

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

METOPRAN 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadržava 10 mg metoklopramidklorida.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Bijele, okrugle tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasla populacija

Metopran je indiciran u odraslih za:

- prevenciju odgođenog nastupa mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom
- prevenciju mučnine i povraćanja induciranih radioterapijom
- simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučnine i povraćanja induciranih akutnom migrenom. Metoklopramid se može koristiti u kombinaciji s oralnim analgeticima za poboljšanje apsorpcije analgetika u bolesnika s akutnom migrenom.

Pedijatrijska populacija

Metopran je indiciran u djece (u dobi od 1 do 18 godina) za:

- prevenciju odgođenog nastupa mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom kao druga linija liječenja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Sve indikacije (odrasli bolesnici)

Preporučena jednokratna 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.
Maksimalno preporučeno trajanje liječenja je 5 dana.

Prevenција odgođenog nastupa mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom (pedijatrijski bolesnici u dobi od 1 do 18 godina)

Preporučena doza je 0,1 do 0,15 mg/kg tjelesne težine, koja se ponavlja do tri puta na dan peroralnim 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 5 dana za prevenciju odgođenog nastanka mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom.

Tablete nisu prikladne za primjenu u djece težine manje od 61 kg.
Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu u toj populaciji.

Posebne populacija

Starije osobe

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

Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu.

Oštećenje funkcije 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 funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-60 ml/min), dozu je potrebno smanjiti za 50% (vidjeti dio 5.2).

Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu u ovim populacijama.

Ova formulacija nije prikladna za primjenu u ovim populacijama.

Oštećenje funkcije jetre:

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

Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu u ovoj populaciji. Ova formulacija nije prikladna za primjenu u ovoj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Metoklopramid je kontraindiciran u djece u dobi ispod 1 godine (vidjeti dio 4.3).

Način primjene:

Samo za primjenu kroz usta.

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

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Gastrointestinalno krvarenje, mehanička opstrukcija ili gastrointestinalna perforacija kod koje stimulacija gastrointestinalnog motiliteta predstavlja rizik.
- Potvrđen ili suspektan feokromocitom zbog rizika od teških hipertenzivnih epizoda.
- Anamneza neuroleptičke ili tardivne diskinezije inducirane metoklopramidom.

- Epilepsija (povećana učestalost i intenzitet kriza).
- Parkinsonova bolest.
- Kombinacija s levodopom ili dopaminergičkim agonistima (vidjeti dio 4.5).
- Poznata anamneza methemoglobinemije kod primjene metoklopramida ili nedostatak NADH citokroma-b5.
- Primjena u djece u dobi ispod 1 godine zbog povećanog rizika od ekstrapiramidnih poremećaja (vidjeti dio 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ukoliko povraćanje potraje, potrebno je preispitati dijagnozu zbog isključivanja mogućnosti podležećeg poremećaja, npr. cerebralne iritacije.

Neurološki poremećaji

Mogu se javiti ekstrapiramidni poremećaji, posebno u djece i mlađih odraslih, i/ili kad se primjenjuju velike doze. Te se reakcije obično javljaju na početku liječenja i mogu se javiti i nakon jedne primjene. Primjenu metoklopramida potrebno je odmah prekinuti u slučaju pojave ekstrapiramidnih simptoma. Ti su učinci obično potpuno reverzibilni nakon prekida liječenja, ali mogu iziskivati simptomatsko liječenje (benzodiazepini u djece i/ili antikolinergički antiparkinsonici u odraslih).

Potrebno je pridržavati se vremenskog razmaka od najmanje 6 sati navedenog u dijelu 4.2 između svake primjene metoklopramida, čak i u slučaju povraćanja ili neprihvatanja doze, kako bi se izbjeglo predoziranje.

Produljeno liječenje metoklopramidom može uzrokovati tardivnu diskineziju, potencijalno ireverzibilnu, i to posebno u starijih osoba. Liječenje ne smije trajati dulje od 3 mjeseca zbog rizika od tardivne diskinezije (vidjeti dio 4.8). Rizični faktori za razvoj tardivne diskinezije uključuju: dob, ženski spol, afektivne bolesti, primjenu antikolinergičkih lijekova, te dozu/trajanje liječenja. Liječenje se mora prekinuti ako se pojave klinički znakovi tardivne diskinezije.

Neuroleptički maligni sindrom zabilježen je tijekom primjene metoklopramida u kombinaciji s neurolepticima kao i primjene metoklopramida u monoterapiji (vidjeti dio 4.8). To stanje je karakterizirano hipertermijom, ekstrapiramidnim poremećajima, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava i povišenim vrijednostima CPK-a. Primjenu metoklopramida potrebno je odmah prekinuti u slučaju pojave simptoma neuroleptičkog malignog sindroma te je potrebno započeti odgovarajuće liječenje.

Poseban oprez potreban je u bolesnika s već postojećim neurološkim bolestima i bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.3).

Metoklopramid može također pogoršati simptome Parkinsonove bolesti. Kontraindicirana je njegova primjena u bolesnika s Parkinsonovom bolesti (vidjeti dio 4.3).

Potreban je oprez u bolesnika s atopijom (uključujući astmu), porfirijom, hipertenzijom (porast cirkulirajućih kateholamina), tumorima dojke (porast prolaktina), anamnestičkim podacima o depresiji.

Posebna pozornost potrebna je u starijih bolesnika.

Methemoglobinemija

Zabilježena je methemoglobinemija koja bi mogla biti povezana s nedostatkom NADH citokrom b5 reduktaze. U tim je slučajevima potrebno odmah i trajno prekinuti primjenu metoklopramida i uvesti odgovarajuće mjere (kao što je liječenje metilenskim plavilom).

Srčani poremećaji

Postoje izvješća o ozbiljnim srčanožilnim nuspojavama, uključujući slučajeve cirkulatornog kolapsa, jake bradikardije, zastoja srca i produljenja QT-intervalu, nakon primjene metoklopramida injekcijom, a posebno intravenskim putem (vidjeti dio 4.8).

Poseban oprez potreban je tijekom primjene metoklopramida, posebno intravenskim putem u starije populacije, bolesnika s poremećajima srčane provodljivosti (uključujući produljenje QT intervala), bolesnika s nekorogiranom neravnotežom elektrolita, bradikardijom i onih koji uzimaju druge lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval.

Intravenske doze potrebno je primjenjivati u polaganoj bolus injekciji (u trajanju od najmanje 3 minute) kako bi se smanjio rizik od nuspojava (primjerice hipotenzije, akatizije).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Uporaba u djece mlađe od 1 godine je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Tablete nisu prikladne za primjenu u djece težine manje od 61 kg.

Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti su prikladniji za primjenu u toj populaciji.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Metopran tablete sadržavaju laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim bolestima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana kombinacija

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

Kombinacija koju je potrebno izbjegavati

Alkohol pojačava sedativni učinak metoklopramida.

Kombinacije koje je potrebno razmotriti

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

Antikolinergici i derivati morfina

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

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

Pojačani su sedativni učinci depresora središnjeg živčanog sustava i metoklopramida.

Neuroleptici

Metoklopramid može imati aditivni učinak s drugim neurolepticima na pojavu ekstrapiramidnih poremećaja.

Serotonergički lijekovi

Primjena metoklopramida sa serotonergičkim lijekovima kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina može povećati rizik od serotoninskog sindroma.

Digoksin

Metoklopramid može smanjiti bioraspoloživost digoksina. Potrebno je pažljivo pratiti razine digoksina u plazmi.

Ciklosporin

Metoklopramid povećava bioraspoloživost ciklosporina (C_{max} za 46% i izloženost za 22%). Potrebno je pažljivo pratiti razine ciklosporina u plazmi. Nisu jasno utvrđene kliničke posljedice.

Mivakurij i suksametonij

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

Snažni inhibitori CYP2D6

Razine izloženosti metoklopramidu povećane su u slučaju istovremene primjene snažnih inhibitora CYP2D6 kao što su fluoksetin i paroksetin. Iako klinički značaj nije siguran, bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih nuspojava.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 izloženih trudnoća) ne upućuje na malformacijsku toksičnost ili fetotoksičnost. Metoklopramid se može primjenjivati u trudnoći ako je to klinički potrebno. Zbog farmakoloških svojstava (kao i kod drugih neuroleptika), u slučaju primjene metoklopramida na kraju trudnoće ne može se isključiti pojava ekstrapiramidnog sindroma u novorođenčeta. Metoklopramid je potrebno izbjegavati na kraju trudnoće. Ako se koristi metoklopramid, potrebno je promatrati novorođenče.

Dojenje

Manje razine metoklopramida izlučuju se u majčino mlijeko. Ne mogu se isključiti nuspojave u dojenog dojenčeta. Stoga se ne preporučuje primjena metoklopramida tijekom dojenja. Potrebno je razmotriti prekid primjene metoklopramida u dojlja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metoklopramid može uzrokovati omamljenost, omaglicu, diskineziju i distoniju koje mogu utjecati na vid i na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima, bolesnici moraju biti sigurni da nemaju takve smetnje.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene po klasi organskih sustava. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nije poznato (ne može se procijeniti na

osnovni raspoloživih podataka).

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nije poznato	Methemoglobinemija, koja može biti povezana s nedostatkom NADH citokrom b5 reduktaze, posebno u novorođenčadi (vidjeti dio 4.4) Sulfhemoglobinemija, uglavnom u slučaju istovremene primjene velikih doza lijekova koji oslobađaju sumpor
Srčani poremećaji	Manje često	Bradikardija, posebno s intravenskom formulacijom
	Nije poznato	Zastoj srca, koji se javlja ubrzo nakon primjene putem injekcije i koji može uslijediti nakon bradikardije (vidjeti dio 4.4); atrioventrikularni blok, sinusni zastoj posebno nakon intravenske primjene; produljenje QT intervala na elektrokardiogramu; <i>Torsade de Pointes</i> ;
Endokrini poremećaji*	Manje često	Amenoreja, hiperprolaktinemija
	Rijetko	Galaktoreja
	Nije poznato	Ginekomastija
Poremećaji probavnog sustava	Često	Proljev
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Astenija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost
	Nije poznato	Anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok, posebno nakon intravenske primjene)
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Somnolencija
	Često	Ekstrapiramidni poremećaji (posebno u djece i mladih odraslih i/ili u slučaju primjene doza većih od preporučenih, čak i nakon primjene jedne doze lijeka (vidjeti dio 4.4), parkinsonizam, akatizija
	Manje često	Distonija, diskinezija, smanjena razina svijesti
	Rijetko	Konvulzije, posebno u epileptičkih bolesnika
	Nije poznato	Tardivna diskinezija koja može biti perzistentna, tijekom ili nakon duljeg liječenja, pogotovo u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4), neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4)
Psijhijatrijski poremećaji	Često	Depresija
	Manje često	Halucinacije
	Rijetko	Stanje konfuzije

Krvožilni poremećaji	Često	Hipotenzija, posebno kod intravenske primjene
	Nije poznato	Šok, sinkopa nakon injekcijske primjene, akutna hipertenzija u bolesnika s feokromocitomom (vidjeti dio 4.3)

* Endokrini poremećaji tijekom duljeg liječenja, povezani s hiperprolaktinemijom (amenoreja, galaktoreja, ginekomastija).

Sljedeće reakcije, ponekad povezane, javljaju se češće tijekom primjene velikih doza:

- Ekstrapiramidni simptomi: akutna distonija i diskinezija, Parkinsonov sindrom, akatizija, čak i nakon primjene jedne doze lijeka, posebno u djece i mlađih odraslih (vidjeti dio 4.4).
- Omamljenost, smanjena 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 djelatnika 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 ekstrapiramidni poremećaji, omamljenost, smanjena razina svijesti, konfuzija, halucinacije i kardiorespiratorni zastoje.

Liječenje

Nema specifičnog antidota. U slučaju pojave ekstrapiramidnih simptoma koji su povezani ili nisu povezani s predoziranje, liječenje je samo simptomatsko (benzodiazepini u djece i/ili antikolinergički antiparkinsonici u odraslih).

Neuroleptički maligni sindrom može se liječiti primjenom dantrolena i/ili bromokriptina. Methemoglobinemija se liječi toluidinom ili metilenskim plavilom.

Potrebno je provesti simptomatsko liječenje i kontinuirano praćenje kardiovaskularne i respiratorne funkcije u skladu s kliničkim statusom.

Metoklopramid se ne može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

Metoklopramid je propulziv, spada u skupinu lijekova za liječenje funkcionalnih poremećaja GIT-a.

ATK oznaka: A03FA01

Mehanizam djelovanja

Temeljni farmakološki učinci metoklopramida iskazuju se u središnjem živčanom sustavu (SŽS) i probavnom sustavu.

Mehanizam djelovanja metoklopramida kao antiemetika posljedica je blokade dopaminskih i serotoninskih (5-HT₃) receptora u SŽS-u. Na razini probavnoga sustava metoklopramid iskazuje kolinomimetski učinak u kombinaciji s antidopaminergičkim i

antiserotoninergičkim učincima. Posljedica perifernoga učinka metoklopramida je ubrzanje pasaže jednjaka i pražnjenja želuca te skraćanje vremena pasaže u području tankog crijeva. Također, metoklopramid podiže tlak donjega sfinktera jednjaka te sprečava refluks iz želuca u jednjak, kao i refluks iz dvanaesnika u želudac (pojačanje kontrakcije antruma želuca). Učinci metoklopramida u području probave čine ga djelotvornim stimulatorom motiliteta gornjeg dijela probavnog sustava (prokinetička tvar).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Metoklopramid se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira iz probavnoga sustava nakon peroralne primjene. Vršna koncentracija se postiže za oko 1-2 sata nakon peroralne primjene. Farmakološki učinak metoklopramida na GIT iskazuje se 30-60 minuta nakon peroralne primjene i traje oko 1-2 sata po pojedinačnoj jednokratnoj dozi.

Metoklopramid prolazi krvno-moždanu barijeru, ulazi u SŽS životinja i ostvaruje najviše koncentracije u području *area postrema* u kojoj se nalazi kemoreceptorna okidačka zona (stimulacija izaziva povraćanje).

Metabolizam i izlučivanje

Prividni volumen distribucije metoklopramida u odraslih iznosi od 2,2-3,5 l/kg. Veživanje za bjelančevine plazme je 13-30%. Metoklopramid prolazi placentarnu barijeru i ulazi u majčino mlijeko. Metoklopramid se većim dijelom izlučuje urinom te se 80% peroralno primjenjene doze izluči tijekom 24 sata, 20% kao nepromijenjen lijek, a ostatak kao konjugat sa sulfatom ili glukuronidom. Putem žuči u stolici se izluči oko 5% peroralne doze lijeka. Eliminacijski poluživot u zdravih dobrovoljaca iznosi od 2,6-5 sati, a oko 14 sati u bolesnika sa srednje teškim do teškim bubrežnim zatajenjem.

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 sa smanjenjem plazmatskog klirensa od 50%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Metoklopramid nije pokazao toksične i mutagene učinke, niti je ustanovljeno kancerogeno djelovanje. Neželjeni učinci vezani su dominantno uz osnovno djelovanje metoklopramida. Potencijalna toksičnost metoklopramida istraživana je u nizu *in vitro* i *in vivo* pokusa u različitim životinjskih vrsta, u akutnim odnosno kroničnim uvjetima te uz korištenje širokog raspona doza. U većini slučajeva ustanovljeno je da se lijek dobro podnosi i da ne iskazuje značajnijeg štetnog djelovanja.

Metoklopramid ne uzrokuje malformacije u štakora niti značajnijeg poremećaja u ženke ili mužjaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- laktoza hidrat
- krospovidon
- povidon
- celuloza mikrokristalična
- magnezijev stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nema podataka.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

40 (4x10) tableta u blisteru (PVC/Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek zbrinuti sukladno nacionalnim propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Klasa rješenja: UP/I-530-09/12-02/73

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16.05.2007/17.05.2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj, 2016.