

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metoclopramide hameln 5 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg metoklopramídiu-chloridu vo forme monohydrátu.

Jedna ampulka s 2 ml roztoku obsahuje 10 mg metoklopramídiu-chloridu vo forme monohydrátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jeden ml roztoku obsahuje 3,19 mg sodíka - pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Bezfarebný číry roztok, takmer bez viditeľných častôčiek.

pH 3,0 - 5,0

Osmolalita 270 - 310 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelá populácia:

Metoclopramide hameln je indikovaný u dospelých na:

- Prevenciu pooperačnej nauzey a vracania (post-operative nausea and vomiting, PONV).
- Symptomatickú liečbu nauzey a vracania, vrátane nauzey a vracania vyvolaných akútnou migrénou.
- Prevenciu nauzey a vracania vyvolaných rádioterapiou (radiotherapy induced nausea and vomiting, RINV).

Pediatická populácia:

Metoclopramide hameln je indikovaný u detí (vo veku 1 - 18 rokov) na:

- Prevenciu oneskorenej nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou (chemotherapy induced nausea and vomiting CINV) ako liek druhej voľby.
- Liečbu preukázanej pooperačnej nauzey a vracania (PONV) ako liek druhej voľby.

Pri iných indikáciách sa použitie v pediatickej populácii neodporúča.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí pacienti (všetky indikácie)

Na prevenciu PONV sa odporúča jednorazová dávka 10 mg. Symptomatická liečba nauzey a vracania, vrátane nauzey a vracania vyvolaných akútnou migrénou, a prevencia nauzey a vracania vyvolaných rádioterapiou (RINV): odporúčaná jednorazová dávka je 10 mg, opakovane podávaná až trikrát denne.

Maximálna odporúčaná denná dávka je 30 mg alebo 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti.

Injekčná liečba má trvať čo najkratšie a čo najskôr sa má prejsť na perorálnu alebo rektálnu liečbu.

Maximálna odporúčaná dĺžka liečby je 5 dní.

Pediatrickí pacienti vo veku 1 - 18 rokov (všetky indikácie)

Odporúčaná dávka je 0,1 až 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti, opakovane intravenózne podávaná až trikrát denne. Maximálna dávka v priebehu 24 hodín je 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti.

Tabuľka dávkovania

Vek	Telesná hmotnosť	Dávka	Frekvencia podávania
1 - 3 roky	10 - 14 kg	1 mg	Až 3-krát denne
3 - 5 rokov	15 - 19 kg	2 mg	Až 3-krát denne
5 - 9 rokov	20 - 29 kg	2,5 mg	Až 3-krát denne
9 - 18 rokov	30 - 60 kg	5 mg	Až 3-krát denne
15 - 18 rokov	Nad 60 kg	10 mg	Až 3-krát denne

Na liečbu preukázanej pooperačnej nauzey a vracania (PONV) je maximálna dĺžka liečby 48 hodín.

Na prevenciu oneskorenej nauzey a vracania vyvolaných chemoterapiou (CINV) je maximálna dĺžka liečby 5 dní.

Spôsob podávania

Roztok sa môže podávať intravenózne alebo intramuskulárne.

Intravenózne dávky sa majú podávať formou pomalého bolusu (počas aspoň 3 minút).

Medzi dvoma podaniami sa má dodržať minimálne 6-hodinový interval, dokonca aj v prípade vracania alebo vyvrátenia dávky (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Staršie osoby

U starších pacientov sa má zväziť zníženie dávky, a to na základe funkcie obličiek a pečene a celkového stavu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu \leq 15 ml/min) sa má denná dávka znížiť o 75 %.

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 60 ml/min) sa má dávka znížiť o 50 % (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa má dávka znížiť o 50 % (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Metoklopramid je kontraindikovaný u detí mladších ako 1 rok (pozri časť 4.3).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gastrointestinálne krvácanie, mechanická obštrukcia alebo gastrointestinálna perforácia, pri ktorej stimulácia gastrointestinálnej motility predstavuje riziko.
- Potvrdený alebo suspektný feochromocytóm kvôli riziku závažných hypertenzných epizód.
- Tardívna dyskinéza vyvolaná neuroleptikom alebo metoklopramidom v anamnéze.
- Epilepsia (zvýšená frekvencia a intenzita epileptických záchvatov).
- Parkinsonova choroba.
- Kombinácia s levodopou alebo dopaminergnými agonistami (pozri časť 4.5).
- Methemoglobinémia súvisiaca s podávaním metoklopramidu alebo nedostatok NADH cytochrómu b₅ v anamnéze.
- Použitie u detí mladších ako 1 rok kvôli zvýšenému riziku extrapyramídových porúch (pozri časť 4.2 a 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Neurologické poruchy

Môžu sa vyskytnúť extrapyramídové poruchy, najmä u detí a mladých dospelých, a/alebo pri použití vysokých dávok. Tieto reakcie sa zvyčajne vyskytujú na začiatku liečby a môžu sa vyskytnúť aj po jednorazovom podaní. V prípade výskytu extrapyramídových príznakov sa má liečba metoklopramidíniom-chloridom ihneď ukončiť. Tieto účinky sú zvyčajne úplne reverzibilné po ukončení liečby, ale môžu si vyžadovať symptomatickú liečbu (benzodiazepíny u detí a/alebo anticholinergné antiparkinsoniká u dospelých).

Medzi jednotlivými podaniami metoklopramidíniom-chloridu sa má dodržať aspoň 6-hodinový časový interval špecifikovaný v časti 4.2, dokonca aj v prípade vracania a vyvrátenia dávky, aby sa zabránilo predávkovaniu.

Dlhodobá liečba metoklopramidíniom-chloridom môže spôsobiť potenciálne ireverzibilnú tardívnu dyskinézu, najmä u starších osôb. Liečba nemá trvať dlhšie ako 3 mesiace kvôli riziku tardívnej dyskinézy (pozri časť 4.8). Ak sa objavia klinické príznaky tardívnej dyskinézy, liečba sa musí ukončiť.

Pri podávaní metoklopramidu v kombinácii s neuroleptikami ako aj pri podávaní metoklopramidu v monoterapii bol hlásený malígný neuroleptický syndróm (pozri časť 4.8). V prípade výskytu príznakov malígneho neuroleptického syndrómu sa má liečba metoklopramidíniom-chloridom ihneď ukončiť a má sa začať vhodná liečba.

Osobitná obozretnosť je potrebná u pacientov so základnými neurologickými ochoreniami a u pacientov liečených inými centrálnie pôsobiacimi liekmi (pozri časť 4.3).

Metoklopramidíniom-chlorid môže tiež zhoršiť príznaky Parkinsonovej choroby.

Methemoglobinémia

Hlásená bola methemoglobinémia, ktorá môže súvisieť s nedostatkom NADH cytochróm b₅ reduktázy. V takýchto prípadoch sa má liečba metoklopramidíniom-chloridom ihneď a natrvalo ukončiť a majú sa prijať náležité opatrenia (napríklad liečba metylénovou modrou).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Po injekčnom podaní metoklopramidíniom-chloridu, najmä intravenózne, boli hlásené závažné kardiovaskulárne nežiaduce účinky, vrátane prípadov kolapsu obehového systému, ťažkej bradykardie, zastavenia srdca a predĺženia QT intervalu (pozri časť 4.8).

Osobitná obozretnosť je potrebná, keď sa metoklopramidinium-chlorid podáva, najmä intravenózne, starším osobám, pacientom s poruchou sinusového uzlu („sick sinus syndrome“) alebo inými poruchami vedenia srdcových vzruchov (vrátane predĺženia QT intervalu), pacientom s nekorigovanou nerovnováhou elektrolytov, pacientom s bradykardiou a pacientom užívajúcim iné lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (napr. antiarytmiká triedy IA a III, tricyklické antidepresíva, makrolidy, antipsychotiká (pozri časť 4.8)).

Intravenózne dávky sa majú podávať formou pomalého bolusu (počas aspoň 3 minút), aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov (napr. hypotenzie, akatízie).

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej ampulke (2 ml), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikovaná kombinácia

Levodopa alebo dopaminergné agonisty a metoklopramid navzájom pôsobia antagonisticky (pozri časť 4.3).

Kombinácia, ktorej sa treba vyhnúť

Alkohol potencuje sedatívny účinok metoklopramidu.

Kombinácia, ktorú treba zvážiť

V dôsledku prokinetického účinku metoklopramidu sa môže zmeniť absorpcia niektorých liekov.

Anticholinergiká a deriváty morfinu

Anticholinergiká aj deriváty morfinu a metoklopramid môžu navzájom pôsobiť antagonisticky na motilitu tráviaceho traktu.

Látky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (deriváty morfinu, anxiolytiká, sedatívne HI-antihistaminiká, sedatívne antidepresíva, barbituráty, klonidín a príbuzné látky)

Sedatívny účinok látok s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém a sedatívny účinok metoklopramidu je potencovaný.

Neuroleptiká

Podávanie metoklopramidu spolu s inými neuroleptikami môže mať aditívny účinok na výskyt extrapyramídových porúch.

Serotonergné lieky

Použitie metoklopramidu so serotonergnými liekmi, akými sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI), môže zvyšovať riziko serotonínového syndrómu.

Digoxín

Metoklopramid môže znížiť biologickú dostupnosť digoxínu. Je potrebné pozorné sledovanie plazmatickej koncentrácie digoxínu.

Cyklosporín

Metoklopramid zvyšuje biologickú dostupnosť cyklosporínu (C_{\max} o 46 % a expozičnú o 22 %). Je potrebné pozorné sledovanie plazmatickej koncentrácie cyklosporínu. Klinický význam nie je zrejмый.

Mivakurium a suxametónium

Injekčne podaný metoklopramid môže predĺžiť trvanie neuromuskulárnej blokády (prostredníctvom inhibície plazmatickej cholinesterázy).

Silné inhibitory CYP2D6

Expozícia metoklopramidu je zvýšená, keď sa súbežne podáva so silnými inhibítormi CYP2D6, akými sú fluoxetín a paroxetín. Hoci klinický význam je neistý, pacienti majú byť sledovaní kvôli nežiaducim reakciám.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje získané z rozsiahleho súboru gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazujú na malformácie ani fetálnu toxicitu. Metoklopramidínium-chlorid sa môže používať počas gravidity, ak si to klinický stav vyžaduje. Vzhľadom na farmakologické vlastnosti (ako pri iných neuroleptikách) sa v prípade, že sa metoklopramidínu-chlorid podáva na konci gravidity, nedá vylúčiť extrapyramídový syndróm u novorodenca. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu metoklopramidínium-chloridu na konci gravidity. Ak sa metoklopramidínium-chlorid v tomto období používa, treba pristúpiť k monitorovaniu novorodenca.

Dojčenie

Metoklopramid sa v malom množstve vylučuje do materského mlieka. Nežiaduce reakcie u dojčeného dieťaťa nemôžu byť vylúčené. Preto sa metoklopramidínium-chlorid neodporúča používať počas dojčenia. U dojčiacich žien sa má zväziť ukončenie liečby metoklopramidínu-chloridom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Metoklopramidínium-chlorid má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Metoklopramidínium-chlorid môže spôsobovať ospalosť, závraty, dyskinézu a dystónie, ktoré by mohli ovplyvniť zrak a tiež narušiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov. Frekvencie výskytu sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému		
	Neznáme	Methemoglobinémiá, ktorá môže súvisieť s nedostatkom NADH-cytochróm-b5-reduktázy, najmä u novorodencov (pozri časť 4.4). Sulfhemoglobinémiá, hlavne pri súbežnom podávaní vysokých dávok liekov uvoľňujúcich síru.
Poruchy imunitného systému		
	Menej časté	Precitlivenosť
	Neznáme	Anafylaktická reakcia (vrátane anafylaktického šoku), najmä pri intravenózne liekovej forme
Poruchy endokrinného systému*		
	Menej časté	Amenorea, hyperprolaktinémia
	Zriedkavé	Galaktorea

	Neznáme	Gynekomastia
Psychické poruchy		
	Časté	Depresia
	Menej časté	Halucinácie
	Zriedkavé	Stav zmätenosti
	Neznáme	Samovražedné myšlienky
Poruchy nervového systému		
	Veľmi časté	Somnolencia
	Časté	Extrapyramídové poruchy (najmä u detí a mladých dospelých a/alebo pri prekročení odporúčanej dávky, dokonca aj po podaní jednej dávky lieku) (pozri časť 4.4), parkinsonizmus, akatízia
	Menej časté	Dystónia (vrátane porúch zraku a okulogyrickej krízy), dyskinéza, znížená úroveň vedomia
	Zriedkavé	Krče, najmä u epileptických pacientov
	Neznáme	Tardívna dyskinéza, ktorá môže byť perzistentná, vznikajúca počas dlhodobej liečby alebo po nej, najmä u starších pacientov (pozri časť 4.4), malígnu neuroleptický syndróm (pozri časť 4.4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
	Menej časté	Bradykardia, najmä pri intravenózne liekovej forme.
	Neznáme	Zastavenie srdca, ktoré sa vyskytuje krátko po injekčnom podaní a ktoré môže nasledovať po bradykardii (pozri časť 4.4); atrioventrikulárna blokáda, zastavenie činnosti sinoatriálneho uzla (sinus arrest), najmä pri intravenózne liekovej forme; predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme; Torsade de Pointes.
Poruchy ciev		
	Časté	Hypotenzia, najmä pri intravenózne liekovej forme
	Neznáme	Šok, synkopa po injekčnom podaní, akútna hypertenzia u pacientov s feochromocytómom (pozri časť 4.3), prechodné zvýšenie tlaku krvi
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
	Časté	Hnačka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
	Časté	Asténia

* Poruchy endokrinného systému počas dlhodobej liečby v súvislosti s hyperprolaktinemiou (amenorea, galaktorea, gynekomastia).

Nasledujúce reakcie, ktoré sa niekedy vyskytujú spoločne, sa častejšie objavujú pri používaní vysokých dávok:

- Extrapyramídové príznaky: akútna dystónia a dyskinéza, parkinsonov syndróm, akatízia, dokonca aj po podaní jednej dávky lieku, najmä u detí a mladých dospelých (pozri časť 4.4).
- Ospalosť, znížená úroveň vedomia, zmätenosť, halucinácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Môžu sa vyskytnúť extrapyramídové poruchy, ospalosť, znížená úroveň vedomia, zmätenosť, halucinácie a zastavenie srdca a dýchania.

Liečba

V prípade extrapyramídových príznakov, ktoré súvisia alebo nesúvisia s predávkovaním, je liečba iba symptomatická (benzodiazepíny u detí a/alebo anticholinergné antiparkinsoniká u dospelých).

Symptomatická liečba a nepretržité sledovanie kardiovaskulárnych a respiračných funkcií sa má vykonávať v závislosti od klinického stavu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na funkčné gastrointestinálne poruchy, prokinetiká. ATC kód: A03FA01

Metoklopramidínium-chlorid je substituovaný benzamid. Okrem rôznych vlastností sa používa pre svoju antiemetickú aktivitu. Antiemetický účinok je výsledkom dvoch mechanizmov pôsobiacich na centrálnu úroveň:

- antagonizmus dopamínových D2 receptorov v chemoreceptorovej spúšťacej zóne a v centre vracania v dreni, ktoré sa podieľajú na vracaní vyvolanom apomorfínom;
- antagonizmus serotonínových receptorov 5HT3 a agonizmus receptorov 5HT4, ktoré sa podieľajú na vracaní vyvolanom chemoterapiou.

Okrem centrálneho účinku má metoklopramid prostredníctvom periférneho mechanizmu účinku stimulačný účinok na motilitu tráviaceho traktu. Dochádza k antidopaminergnému účinku a posilneniu účinku acetylcholínu, čo má za následok zrýchlené vyprázdňovanie žalúdka a zvýšenie tlaku dolného pažerákového zvierača. Metoklopramid nemá vplyv na žľúdočnú sekréciu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intramuskulárnom podaní je relatívna biologická dostupnosť v porovnaní s intravenóznym podaním 60 až 100 %. Maximálne plazmatické hladiny sa dosiahnu v priebehu 0,5 až 2 hodín.

Distribučný objem je 2 - 3 l/kg; 13 - 22 % sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Metoklopramid sa vylučuje predovšetkým močom, a to v nezmenenej forme a vo forme sulfátu alebo glukuronidového konjugátu. Hlavným metabolitom je N-4 konjugát síry.

Plazmatický eliminačný polčas je 5 až 6 hodín bez ohľadu na spôsob podania.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je klírens metoklopramidu znížený až o 70 %, kým polčas eliminácie z plazmy je predĺžený (približne 10 hodín pri klírense kreatinínu 10 – 50 ml/minútu a 15 hodín pri klírense kreatinínu < 10 ml/minútu).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s cirhózou pečene sa pozorovala kumulácia metoklopramidu, ktorá súvisela s 50 % znížením plazmatického klírensu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Testy na zvieratách nenaznačujú žiadne bezpečnostné riziko pre ľudí. Vychádza sa z údajov z farmakologických štúdií týkajúcich sa bezpečnosti a údajov o toxicite po opakovanom podávaní, genotoxicite, karcinogenite a reprodukčnej toxicite.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina citrónová, monohydrát
Citrónan sodný
Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie. Ampulku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z bezfarebného neutrálneho skla typu I s nominálnym objemom 2 ml. Balenie obsahuje 10 ampuliek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

20/0017/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2020/03511-REG

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022