

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metoklopramid hameln 5 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 5,00 mg metoklopramidijevega klorida v obliki metoklopramidijevega klorida monohidrata.

Ena ampula z 2 ml raztopine vsebuje 10 mg metoklopramidijevega klorida v obliki metoklopramidijevega klorida monohidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 3,19 mg natrija – glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija).

Zdravilo je bistra, brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.

pH 3,0-5,0

Osmolalnost 270-310 mosmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasla populacija:

Zdravilo Metoklopramid hameln je pri odraslih indicirano za:

- preprečevanje pooperacijske navzee in bruhanja (PONB),
- simptomatsko zdravljenje navzee in bruhanja, vključno z navzeo in bruhanjem zaradi akutne migrene,
- preprečevanje z radioterapijo povzročene navzee in bruhanja (RPNB).

Pediatrična populacija:

Zdravilo Metoklopramid hameln je pri otrocih (starih od 1 do 18 let) indicirano za:

- preprečevanje zakasnele, s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja (KPNB) kot zdravljenje drugega izbora,
- zdravljenje že nastale pooperacijske navzee in bruhanja (PONB) kot zdravljenje drugega izbora.

Za druge indikacije uporaba v pediatrični populaciji ni priporočljiva.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli bolniki (vse indikacije)

Priporočeni enkratni odmerek za preprečevanje PONB je 10 mg. Za simptomatsko zdravljenje navzee in bruhanja, vključno z navzeo in bruhanjem zaradi akutne migrene, in za preprečevanje z radioterapijo povzročene navzee in bruhanja (RPNB) je priporočeni enkratni odmerek 10 mg, ki se lahko ponovi do trikrat na dan.

Največji priporočeni dnevni odmerek je 30 mg ali 0,5 mg/kg telesne mase.

Zdravljenje z injiciranjem zdravila mora trajati čim krajši čas in čim prej je treba preiti na peroralno ali rektalno zdravljenje.

Najdaljši priporočeni čas zdravljenja je 5 dni.

Pediatričnih bolniki, stari od 1 do 18 let (vse indikacije)

Priporočeni odmerek je od 0,1 do 0,15 mg/kg telesne mase, ki se lahko ponovi do trikrat na dan, intravensko. Največji odmerek v 24 urah je 0,5 mg/kg telesne mase.

Preglednica odmerjanja

Starost	Telesna masa	Odmerek	Pogostnost
1-3 leta	10-14 kg	1 mg	do 3-krat na dan
3-5 let	15-19 kg	2 mg	do 3-krat na dan
5-9 let	20-29 kg	2,5 mg	do 3-krat na dan
9-18 let	30-60 kg	5 mg	do 3-krat na dan
15-18 let	več kot 60 kg	10 mg	do 3-krat na dan

Za zdravljenje že nastale pooperacijske navzee in bruhanja (PONB) je najdaljši čas zdravljenja 48 ur.

Za preprečevanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja (KPNB) je najdaljši čas zdravljenja 5 ur.

Način uporabe

Raztopino je mogoče dati intravensko ali intramuskularno.

Intravenske odmerke je treba dati kot počasen bolus (dajanje mora trajati vsaj 3 minute).

Med dvema odmerkoma zdravila mora miniti vsaj 6 ur, tudi v primeru bruhanja ali zavrnitve odmerka (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka glede na delovanje ledvic in jeter ter splošno oslabelost.

Okvara ledvic

Bolnikom s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina ≤ 15 ml/min) je treba dnevni odmerek zmanjšati za 75 %.

Bolnikom z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od 15 do 60 ml/min) je treba odmerek zmanjšati za 50 % (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom s hudo okvaro jeter je treba odmerek zmanjšati za 50 % (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Metoklopramidjev klorid je kontraindiciran pri otrocih, mlajših od 1 leta (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Krvavitev v prebavilih, mehanska obstrukcija ali perforacija prebavil, pri katerih stimulacija motilitete prebavil pomeni tveganje
- Potrjen feokromocitom ali sum nanj (zaradi tveganja za hude hipertenzivne epizode)
- Anamneza tardivne diskinezije, povzročene z nevroleptiki ali metoklopramidom
- Epilepsija (večja pogostnost in intenzivnost napadov)
- Parkinsonova bolezen
- Uporaba levodope ali dopaminergičnih agonistov (glejte poglavje 4.5)
- Anamneza methemoglobinemije med uporabo metoklopramidovega klorida ali pomanjkanje NADH citokrom b5 reduktaze.
- Uporaba pri otrocih, mlajših od 1 leta, zaradi večjega tveganja za ekstrapiramidne motnje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nevrološke motnje

Pojavijo se lahko ekstrapiramidne motnje, zlasti pri otrocih in mladih odraslih in/ali med uporabo velikih odmerkov. Te reakcije se običajno pojavijo na začetku zdravljenja in lahko se pojavijo celo po uporabi enega samega odmerka. Če se pojavijo ekstrapiramidni simptomi, je treba zdravljenje z metoklopramidijevim kloridom nemudoma prekiniti. Na splošno so ti učinki po prenehanju zdravljenja popolnoma reverzibilni, potrebno pa je lahko simptomatsko zdravljenje (benzodiazepini pri otrocih in/ali antiholinergični antiparkinsoniki pri odraslih).

Da bi se preprečilo preveliko odmerjanje, mora med posameznimi odmerki metoklopramidovega klorida miniti vsaj 6 ur (kot je navedeno v poglavju 4.2), in sicer tudi v primeru bruhanja ali zavrnitve odmerka.

Dolgotrajno zdravljenje z metoklopramidijevim kloridom lahko povzroči tardivno diskinezijo, ki je lahko ireverzibilna, zlasti pri starejših. Zaradi tveganja za tardivno diskinezijo (glejte poglavje 4.8) zdravljenje ne sme trajati več kot 3 mesece. Če se pojavijo klinični znaki tardivne diskinezije, je treba zdravljenje prenehati.

Med zdravljenjem z metoklopramidom v kombinaciji z nevroleptiki, pa tudi med samostojnim zdravljenjem z metoklopramidom so poročali o nevroleptičnem malignem sindromu (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo simptomi nevroleptičnega malignega sindroma, je treba zdravljenje z metoklopramidijevim kloridom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z obstoječimi nevrološkimi motnjami in bolnikih, ki prejemajo druga centralno delujoča zdravila (glejte poglavje 4.3).

Metoklopramidijev klorid lahko poslabša tudi simptome Parkinsonove bolezni.

Methemoglobinemija

Poročali so o methemoglobinemiji, ki je lahko povezana s pomanjkanjem NADH citokrom b5 reduktaze. V takšnih primerih je treba zdravljenje z metoklopramidijevim kloridom takoj in trajno prekiniti ter uvesti ustrezne ukrepe (na primer zdravljenje z metilensko modrim).

Srčne bolezni

Po injiciranju metoklopramidijevega klorida, zlasti po intravenski uporabi, so poročali o resnih srčno-žilnih neželenih učinkih, vključno s primeri cirkulacijskega kolapsa, hude bradikardije, zastoja srca in podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri uporabi metoklopramidijevega klorida, zlasti intravenski uporabi pri starejših osebah, pri bolnikih z boleznijo sinusnega vozla ali drugim srčnimi prevodnimi motnjami (vključno s podaljšanjem QT), bolnikih z nekorigiranim neravnovesjem elektrolitov, bradikardijo ali uporabo drugih zdravil, ki podaljšajo interval QT (npr. antiaritmiki iz skupin IA in III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotiki (glejte poglavje 4.8)).

Intravenske odmerke je treba dati kot počasen bolus (dajanje mora trajati vsaj 3 minute), da se zmanjša tveganja za neželene učinke (npr. hipotenzijo, akatizijo).

Okvara ledvic ali jeter

Bolnikom z okvaro ledvic ali hudo okvaro jeter je odmerek priporočljivo zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ampulo (2 ml), kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirana kombinacija

Levodopa ali dopaminergični agonisti ter metoklopramidijev klorid so medsebojno antagonistični (glejte poglavje 4.3).

Kombinacija, ki se ji je treba izogibati

Alkohol poveča sedativni učinek metoklopramidijevega klorida.

Kombinacije, na katere je treba paziti

Prokinetični učinek metoklopramidijevega klorida lahko spremeni absorpcijo nekaterih zdravil.

Antiholinergiki in derivati morfina

Antiholinergiki in derivati morfina imajo lahko ob sočasni uporabi z metoklopramidijevim kloridom antagonistično medsebojno delovanje na motiliteto prebavil.

Zaviralci centralnega živčevja (derivati morfina, anksiolitiki, sedativni H1-antihistaminiki, sedativni antidepresivi, barbiturati, klonidin in sorodne učinkovine)

Sedativni učinki zaviralcev osrednjega živčevja in metoklopramidijevega klorida se stopnjujejo.

Nevroleptiki

Metoklopramidijev klorid ima lahko skupaj z drugimi nevroleptiki aditivni učinek na pojavnost ekstrapiramidnih motenj.

Serotoninergična zdravila

Uporaba metoklopramidijevega klorida s serotoninergičnimi zdravili, kakršna so selektivni zaviralci sprejema serotonina (SSRI), lahko poveča tveganje za pojav serotoninskega sindroma.

Digoksin

Metoklopramidijev klorid lahko zmanjša biološko uporabnost digoksina. Koncentracijo digoksina v plazmi je treba skrbno kontrolirati.

Ciklosporin

Metoklopramidijev klorid poveča biološko uporabnost ciklosporina (C_{\max} za 46 % in izpostavljenost za 22 %). Koncentracijo ciklosporina v plazmi je treba skrbno kontrolirati. Klinične posledice tega niso znane.

Mivakurij in suksametonij

Injiciranje metoklopramida lahko podaljša trajanje živčno-mišičnega bloka (zaradi zavrtja plazemske holinesteraze).

Močni zaviralci CYP2D6

Izpostavljenost metoklopramidijevemu kloridu se poveča med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP2D6, kot sta fluoksetin in paroksetin. Klinični pomen tega sicer ni znan, toda bolnike je treba nadzorovati glede neželenih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Obsežni podatki o nosečnicah (več kot 1000 primerov izidov po izpostavljenosti) ne kažejo malformacijske toksičnosti ali fetotoksičnosti. Metoklopramidijev klorid se lahko uporablja med nosečnostjo, če je klinično potreben. Zaradi farmakoloških lastnosti (tako kot pri drugih nevroleptikih) v primeru uporabe metoklopramidijevega klorida ob koncu nosečnosti ni mogoče izključiti možnosti za pojav ekstrapiramidnega sindroma pri novorojenčku. Ob koncu nosečnosti se je treba uporabiti metoklopramidijevega klorida izogibati, v primeru njegove uporabe pa je treba novorojenčka nadzirati.

Dojenje

Metoklopramidijev klorid se v majhni meri izloča v materino mleko. Neželenih učinkov pri dojenem dojenčku ni mogoče izključiti. Zato uporaba metoklopramidijevega klorida med obdobjem dojenja ni priporočljiva. Pri doječih ženskah je treba razmisliti o prenehanju uporabe metoklopramidijevega klorida.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Metoklopramidijev klorid ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Metoklopramidijev klorid lahko povzroči zaspanost, omotico, diskinezijo in distonije. To lahko vpliva na vid in tudi ovira sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih. Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
	Neznana	methemoglobinemija, ki je lahko povezana s pomanjkanjem NADH citokrom b5 reduktaze, zlasti pri novorojenčkih (glejte poglavje 4.4)

		sulfhemoglobinemija, predvsem med sočasno uporabo z velikimi odmerki zdravil, ki sproščajo žveplo
Bolezni imunskega sistema		
	Občasni	Preobčutljivost
	Neznana	anafilaktična reakcija (vključno z anafilaktičnim šokom), zlasti med uporabo intravenske oblike zdravila
Bolezni endokrinega sistema*		
	Občasni	amenoreja, hiperprolaktinemija
	Redki	galaktoreja
	Neznana	ginekomastija
Psihiatrične motnje		
	Pogosti	depresija
	Občasni	halucinacije
	Redki	stanje zmedenosti
	Neznana	samomorilne misli
Bolezni živčevja		
	Zelo pogosti	somnolenca
	Pogosti	ekstrapiramidne motnje (zlasti pri otrocih in mladih odraslih in/ali v primeru, da je presežen priporočeni odmerek, lahko celo po uporabi enega samega odmerka zdravila) (glejte poglavje 4.4), parkinsonizem, akatizija
	Občasni	distonija (vključno z motnjami vida in okulogirno krizo), diskinezija, zmanjšana raven zavesti
	Redki	konvulzije, zlasti pri bolnikih z epilepsijo
	Neznana	tardivna diskinezija (lahko persistentna) med in po dolgotrajnem zdravljenju, zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4), nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.4)
Srčne bolezni		
	Občasni	bradikardija, zlasti med uporabo intravenske oblike zdravila
	Neznana	zastoj srca, ki se pojavi kmalu po injiciranju in se lahko razvije po bradikardiji (glejte poglavje 4.4), atrioventrikularni blok, sinusni zastoj (zlasti med uporabo intravenske oblike zdravila), podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, torsade de pointes
Žilne bolezni		
	Pogosti	hipotenzija, zlasti med uporabo intravenske oblike zdravila
	Neznana	šok, omedlevica po injiciranju akutna hipertenzija pri bolnikih s feokromocitomom (glejte poglavje 4.3) prehodno zvišanje krvnega tlaka
Bolezni prebavil		
	Pogosti	driska
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
	Pogosti	astenija

*Endokrine motnje med dolgotrajnim zdravljenjem v povezavi s hiperprolaktinemijo (amenoreja, galaktoreja, ginekomastija).

Naslednje reakcije, ki se pojavijo včasih, so pogostejše pri uporabi velikih odmerkov:

- Ekstrapiramidni simptomi: akutna distonija in diskinezija, parkinsonski sindrom, akatizija, lahko celo po uporabi enega samega odmerka zdravila, zlasti pri otrocih in mladih odraslih (glejte poglavje 4.4).
- Zaspanost, zmanjšana raven zavesti, zmedenost, halucinacije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pojavijo se lahko ekstrapiramidne motnje, zaspanost, zmanjšana raven zavesti, zmedenost, halucinacije in kardiorespiratorni zastoj.

Ukrepanje

V primeru ekstrapiramidnih simptomov (naj so povezani s prevelikim odmerjanjem ali ne) je zdravljenje le simptomatsko (z benzodiazepini pri otrocih in/ali antiholinergičnimi antiparkinsoniki pri odraslih).

Potrebno je simptomatsko zdravljenje in stalno spremljanje srčno-žilnih in respiratornih funkcij, skladno s kliničnim statusom bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj, propulzivi. Oznaka ATC: A03FA01

Metoklopramidijev klorid je substituiran benzamid. Ima več različnih učinkov, uporablja pa se zaradi svojega antiemetičnega delovanja. Antiemetični učinek je posledica dveh mehanizmov delovanja v osrednjem živčevju:

- antagonizma dopaminskih receptorjev D2 v kemoreceptorski prožilni coni in v središču za bruhanje v meduli, ki sodeluje pri bruhanju, povzročnem z apomorfinom,
- antagonizma serotoninergičnih receptorjev 5HT3 in agonizma receptorjev 5HT4, ki sodelujejo pri bruhanju, povzročnem s kemoterapijo.

Poleg tega, da deluje centralno, deluje metoklopramid tudi periferno in preko tega mehanizma delovanja spodbuja motiliteto prebavil. Ima tudi antidopaminergičen učinek in okrepi delovanje acetilholina; to pospeši praznjenje želodca in poveča pritisk spodnjega ezofagealnega sfinktra. Metoklopramidijev klorid ne vpliva na želodčno sekrecijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intramuskularni uporabi je relativna biološka uporabnost v primerjavi z intravensko uporabo od 60 do 100 %. Največja koncentracija v plazmi je dosežena v 0,5 do 2 urah.

Volumen porazdelitve je od 2 do 3 l/kg in od 13 do 22 % je vezanega na plazemske beljakovine.

Metoklopramid se izloča predvsem v urinu, in sicer v nespremenjeni obliki in v obliki sulfatnega ali glukuronidnega konjugata. Glavni presnovek je N-4-žveplov konjugat.

Razpolovni čas izločanja v plazmi je od 5 do 6 ur, ne glede na pot uporabe.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se očistek metoklopramida zmanjša do 70 %, eliminacijski razpolovni čas pa se podaljša (približno 10 ur pri očistku kreatinina od 10 do 50 ml/minuto in 15 ur pri očistku kreatinina < 10 ml/minuto).

Okvara jeter

Pri bolnikih s cirozo jeter so opažali kopičenje metoklopramida, povezano s 50 % zmanjšanjem plazemskega očistka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Testi na živalih na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid
Citronska kislina, monohidrat
Natrijev citrat
Voda za injekcije
Klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Ampulo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2-ml ampule iz brezbarvnega nevtralnega stekla tipa I, pakirane v kartonske škatle, ki vsebujejo po 10 ampul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje

Ni posebnih zahtev.

Neoporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02892/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 2. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.11.2021