

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Metoklopramidklorid hameln 5 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine sadrži 5 mg metoklopramidklorida u obliku metoklopramidklorid hidrata.

Svaka ampula sa 2 ml otopine sadrži 10 mg metoklopramidklorida u obliku metoklopramidklorid hidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaki ml otopine sadrži do 3,19 mg natrija – vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Lijek je bistra, bezbojna otopina, bez vidljivih čestica.

pH 3,0 – 5,0

Osmolalnost 270 – 310 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli:

Metoklopramidklorid hameln je indiciran u odraslih za:

- Prevenciju postoperativne mučnine i povraćanja (engl. *postoperative nausea and vomiting*, PONV).
- Simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučninu i povraćanje inducirane akutnom migrenom.
- Prevenciju mučnine i povraćanja induciranih radioterapijom (engl. *Radiotherapy-induced nausea and vomiting*, RINV).

Pedijatrijska populacija:

Metoklopramidklorid hameln je indiciran u djece (1 – 18 godina) za:

- Prevenciju odgođenog nastupa mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom (engl. *chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) kao druga linija liječenja.
- Liječenje utvrđene postoperativne mučnine i povraćanja (PONV) kao druga linija liječenja.

Za ostale indikacije, primjena u pedijatrijskoj populaciji se ne preporučuje.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli pacijenti (sve indikacije)

Za prevenciju postoperativne mučnine i povraćanja preporučuje se jedna doza od 10 mg. Za simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučninu i povraćanje inducirane akutnom migrenom te za prevenciju mučnine i povraćanja induciranih radioterapijom (RINV): preporučena pojedinačna doza je 10 mg, koja se ponavlja do tri puta na dan.

Maksimalna preporučena dnevna doza je 30 mg ili 0,5 mg/kg tjelesne težine.

Trajanje injekcijskog liječenja trebalo bi biti što je moguće kraće, a prijelaz na oralno ili rektalno liječenje potrebno je izvršiti što je prije moguće.

Maksimalno preporučeno trajanje liječenja je 5 dana.

Pedijatrijski pacijenti u dobi od 1-18 godina (sve indikacije)

Preporučena doza je 0,1 do 0,15 mg/kg tjelesne težine, koja se ponavlja do tri puta na dan intravenskim putem primjene. Maksimalna doza u 24 sata je 0,5 mg/kg tjelesne težine.

Tablica doziranja

Dob	Tjelesna težina	Doza	Učestalost
1-3 godine	10-14 kg	1 mg	do 3 puta na dan
3-5 godina	15-19 kg	2 mg	do 3 puta na dan
5-9 godina	20-29 kg	2,5 mg	do 3 puta na dan
9-18 godina	30-60 kg	5 mg	do 3 puta na dan
15-18 godina	Više od 60 kg	10 mg	do 3 puta na dan

Maksimalno trajanje liječenja je 48 sati za liječenje potvrđene postoperativne mučnine i povraćanja (PONV).

Maksimalno trajanje liječenja je 5 dana za prevenciju odgođenog nastupa mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom (CINV).

Način primjene

Otopina se može primijeniti intravenski ili intramuskularno.

Doze u venu potrebno je primijeniti u polaganoj bolus injekciji (u trajanju od najmanje 3 minute).

Mora se poštovati minimalni razmak od 6 sati između dvije primjene, čak i u slučaju povraćanja ili neprihvatanja doze (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih je bolesnika potrebno razmotriti smanjenje doze na osnovi funkcije bubrega i jetre i cjelokupnog zdravstvenog stanja.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s bolešću bubrega u završnom stadiju (klirens kreatinina ≤ 15 ml/min), dnevnu je dozu potrebno smanjiti za 75 %.

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-60 ml/min), dozu je potrebno smanjiti za 50 % (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, dozu je potrebno smanjiti za 50 % (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

Metoklopramidklorid je kontraindiciran u djece mlađe od godinu dana (vidjeti dio 4.3).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Gastrointestinalno krvarenje, mehanička opstrukcija ili perforacija želuca i crijeva za koje stimulacija gastrointestinalnog motiliteta predstavlja rizik
- Potvrđeni ili suspektni feokromocitom, zbog rizika od teških epizoda hipertenzije
- Anamneza tardivne diskinezije izazvane neuroleptikom ili metoklopramidom
- Epilepsija (povećana učestalost i intenzitet kriza)
- Parkinsonova bolest
- Kombinacija s levodopom ili dopaminergičkim agonistima (vidjeti dio 4.5)
- Poznata anamneza methemoglobinemije kod primjene metoklopramidklorida ili nedostatak NADH citokroma-b5.
- Primjena u djece mlađe od 1 godine zbog povećanog rizika od ekstrapiramidalnih poremećaja (vidjeti dio 4.2 i 4.4)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neurološki poremećaji

Mogu se javiti ekstrapiramidalni poremećaji, osobito u djece i mladih odraslih osoba, i/ili pri korištenju visokih doza. Ove se reakcije obično javljaju na početku liječenja i mogu se pojaviti čak i nakon jedne primjene. U slučaju ekstrapiramidalnih simptoma odmah treba obustaviti davanje metoklopramidklorida. Ti su učinci općenito potpuno reverzibilni nakon prestanka liječenja, ali mogu zahtijevati simptomatsko liječenje (benzodiazepini u djece i/ili antikolinergički antiparkinsonici u odraslih).

Kako bi se izbjeglo predoziranje, između svake primjene metoklopramidklorida potrebno je pridržavati se vremenskog intervala od najmanje 6 sati navedenog u dijelu 4.2, čak i u slučaju povraćanja i neprihvatanja doze.

Produljeno liječenje metoklopramidkloridom može uzrokovati tardivnu diskineziju, potencijalno ireverzibilnu, osobito u starijih osoba. Liječenje ne smije trajati duže od 3 mjeseca zbog rizika od tardivne diskinezije (vidjeti dio 4.8). Liječenje se mora prekinuti ako se pojave klinički znakovi tardivne diskinezije.

Zabilježen je maligni neuroleptički sindrom tijekom primjene metoklopramida u kombinaciji s neurolepticima, kao i s monoterapijom metoklopramidom (vidjeti dio 4.8). U slučaju simptoma malignog neuroleptičkog sindroma, odmah treba prekinuti davanje metoklopramidklorida i te je potrebno započeti odgovarajuće liječenje.

Posebnu pozornost treba posvetiti bolesnicima s već postojećim neurološkim bolestima i bolesnicima koji se liječe drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.3).

Metoklopramidklorid može također pogoršati i simptome Parkinsonove bolesti.

Methemoglobinemija

Zabilježena je methemoglobinemija koja bi mogla biti povezana s nedostatkom NADH citokrom b5 reduktazom. U takvim slučajevima treba odmah i trajno prekinuti primjenu metoklopramidklorida i započeti odgovarajuće mjere (poput liječenja metilenskim plavilom).

Srčani poremećaji

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih kardiovaskularnih nuspojava, uključujući slučajeve cirkulacijskog kolapsa, teške bradikardije, zastoja srca i produljenja QT intervala nakon primjene metoklopramidklorida injekcijom, osobito intravenoskim putem (vidjeti dio 4.8).

Poseban oprez potreban je tijekom primjene metoklopramidklorida, osobito intravenoskim putem u starijoj populaciji, bolesnicima sa "sindromom bolesnog sinusa" ili drugim poremećajima srčane provodljivosti (uključujući produljenje QT intervala), bolesnicima s nekorigitiranom neravnotežom elektrolita, bradikardijom i onima koji uzimaju druge lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici (vidjeti dio 4.8)).

Intravenske doze treba primijeniti kao spor bolus (barem dulje od 3 minute) kako bi se smanjio rizik od nuspojava (npr. hipotenzija, akatizija).

Zatajenje bubrega i jetre

U bolesnika sa zatajenjem bubrega ili s teškim zatajenjem jetre, preporučuje se smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ampuli (2 ml), odnosno, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana kombinacija

Levodopa ili dopaminergički agonisti i metoklopramidklorid imaju međusobno antagonističko djelovanje (vidjeti dio 4.3).

Kombinacija koju je potrebno izbjegavati

Alkohol pojačava sedativni učinak metoklopramidklorida.

Kombinacija koju je potrebno uzeti u obzir

Zbog prokinetičkog učinka metoklopramidklorida, apsorpcija određenih lijekova može biti promijenjena.

Antikolinergici i derivati morfina

I antikolinergici i derivati morfina mogu imati antagonističko djelovanje s metoklopramidkloridom na motilitet probavnog sustava.

Depresori središnjeg živčanog sustava (derivati morfina, anksiolitici, sedativni H1 antihistaminici, sedativni antidepresivi, barbiturati, klonidin i srodni lijekovi)

Pojačani su sedativni učinci depresora središnjeg živčanog sustava i metoklopramidklorida.

Neuroleptici

Metoklopramidklorid može imati aditivni učinak s drugim neurolepticima na pojavu ekstrapiramidalnih poremećaja.

Serotonergički lijekovi

Primjena metoklopramidklorida sa serotonergičkim lijekovima, poput SSRI, može povećati rizik od serotoniniskog sindroma.

Digoksin

Metoklopramidklorid može sniziti bioraspoloživost digoksina. Potrebno je pomno nadzirati koncentraciju digoksina u plazmi.

Ciklosporin

Metoklopramidklorid povećava bioraspoloživost ciklosporina (C_{max} za 46 % i izloženost za 22 %). Potrebno je pomno nadzirati koncentraciju ciklosporina u plazmi. Nisu jasno utvrđene kliničke posljedice.

Mivakurij i suksametonij

Injekcija metoklopramida može produljiti trajanje neuromuskularnog bloka (putem inhibicije kolinesteraze u plazmi).

Snažni CYP2D6 inhibitori

Razine izloženosti metoklopramidkloridu povećavaju se istodobnom primjenom sa snažnim inhibitorima CYP2D6, poput fluoksetina i paroksetina. Iako je klinički značaj neizvjestan, potrebno je pratiti bolesnike radi mogućih nuspojava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 izloženih trudnoća) ukazuje na to da nema toksičnosti vezano za malformacije, niti fetotoksičnosti. Metoklopramidklorid može se primjenjivati tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. Zbog njegovih farmakoloških svojstava (kao i kod drugih neuroleptika), u slučaju primjene metoklopramidklorida na kraju trudnoće, ne može se isključiti ekstrapiramidalni sindrom u novorođenčadi. Metoklopramidklorid treba izbjegavati na kraju trudnoće. Ako se koristi metoklopramidklorid, potreban je neonatalni nadzor.

Dojenje

Metoklopramid se izlučuje u majčino mlijeko u niskim razinama. Ipak, ne mogu se isključiti nuspojave u dojenog dojenčeta. Stoga se ne preporučuje primjena metoklopramidklorida tijekom dojenja. Potrebno je razmotriti prekid primjene metoklopramidklorida u dojilja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metoklopramidklorid ima umjeren utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Metoklopramidklorid može uzrokovati omamljenost, omaglicu, diskineziju i distoniju koje mogu utjecati na vid, i na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave navedene prema organskim sustavima. Učestalosti su definirane prema sljedećoj konvenciji: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$), vrlo rijetke ($< 1/10,000$), nepoznate (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasa organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
	nepoznato	Methemoglobinemija, koja bi mogla biti

		povezana s nedostatkom NADH citokrom b5 reduktaze, osobito u novorođenčadi (vidjeti dio 4.4) Sulfhemoglobinemija, uglavnom uz istodobnu primjenu visokih doza lijekova koji oslobađaju sumpor
Poremećaji imunološkog sustava		
	manje često	preosjetljivost
	nepoznato	anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok) posebice s intravenoznom formulacijom
Endokrini poremećaji*		
	manje često	amenoreja, hiperprolaktinemija
	rijetko	galaktoreja
	nepoznato	ginekomastija
Psihijatrijski poremećaji		
	često	depresija
	manje često	halucinacije
	rijetko	stanje konfuzije
	nepoznato	Suicidalne ideje
Poremećaji živčanog sustava		
	vrlo često	somnolencija
	često	ekstrapiramidalni poremećaji (posebice u djece i mladih i/ili pri prekoračenju preporučene doze, čak i nakon davanja samo jedne doze lijeka) (vidjeti dio 4.4), Parkinsonova bolest, akatizija
	manje često	distonija (uključujući smetnje vida i okularnu krizu), diskinezija, snižena razina svijesti
	rijetko	konvulzije, osobito u epileptičara
	nepoznato	tardivna diskinezija koja može biti perzistentna, tijekom ili nakon duljeg liječenja, osobito u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4), neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji		
	manje često	bradikardija, posebice s intravenskom formulacijom
	nepoznato	srčani zastoj, javlja se ubrzo nakon davanja injekcije, i može uslijediti nakon bradikardije (vidjeti dio 4.4); atrioventrikularni blok, sinusni zastoj posebice s intravenoznom formulacijom; produljenje QT intervala na elektrokardiogramu; Torsade de Pointes
Krvožilni poremećaji		
	često	hipotenzija, posebice s intravenskom formulacijom
	nepoznato	šok, sinkopa (nesvjestica) nakon davanja injekcije. Akutna hipertenzija u bolesnika s feokromocitomom (vidjeti dio 4.3) prolazni porast krvnog tlaka
Poremećaji probavnog sustava		
	često	dijareja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
	često	astenija

*Endokrini poremećaji tijekom produljenog liječenja vezano za hiperprolaktinemiju (amenoreja, galaktoreja, ginekomastija).

Sljedeće reakcije, ponekad povezane, javljaju se češće kada se koriste visoke doze:

- ekstrapiramidalni simptomi: akutna distonija i diskinezija, sindrom Parkinsonove bolesti, akatizija, čak i nakon davanja samo jedne doze lijeka, posebice u djece i u mladima (vidjeti dio 4.4).
- omamljenost, snižena razina svijesti, konfuzija, halucinacije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Mogu se javiti ekstrapiramidalni poremećaji, omamljenost, smanjena razina svijesti, konfuzija i kardiorespiratorni zastoj.

Liječenje

U slučaju pojave ekstrapiramidalnih simptoma koji su povezani ili nisu povezani s predoziranjem, liječenje je samo simptomatsko (benzodiazepini u djece i/ili antikolinergički antiparkinsonici u odraslih).

Potrebno je provesti simptomatsko liječenje i kontinuirano praćenje kardiovaskularnih i respiratornih funkcija u skladu s kliničkim statusom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje; propulzivi, ATK šifra: A03FA01

Metoklopramidklorid je supstituirani benzamid. Među raznim svojstvima, koristi se zbog svog antiemetičkog djelovanja. Antiemetički učinak rezultat je dva mehanizma koji djeluju na središnjoj razini:

- antagonizam dopaminskih D2 receptora u zoni okidanja kemoreceptora i u centru za povraćanje u meduli, koji je uključen u povraćanje izazvano apomorfinom;
- antagonizam serotonergičkih 5HT3 receptora i agonizam 5HT4 receptora uključenih u povraćanje koje je izazvano kemoterapijom.

Osim središnjeg djelovanja, metoklopramid kroz periferni mehanizam djelovanja ima stimulirajući učinak na probavni motilitet. Postoji antidopaminergički učinak i pojačavanje djelovanja acetilkolina, što rezultira ubrzanim pražnjenjem želuca i povećanjem donjeg pritiska sfinktera jednjaka. Metoklopramidklorid nema utjecaja na želučanu sekreciju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intramuskularne primjene, relativna bioraspoloživost u usporedbi s intravenoznom primjenom iznosi 60 do 100 %. Vrhunac razine u plazmi postižu se unutar 0,5 do 2 sata.

Volumen distribucije iznosi 2-3 l/kg; 13-22 % veže se za proteine plazme.

Metoklopramid se izlučuje prvenstveno urinom, u nepromijenjenom obliku i u obliku sulfata ili glukuronida. Glavni metabolit je konjugat sumpora N-4.

Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 5 do 6 sati, bez obzira na način davanja lijeka.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens metoklopramida smanjen je za do 70 % u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, dok je poluvrijeme eliminacije iz plazme povećano (oko 10 sati za klirens kreatinina od 10-50 ml/minuti i 15 sati za klirens kreatinina <10 ml/minuti).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s cirozom jetre, zabilježeno je nakupljanje metoklopramida, povezano s 50 % smanjenjem klirensa plazme.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na rizik vezano za sigurnost ljudi. Takav zaključak temelji se na podacima iz farmakoloških studija u pogledu sigurnosti i datuma o toksičnosti nakon ponovljene primjene, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivnoj toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Citratna kiselina hidrat
Natrijev citrat
Voda za injekcije
Kloridna kiselina, koncentrirana (za pH prilagodbu)
Natrijev hidroksid (za pH prilagodbu)

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Ampulu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojno neutralno staklo vrste I, ampule od 2 ml pakirane u kartonske kutije s po 10 ampula u svakoj.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-331932913

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. siječanj 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-