

## **SOUHR ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Metoclopramide Noridem 5 mg/ml injekční roztok

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jeden ml obsahuje 5,27 mg monohydrátu metoklopramid-hydrochloridu, což odpovídá 5 mg metoklopramid-hydrochloridu.

Jedna 2ml ampulka obsahuje 10,54 mg monohydrátu metoklopramid-hydrochloridu, což odpovídá 10 mg metoklopramid-hydrochloridu.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 3,35 mg nebo 0,1455 mmol sodíku.

Jedna 2ml ampulka obsahuje 6,7 mg nebo 0,291 mmol sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý injekční roztok.

pH: 3,0–5,0

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

##### Dospělá populace

Metoclopramide Noridem je u dospělých indikován:

- k prevenci pooperační nauzey a zvracení (PONZ);
- k symptomatické léčbě nauzey a zvracení, včetně nauzey a zvracení vyvolaných migrénou;
- k prevenci nauzey a zvracení vyvolaných radiační léčbou (RINZ).

##### Pediatrická populace

Metoclopramide Noridem je u dětí a dospívajících (ve věku 1–18 let) indikován:

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

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Roztok lze podávat intravenózně nebo intramuskulárně.

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

##### Všechny indikace (dospělí pacienti)

K prevenci pooperační nauzey a zvracení (PONZ) 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 (RINV), 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.

#### Všechny indikace (pediatrickí pacienti ve věku 1–18 let)

Doporučená dávka je 0,1 až 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti podaná opakovaně 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
9–15 let	30–60 kg	5 mg	až 3krát denně
15–18 let	nad 60 kg	10 mg	až 3krát denně

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

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

Frekvence podávání:

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

Zvláštní populace

#### *Starší pacienti:*

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

#### *Porucha funkce ledvin:*

U pacientů v terminálním 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 denní 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).

Pro tyto pacienty mohou být vhodnější jiné lékové formy.

#### *Pediatrická populace:*

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

### **Způsob a cesta podání**

Roztok lze podávat intravenózně nebo intramuskulárně.

Intravenózní dávky mají být podávány jako pomalý bolus (nejméně po dobu 3 minut).

Jedna ampule (2 ml) obsahuje 10 mg metoklopramidu.

Vzhledem k možnému riziku závažných kardiovaskulárních reakcí včetně zástavy srdce je použití injekčních roztoků omezeno pouze na případy, kdy je k dispozici vhodné resuscitační vybavení (viz bod 4.8).

### 4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek se NESMÍ PODÁVAT v následujících případech:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Stavy, při nichž stimulace gastrointestinální motility představuje riziko: gastrointestinální krvácení, mechanická obstrukce nebo gastrointestinální perforace.
- Potvrzený nebo suspektní feochromocytom 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 ve věku do 1 roku věku s ohledem na zvýšené riziko extrapyramidových poruch (viz bod 4.4).

Tento léčivý přípravek se NESMÍ PODÁVAT v kombinaci s alkoholem (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### *Upozornění*

Nezvyšujte dávky nad doporučenou dávku.

#### Neurologické poruchy

Zejména u dětí a mladých dospělých a/nebo při použití vyšších dávek mohou nastat extrapyramidové poruchy. Tyto reakce se obvykle objevují na začátku léčby a mohou nastat po jediném podání přípravku. V případě extrapyramidových 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 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 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). 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 léčbu metoklopramidem okamžitě a trvale ukončit 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, srdeční zástavy a prodloužení QT intervalu.

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

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 s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížení dávky (viz bod 4.2).

#### Bezpečnostní opatření

Intravenózní injekce mají být podávány pomalu, nejméně po dobu 3 minut.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, 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, kterých je třeba se vyvarovat**

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 H<sub>1</sub> 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 účinek na výskyt extrapyramidových poruch.

#### *Serotoninergní přípravky*

Současným používáním metoklopramidu a serotoninergních přípravků, jako jsou SSRI, 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<sub>max</sub> 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 jsou fluoxetin a paroxetin. I když je klinická významnost neznámá, je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků u pacientů.

## 4.6 Těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje získané ze sledování rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují malformační 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 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 kojících matek je nutno zvážit přerušování léčby metoklopramidem.

## 4.7 Účinky 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 ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
	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
<b>Srdeční poruchy</b>		
	Méně časté	Bradykardie, zejména u intravenózní formy přípravku
	Není známo	Zástava srdce objevující se brzy po injekčním podání může následovat po bradykardii (viz bod 4.4); atrioventrikulární blokáda, sinusová zástava, zejména u intravenózní formy přípravku; prodloužení QT intervalu v elektrokardiogramu; torsade de pointes.
<b>Endokrinní poruchy*</b>		
	Méně časté	Amenorea, hyperprolaktinemie
	Vzácné	Galaktorea
	Není známo	Gynekomastie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
	Časté	Průjem
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		
	Časté	Astenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>		

	Méně časté	Hypersenzitivita
	Není známo	Anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku), zejména u intravenózní formy
<b>Poruchy nervového systému</b>		
	Velmi časté	Ospalost
	Časté	Extrapyramidové 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)
<b>Psychiatrické poruchy</b>		
	Časté	Deprese s lehkými nebo závažnými příznaky včetně sebevražedných myšlenek
	Méně časté	Halucinace
	Vzácné	Stav zmatenosti
	Není známo	Sebevražedné myšlenky
<b>Cévní poruchy</b>		
	Časté	Hypotenze, zejména u intravenózní formy
	Není známo	Šok, synkopa po injekčním podání. Akutní hypertenze u pacientů s feochromocytomem (viz bod 4.3). Přečhodné zvýšení krevního tlaku

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

Následující reakce, někdy související, se častěji objevují po podání vyšších dávek:

- 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 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 nebo nesouvisejících s předávkováním, je léčba pouze symptomatická (benzodiazepiny u dětí 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 kód: A03FA01.

Metoklopramid je neuroleptický antagonist dopaminu. Zabraňuje zvracení tím, že blokuje dopaminergní místa.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Distribuce

Metoklopramid je ve velké míře distribuován ve tkáni. Distribuční objem je 2,2 až 3,4 l/kg. Metoklopramid vykazuje malou vazbu na plazmatické bílkoviny. Prochází placentou a vylučuje se do mateřského mléka.

#### Biotransformace

Metoklopramid je slabě metabolizován.

#### Eliminace

Primárně se vylučuje močí, a to ve volné formě nebo ve formě sulfátových konjugátů. Eliminační poločas je 5 až 6 hodin. Ten se zvyšuje v případě renální nebo jaterní insuficience.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je clearance metoklopramidu snížena až o 70 %, přičemž plazmatický eliminační poločas je prodloužen (přibližně 10 hodin při clearance kreatininu 10-50 ml/min a 15 hodin při clearance kreatininu < 10 ml/min).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s jaterní cirhózou byla pozorována kumulace metoklopramidu spojená s 50% snížením plazmatické clearance.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Tyto údaje nenaznačují, že je třeba použít další opatření než ta, která již byla popsána výše.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (*k úpravě pH*)

Kyselina chlorovodíková (*k úpravě pH*)

Voda pro 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

30 měsíců

Po smísení/naředění: Chemická a fyzikální stabilita po smísení s 0,9% chloridem sodným, 5% glukózou, roztokem Ringerova laktátu a 4% glukózou v 0,18% roztoku chloridu sodného byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 15–25 °C při umělém osvětlení a na dobu 48 hodin při 5(±3) °C, při koncentraci Metoclopramide Noridem 0,1 mg/ml.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevylučuje riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Po prvním otevření:

Spotřebujte do 2 měsíců, pokud nejsou ampulky uchovávány v přebalu.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte ampulky v přebalu a vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po prvním otevření a/nebo smísení/naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Polypropylenové ampulky obsahující 2 ml roztoku jsou zabaleny v krabičkách po 5, 10 (2 × 5), 20 (4 × 5), 50 (10 × 5) nebo 60 (12 × 5) ampulkách.

Každých 5 ampulek je zabaleno v ochranném přebalu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

#### Kompatibilita

Metoclopramide Noridem lze přimíchat/ředit do 0,9% roztoku chloridu sodného, do 5% glukózy, do roztoku Ringerova laktátu a do 4% glukózy v 0,18% chloridu sodném na konečnou koncentraci Metoclopramidu Noridem 0,1 mg/ml.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Noridem Enterprises Limited, Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Kypr

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

20/121/20-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. 5. 2022

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 5. 2022