

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metoclopramide hameln 5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje metoclopramidi hydrochloridum 5 mg (jako metoclopramidi hydrochloridum monohydricum).

Dva ml roztoku obsahují metoclopramidi hydrochloridum 10 mg (jako metoclopramidi hydrochloridum monohydricum).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 3,19 mg sodíku - viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý a bezbarvý roztok bez viditelných částic.

pH 3,0 - 5,0

Osmolalita 270 - 310 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělá populace:

Metoclopramide hameln je u dospělých indikován k:

- prevenci pooperační nauzey a zvracení
- symptomatické léčbě nauzey a zvracení, včetně nauzey a zvracení vyvolaných akutní migrénou
- prevenci nauzey a zvracení vyvolaných radioterapií.

Pediatrická populace

Metoclopramide hameln je u dětí a dospívajících (ve věku 1-18 let) indikován k:

- prevenci pozdní nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií jako lék druhé volby
- léčbě akutní pooperační nauzey a zvracení jako lék druhé volby.

U ostatních indikací se použití u pediatrické populace nedoporučuje.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí pacienti (všechny indikace)

K prevenci pooperační nauzey a zvracení se doporučuje podat jednorázově dávku 10 mg. K symptomatické léčbě nauzey a zvracení, včetně nauzey a zvracení vyvolaných akutní migrénou a k

prevenci nauzey a zvracení vyvolaných radioterapií se doporučuje podat dávku 10 mg a opakovat podání až třikrát denně.

Maximální doporučená denní dávka je 30 mg nebo 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Injekční léčba musí být co nejkratší a co nejdříve je nutno přejít na perorální nebo rektální podání.

Maximální doporučená doba léčby je 5 dní.

Pediatričtí pacienti ve věku 1-18 let (všechny indikace)

Doporučená dávka je 0,1 až 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti podaná opakovaně až třikrát denně, intravenózně. Maximální denní dávka během 24 hodin je 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Tabulka dávkování

Věk	Tělesná hmotnost	Dávka	Frekvence
1 - 3 roky	10 - 14 kg	1 mg	až 3krát denně
3 - 5 let	15 - 19 kg	2 mg	až 3krát denně
5 - 9 let	20 - 29 kg	2,5 mg	až 3krát denně
9 - 18 let	30 - 60 kg	5 mg	až 3krát denně
15 - 18 let	nad 60 kg	10 mg	až 3krát denně

Maximální délka léčby již existující pooperační nauzey a zvracení je 48 hodin.

Maximální délka léčby při prevenci pozdní nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií je 5 dnů.

Způsob podání

Roztok lze podávat intravenózně nebo intramuskulárně.

Intravenózní dávky se musí podávat formou pomalého bolusu (nejméně během 3 minut).

Mezi dvěma dávkami musí být dodržen interval minimálně 6 hodin i v případě zvracení (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů je nutno zvážit snížení dávky, v závislosti na funkci ledvin, jater a celkovém stavu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů v terminálním stadiu poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 15 ml/min) má být dávka snížena o 75 %.

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-60 ml/min) má být dávka snížena o 50 % (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být dávka snížena o 50 % (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

U dětí do 1 roku je metoklopramid kontraindikován (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Gastrointestinální krvácení, mechanická obstrukce nebo gastrointestinální perforace, u nichž stimulace gastrointestinální motility představuje riziko.

- Potvrzený feochromocytom nebo podezření na něj, s ohledem na riziko epizod závažné hypertenze.
- Neuroleptiky nebo metoklopramidem vyvolaná tardivní dyskineze v anamnéze.
- Epilepsie (zvýšená frekvence a intenzita záchvatů).
- Parkinsonova choroba.
- Kombinace s levodopou nebo dopaminergními agonisty (viz bod 4.5).
- Známa anamnéza methemoglobinemie vyvolané metoklopramidem nebo deficit NADH cytochrom b5 reduktázy.
- Použití u dětí do 1 roku věku s ohledem na zvýšené riziko extrapyramidových poruch (viz bod 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neurologické poruchy

Zejména u dětí a mladých dospělých a/nebo při použití vyšších dávek mohou nastat extrapyramidové poruchy. Tyto nežádoucí účinky se obvykle objevují na začátku léčby a mohou nastat po jediném podání. V případě extrapyramidových symptomů je nutno podávání metoklopramidu okamžitě přerušit. Tyto nežádoucí účinky jsou po přerušení léčby obvykle zcela reverzibilní, ale mohou vyžadovat symptomatickou léčbu (u dětí benzodiazepiny a/nebo anticholinergní antiparkinsonika u dospělých).

Aby se předešlo předávkování, je nutno mezi podáním jednotlivých dávek metoklopramidu dodržet časový interval nejméně 6 hodin, jak je uvedeno v bodě 4.2, a to i v případě zvracení a odmítnutí dávky.

Delší doba léčby metoklopramidem může způsobit tardivní dyskinezi, potenciálně ireverzibilní, zejména u starších osob. S ohledem na riziko tardivní dyskineze nesmí léčba trvat déle než 3 měsíce (viz bod 4.8). Pokud se objeví klinické příznaky tardivní dyskineze, je nutno léčbu ukončit.

Při kombinaci metoklopramidu s neuroleptiky byly hlášeny případy neuroleptického maligního syndromu stejně jako při monoterapii metoklopramidem (viz bod 4.8). Při symptomech neuroleptického maligního syndromu je nutno metoklopramid okamžitě vysadit a zahájit vhodnou léčbu.

U pacientů se základním neurologickým onemocněním a u pacientů léčených jinými centrálně působícími léky je nutná zvláštní péče (viz bod 4.3).

Metoklopramid může zvýraznit symptomy Parkinsonovy choroby.

Methemoglobinemie

Byly hlášeny případy methemoglobinemie, která by mohla souviset s nedostatkem NADH cytochrom b5 reduktázy. V takových případech je nutno metoklopramid okamžitě a trvale vysadit a zahájit vhodná opatření (jako např. léčbu methylenovou modří).

Srdeční onemocnění

Po injekčním podání metoklopramidu, zejména intravenózní cestou, byly hlášeny závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky, včetně případů oběhového kolapsu, závažné bradykardie, srdeční zástavy a prodloužení QT intervalu (viz bod 4.8).

Je třeba zvláštní opatrnost při podávání metoklopramidu, především intravenózně, starším pacientům, pacientům se syndromem nemocného sinusu nebo jinými poruchami srdečního převodního systému (včetně prodloužení QT intervalu), pacientům s nekorigovanou elektrolytovou nerovnováhou, bradykardií a pacientům, kteří užívají jiné přípravky prodlužující QT interval (např. antiarytmika třídy IA a III, tricyklická antidepresiva, makrolidy, antipsychotika (viz bod 4.8)).

Intravenózní dávky se mají podávat formou pomalého bolusu (nejméně po dobu 3 minut), aby se snížilo riziko nežádoucích účinků (např. hypotenze, akatizie).

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížit dávku (viz bod 4.2).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampuli (2 ml), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace

Levodopa nebo dopaminergní agonisté a metoklopramid mají vzájemně antagonistický účinek (viz bod 4.3).

Kombinace, kterým se máte vyhnout

Alkohol zvyšuje sedativní účinek metoklopramidu.

Kombinace, které je nutno brát v úvahu

S ohledem na prokinetický účinek metoklopramidu se může měnit absorpce některých přípravků.

Anticholinergika a deriváty morfinu

Anticholinergika i deriváty morfinu mohou mít s metoklopramidem vzájemně antagonistický účinek na motilitu gastrointestinálního traktu.

Látky s tlumícím účinkem na centrální nervovou soustavu (deriváty morfinu, anxiolytika, sedativní H1 antihistaminika, sedativní antidepresiva, barbituráty, klonidin a související přípravky)

Sedativní účinky látek s tlumícím účinkem na centrální nervovou soustavu a metoklopramidu se vzájemně potencují.

Neuroleptika

Metoklopramid může mít s dalšími neuroleptiky aditivní efekt na výskyt extrapyramidových poruch.

Serotonergní přípravky

Současným používáním metoklopramidu a serotonergních přípravků, jako jsou SSRI, může dojít ke zvýšení rizika vzniku serotoninového syndromu.

Digoxin

Metoklopramid může snížit biologickou dostupnost digoxinu. Je nutné pečlivě sledovat koncentrace digoxinu v plazmě.

Cyklosporin

Metoklopramid zvyšuje biologickou dostupnost cyklosporinu (C_{max} o 46 % a expozici o 22 %). Je nutné pečlivě sledovat koncentrace cyklosporinu v plazmě. Klinický význam není zřejmý.

Mivakurium a suxamethonium

Injekce metoklopramidu může prodloužit trvání neuromuskulární blokády (přes inhibici plazmatické cholinesterázy).

Silné inhibitory CYP2D6

Úroveň expozice metoklopramidu roste při společném podávání se silnými inhibitory CYP2D6, jako je fluoxetin a paroxetin. I když je klinická významnost neznámá, je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků u pacientů.

Rifampicin

V publikované studii provedené na 12 zdravých dobrovolnících vedlo podávání 600 mg rifampicinu po dobu 6 dnů ke snížení plazmatické expozice metoklopramidu (AUC, plocha pod křivkou) a maximální koncentrace (C_{max}) o 68 % a 35 % v uvedeném pořadí. I když je klinický význam nejistý, je-li metoklopramid kombinován s rifampicinem nebo s jinými silnými induktory (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), pacienti mají být sledováni z hlediska možného výskytu nedostatečného antiemetického účinku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky ani fetální toxicitu. V případě klinické potřeby lze metoklopramid v těhotenství podávat. S ohledem na farmakologické vlastnosti (stejně jako u dalších neuroleptik) nelze v případě podání metoklopramidu na konci těhotenství vyloučit u novorozence extrapyramidový syndrom. Na konci těhotenství se metoklopramid nemá používat. Pokud je metoklopramid použit, je nutné neonatální sledování.

Kojení

Metoklopramid se v malé míře vylučuje do mateřského mléka. U kojených dětí nelze vyloučit výskyt nežádoucích účinků. Během léčby metoklopramidem se proto kojení nedoporučuje. Je nutno zvážit přerušení léčby metoklopramidem u kojících matek.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metoklopramid má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Metoklopramid může způsobit ospalost, závrať, dyskinezi a dystonii, které mohou ovlivnit vidění a také narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů. Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné $< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému		
	Není známo	Methemoglobinemie, která může souviset s deficitem NADH cytochromu b5 reduktázy, zejména u novorozenců (viz bod 4.4)

		Sulfhemoglobinemie, zejména při současném podání vysokých dávek léčivých přípravků uvolňujících síru
Poruchy imunitního systému		
	Méně časté	Hypersenzitivita
	Není známo	Anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku), zejména u intravenózní formy přípravku
Endokrinní poruchy*		
	Méně časté	Amenorea, hyperprolaktinemie
	Vzácné	Galaktorea
	Není známo	Gynekomastie
Psychiatrické poruchy		
	Časté	Deprese
	Méně časté	Halucinace
	Vzácné	Stav zmatenosti
	Není známo	Sebevražedné myšlenky
Poruchy nervového systému		
	Velmi časté	Ospalost
	Časté	Extrapyramidové poruchy (zejména u dětí a mladých dospělých a při překročení doporučené dávky, a to i po podání jediné dávky léku) (viz bod 4.4), Parkinsonova choroba, akatizie
	Méně časté	Dystonie (včetně poruch vidění a okulogyrické krize), dyskineze, snížený stav vědomí
	Vzácné	Křeče, zejména u epileptických pacientů
	Není známo	Tardivní dyskineze, která může být přetrvávající, během nebo po dlouhodobé léčbě, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4), neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4)
Srdeční poruchy		
	Méně časté	Bradykardie, zejména u intravenózní formy přípravku
	Není známo	Zástava srdce, objevující se brzy po injekčním podání, která může následovat po bradykardii (viz bod 4.4); atrioventrikulární blokáda, sinusová zástava, zejména u intravenózní formy přípravku; prodloužení QT intervalu na EKG; torsade de pointes
Cévní poruchy		
	Časté	Hypotenze, zejména u intravenózní formy přípravku
	Není známo	Šok, synkopa po injekčním podání. Akutní hypertenze u pacientů s feochromocytomem (viz bod 4.3). Přechodné zvýšení krevního tlaku
Gastrointestinální poruchy		
	Časté	Průjem
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Časté	Astenie

* Endokrinní choroby během dlouhodobé léčby v souvislosti s hyperprolaktinemií (amenorea, galaktorhea, gynekomastie).

Následující reakce, někdy související, se častěji objevují při vyšších dávkách:

- Extrapyramidové symptomy: akutní dystonie a dyskineze, parkinsonský syndrom, akatizie, a to i po podání jediné dávky léku, zejména u dětí a mladých dospělých (viz bod 4.4).
- Ospalost, snížený stav vědomí, zmatenost, halucinace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Extrapyramidové poruchy, ospalost, snížený stav vědomí, zmatenost, halucinace, může dojít k zástavě srdeční činnosti a dýchání.

Léčba

V případě extrapyramidových symptomů, ať už souvisejících s předávkováním nebo ne, je léčba pouze symptomatická (u dětí benzodiazepiny a/nebo anticholinergická antiparkinsonika u dospělých).

Je nutná symptomatická léčba a neustálé sledování srdečních a plicních funkcí v závislosti na klinickém stavu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu, prokinetika.

ATC skupina: A03FA01

Metoklopramid je substituovaný benzamid. Používá se mimo jiné pro jeho antiemetické vlastnosti.

Antiemetický účinek je výsledkem dvou mechanismů působících na centrální úrovni:

- antagonistický účinek na dopaminové receptory D₂ v chemoreceptorové spouštěcí zóně a v centru zvracení v prodloužené míše, které se podílejí na zvracení vyvolaném apomorfinem;
- antagonistický účinek na serotonergní receptory 5HT₃ a agonický účinek na receptory 5HT₄, které se podílejí na zvracení vyvolaném chemoterapií.

Kromě centrálního působení metoklopramid periferním mechanismem působí stimulačně na motilitu gastrointestinálního traktu. Působí zde jeho antidopaminergní účinek a posílení účinku acetylcholinu. Výsledkem je zrychlení vyprazdňování žaludku a zvýšení tonu dolního jícnového svěrače.

Metoklopramid neovlivňuje žaludeční sekreci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intramuskulárním podání je relativní biologická dostupnost ve srovnání s intravenózním podáním 60 až 100 %. Maximální plazmatické hladiny je dosaženo během 0,5-2 hodin.

Distribuční objem je 2-3 l/kg; 13-22 % se váže na plazmatické bílkoviny.

Metoklopramid se vylučuje převážně močí, a to jak v původní formě jako sulfát, tak ve formě glukuronidu. Hlavním metabolitem je N-4 sulfátový konjugát.

Poločas eliminace z plazmy je 5–6 hodin, bez ohledu na cestu podání.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je clearance metoklopramidu snížena až o 70 %, přitom se prodlužuje poločas eliminace z plazmy (přibližně 10 hodin u clearance kreatininu 10-50 ml/min a 15 hodin u clearance kreatininu <10 ml/min).

Porucha funkce jater

U pacientů s cirhózou jater byla pozorována kumulace metoklopramidu, související s 50 % snížením plazmatické clearance.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Testy na zvířatech nenaznačují žádné bezpečnostní riziko pro člověka. Vychází se z údajů z farmakologických studií týkajících se bezpečnosti a dat o toxicitě po opakovaném podání, genotoxicitě, karcinogenitě a reprodukční toxicitě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Monohydrát kyseliny citronové

Natrium-citrát

Voda pro injekci

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková, (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

Uchovávejte ampulky v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla třídy I o objemu 2 ml, které jsou zabaleny v krabičce po 10 ampulkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

20/240/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 12. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 8. 2024