiêu ch y
R i lo n toàn thân và ph n ng t i n i tiêm		
	Th ng g p	Suy nh c
R i lo n mi n d ch		
	Ít g p	T ng m n c m
	Không rõ	Ph n ng ph n v (bao g m s c ph n v , c bi t v i các ch ph m dùng ng t nh m ch)
R i lo n th n kinh		
	R t th ng g p	Bu n ng , l m
	Th ng g p	R i lo n ngo i th áp (c bi t tr em và ng i tr và/ho c khi dùng quá li u, k c sau khi dùng m t li u duy nh t) (xem m c 4), h i ch ng parkinson và ch ng ng ng i không yên
	Ít g p	Lo n tr ng l c c , r i lo n v n ng, gi m kh n ng nh n th c
	Hì m g p	Cò gi t, c bi t trên b nh nhân ng kinh
	Không rõ	R i lo n v n ng mu n có th không h i ph c, trong ho c sau khi i u tr kéo dài, c bi t b nh nhân cao tu i (xem m c 4), h i ch ng an th n kinh ác tính (xem m c 4)
R i lo n tâm th n		
	Th ng g p	Tr m c m
	Ít g p	o giác
	Hì m g p	Lú l n
R i lo n m ch máu		
	Th ng g p	T t huy t áp, c bi t khi dùng ng t nh m ch
	Không rõ	S c, ng t sau khi tiêm, c n t ng huy t áp c p tính b nh nhân có u t y th ng th n (xem m c 3)

* R i lo n n i ti t trong quá trình i u tr kéo dài b ng metoclopramid có liên quan n t ng prolactin huy t (m t kinh, ti t nhi u s a, vú to nam).

Các ph n ng có m i liên quan ho c th ng x y ra khi dùng li u cao bao g m:

- R i lo n ngo i tháp: r i lo n tr ng l c c ho c r i lo n v n ng c p tính, h i ch ng parkinson, ch ng ng ng i không yên, th m chí sau khi dùng m t li u duy nh t, c bi t tr em và ng i tr (xem m c 4).
- L m , gi m kh n ng nh n th c, lú l n, o giác.

9. Quá li u và x trí

Áp d ng i v i t t c các ng dùng

Tri u ch ng

R i lo n ngo i tháp, l m , gi m kh n ng nh n th c, lú l n, o giác, ng ng tim ng ng th .

X trí

Trong tr ng h p x y ra r i lo n ngo i tháp, có th do quá li u ho c không, c n ng ng metoclopramid và s d ng các thu c i u tr tri u ch ng g m benzodiazepin tr nh và/ho c các thu c kháng cholinergic i u tr parkinson ng i l n.

C n i u tr tri u ch ng và theo dõi liên t c các ch c n ng tim m ch và hô h p tùy theo tình tr ng lâm sàng c a b nh nh n.