

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metoclopramide Baxter 5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 2ml ampulka obsahuje metoclopramidi hydrochloridum monohydricum v množství odpovídajícím metoclopramidi hydrochloridum 10 mg.

Jedna 10ml ampulka obsahuje metoclopramidi hydrochloridum monohydricum v množství odpovídajícím metoclopramidi hydrochloridum 50 mg.

Jeden ml roztoku obsahuje 3,40 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý sterilní roztok.

Osmolarita: 280 mosmol/l a 320 mosmol/l

pH mezi 3,00 a 5,00

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělá populace

Metoclopramide Baxter je u dospělých indikován k:

- prevenci pooperační nauzey a zvracení (PONZ)
- symptomatické léčbě nauzey a zvracení, včetně nauzey a zvracení vyvolaných akutní migrénou
- prevenci nebo léčbě nauzey a zvracení včetně nauzey a zvracení, které mohou být vyvolány protinádorovými léčivými přípravky (CINZ) nebo radiační léčbou (RINZ).

Pediatrická populace

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

- prevenci pozdní nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií (CINZ) jako lék druhé volby,
- léčbě pooperační nauzey a zvracení (PONZ) jako lék druhé volby.

Tento léčivý přípravek se nemá používat u dětí mladších než 1 rok. V ostatních indikacích se používání u pediatrické populace nedoporučuje.

4.2 Dávkování a způsob podání

Roztok lze podávat intravenózně nebo intramuskulárně.

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

U dospělých a dětí se metoklopramid smí používat po dobu maximálně 5 dnů.

Všechny indikace (dospělí pacienti)

K prevenci pooperační nauzey a zvracení PONZ se doporučuje podání jedné dávky 10 mg.

K symptomatické léčbě nauzey a zvracení, včetně nauzey a zvracení vyvolaných akutní migrénou a k prevenci nauzey a zvracení vyvolaných radioterapií (RINV): doporučená dávka 10 mg a opakovaně 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.

Všechny indikace (pediatrickí pacienti ve věku 1-18 let)

Doporučená dávka je 0,1 až 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti, podaná až třikrát denně intravenózně.

Maximální 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 60kg	10 mg	až 3krát denně

Maximální délka léčby při prevenci opožděné nauzey a zvracení je 5 dnů.

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

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 konečném stadiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu ≤ 15 ml/min) má být denní 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).

Pediatrická populace

Metoklopramid je u dětí do 1 roku kontraindikován (viz bod 4.3).

Minimální interval 6 hodin mezi dávkami se má dodržet i v případě zvracení nebo odmítnutí dávky (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na metoklopramid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Stavy, při nichž stimulace gastrointestinální motility představuje riziko: gastrointestinální krvácení, mechanická obstrukce nebo perforace.

Potvrzený feochromocytom, nebo podezření na něj nebo feochromocytom v anamnéze, 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).

Známý výskyt methemoglobinemie s metoklopramidem nebo deficiencie NADH cytochrom-b5 reduktázy.

Použití u dětí do 1 roku věku s ohledem na zvýšené riziko extrapyramidálních poruch (viz bod 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 extrapyramidální poruchy. Tyto reakce se obvykle objevují na začátku léčby a mohou nastat po jediném podání. V případě extrapyramidálních symptomů je nutno podávání metoklopramidu okamžitě přerušit. Tyto 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 u dětí časový interval (nejméně 6 hodin) uvedený v bodu týkajícím se dávkování, 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 nemá 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, stejně jako při monoterapii metoklopramidem, byly hlášeny případy neuroleptického maligního syndromu (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). 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 (viz bod 4.8), byly hlášeny závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky včetně případů oběhového kolapsu, závažné bradykardie, zástavy srdce a prodloužení QT intervalu.

Je nutno věnovat zvláštní péči při podávání metoklopramidu, především intravenózně starším pacientům, pacientům s poruchami srdečního převodního systému (včetně prodloužení QT intervalu), pacientům s nekorigovanou elektrolytovou nerovnováhou, bradykardií a těch, kteří užívají jiné přípravky prodlužující QT interval.

Intravenózní dávky se mají podávat formou pomalého bolusu (nejméně během 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 snížení dávky (viz bod 4.2).

Metoklopramid může způsobit zvýšení hladiny prolaktinu v séru.

Je třeba opatrnosti při použití metoklopramidu u pacientů s anamnézou atopie (včetně astmatu) nebo porfyrie.

Je třeba zvláštní péče při intravenózním podání metoklopramidu u pacientů se syndromem chorého sinu (sick sinus syndrome) a jinými poruchami srdečního převodního systému.

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 efekt 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 metoklopramid se vzájemně potencují.

Neuroleptika

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

Serotoninergní přípravky

Současným používáním metoklopramidu a serotoninergních přípravků může dojít ke zvýšení rizika vzniku serotoninového syndromu.

Digoxin

Metoklopramid může snížit biologickou dostupnost digoxinu. Je nutné pečlivé sledování koncentrací digoxinu v plazmě.

Cyklosporin

Metoklopramid zvyšuje biologickou dostupnost cyklosporinu (C_{\max} o 46 % a expozici o 22 %). Je nutné pečlivé sledování koncentrací 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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 exponovaných výsledků) nenaznačují malformační ani fetální toxicitu. Metoklopramid lze v těhotenství podávat, pokud je to klinicky indikováno. S ohledem na farmakologické vlastnosti (stejně jako u dalších neuroleptik) nelze v případě podání metoklopramidu na konci těhotenství vyloučit u novorozence extrapyramidální syndrom. Na konci těhotenství se metoklopramid nemá používat. Pokud je metoklopramid podán, je nutné neonatální sledování.

Kojení

Metoklopramid se v malé míře vylučuje do mateřského mléka a u kojených dětí nelze vyloučit výskyt nežádoucích účinků. Nedoporučuje se podávat metoklopramid v období kojení. U matek v období kojení je nutno zvážit přerušování léčby metoklopramidem.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích metoklopramidu na fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metoklopramid může způsobit nežádoucí účinky jako je ospalost, dyskineze, dystonie a poruchy vidění, které mohou narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny podle 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 nedostatkem NADH cytochrom b5-reduktázy, zejména u novorozenců (viz bod 4.4). Sulfhemoglobinemie, zejména při současném podání vysokých dávek léčivých přípravků uvolňujících síru
Srdeční poruchy		
	Méně časté	Bradykardie, zejména u intravenózní formy přípravku
	Není známo	Zástava srdce, objevující se brzy po injekčním podání, může následovat po bradykardií (viz bod 4.4); atrioventrikulární blokáda, sinusová pauza, zejména u intravenózní formy přípravku; prodloužení QT intervalu v elektrokardiogramu; torsade de pointes.
Endokrinní poruchy		
	Méně časté	Amenorea, hyperprolaktinemie,
	Vzácné	Galaktorea
	Není známo	Gynekomastie
Gastrointestinální poruchy		
	Časté	Průjem
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Časté	Astenie
	Není známo	Zánět v místě podání injekce a lokální flebitida
Poruchy imunitního systému		
	Méně časté	Hypersenzitivita
	Není známo	Anafylaktická reakce (včetně

		anafylaktického šoku, zejména u intravenózní formy přípravku)
Poruchy nervového systému		
	Velmi časté	Ospalost
	Časté	Extrapyramidální poruchy (zejména u dětí a mladých dospělých a/nebo 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)
Psychiatrické poruchy		
	Časté	Deprese
	Méně časté	Halucinace
	Vzácné	Stav zmatenosti
	Není známo	Sebevražedné myšlenky
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.
Poruchy kůže		
	Není známo	Kožní reakce jako vyrážka, pruritus, angioedém a kopřivka

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

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

- Extrapyramidální 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 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

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

Léčba

V případě extrapyramidálních symptomů, ať už souvisejících nebo nesouvisejících s předávkováním, je léčba pouze symptomatická (u dětí benzodiazepiny a/nebo anticholinergická antiparkinsonika u Parkinsonovy choroby 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 kód: A03FA01

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

Antiemetický účinek je výsledkem dvou mechanismů působících na centrální úrovni:

- Antagonický účinek na dopaminové receptory D2 v chemoreceptorové spouštěcí zóně a v centru zvracení v prodloužené míše, které se podílejí na zvracení vyvolaném apomorfínem;
- Antagonický 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 intravenózní aplikací 60 až 100 %. Maximální plazmatické koncentrace 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 akumulace metoklopramidu, související s 50 % snížením v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

„Nejsou k dispozici žádné neklinické údaje relevantní pro předepisujícího lékaře kromě informací uvedených v relevantních částech SPC.“

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát kyseliny citronové (E330)
dihydrát natrium-citrátu (E331)
chlorid sodný
hydroxid sodný (E524) (k úpravě pH)
kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH)
voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením: 2 roky

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím v plné zodpovědnosti uživatele a za normálních okolností nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C, pokud se rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z čírého skla třídy I o objemu náplně 2 ml nebo 10 ml.

Metoclopramide Baxter 5 mg/ml injekční roztok je dostupný ve skleněných ampulkách obsahujících 2 ml roztoku a 10 ml roztoku, které jsou zabaleny v blistru a v krabičce v níže uvedených velikostech balení:

5 x 2 ml, 10 x 2 ml a 25 x 2 ml
5 x 10 ml a 10 x 10 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud se použije pouze část ampulky, zbytek roztoku musí být zlikvidován.

Po otevření: Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba uchovávání a podmínky před použitím v plné zodpovědnosti uživatele.

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

Metoclopramide Baxter 5 mg/ml injekční roztok je kompatibilní s následujícími infuzními roztoky po dobu 24 hodin:

- 1) 0,9% injekční roztok chloridu sodného
- 2) 5% injekční roztok glukosy
- 3) 4% roztok glukosy v 0,18% roztoku chloridu sodného
- 4) Ringer-laktátový roztok

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542CE Utrecht,
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

20/469/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 12. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 1. 2020