

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cerucal 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: metoclopramidi hydrochloridum monohydricum 10,54 mg v 1 tabletě, což odpovídá metoclopramidi hydrochloridum anhydricum 10,00 mg v 1 tabletě.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy 76,65 mg v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: Bílé kulaté ploché tablety se zkosenými hranami, na jedné straně s půlicí rýhou. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělá populace

Cerucal je u dospělých indikován k:

- prevenci pozdní nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií
- prevenci nevolnosti a zvracení vyvolaných radioterapií.
- symptomatické léčbě nevolnosti a zvracení, včetně nevolnosti a zvracení vyvolaných akutní migrénou.

Metoklopramid lze kombinovat s perorálními analgetiky jako prokinetikum pomáhající absorpci analgetik při akutní migréně

Pediatrická populace

Cerucal je u dětí (ve věku 1 - 18 let) indikován k:

- prevenci opožděné nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií jako lék druhé volby

4.2 Dávkování a způsob podání

Všechny indikace (dospělí pacienti)

Doporučená jednotlivá dávka je 10 mg, opakovaná nejvýše třikrát denně.

Maximální doporučená denní dávka je 30 mg nebo 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Maximální délka léčby je 5 dnů.

Prevence opožděné nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií (pediatrickí pacienti ve věku 1 - 18 let)

Doporučená denní dávka je 0,1 až 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti, opakovaná až třikrát denně perorálně. 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 60 kg	10 mg	Až 3krát denně

Maximální délka léčby při prevenci opožděné nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií je 5 dnů. Tablety nejsou vhodné pro podávání dětem s tělesnou hmotností nižší než 30 kg. Pro tuto populaci je vhodnější použít jiné lékové formy/síly přípravku.

Způsob podání:

Mezi dvěma dávkami musí být dodržen interval minimálně 6 hodin, především v případě zvracení či nepřijetí dávky (viz bod 4.4).

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 s velmi vážnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 15 ml/min) má být dávka snížena o 75 %.

U pacientů s mírnou až vážnou 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 vážnou poruchou funkce jater má být dávka snížena o 50 % (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dětí do 1 roku je metoklopramid kontraindikován (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Gastrointestinální krvácení, mechanické zablokování nebo gastro-intestinální perforace, u nichž stimulace gastrointestinální motility představuje riziko
- Potvrzený feochromocytom nebo podezření na něj, s ohledem na riziko epizod závažné hypertenze
- Neuroleptiky nebo metoklopramidem vyvolaná tardivní dyskinesie 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 cytochromu-b5.
- 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 anticholinergická antiparkinsonika u dospělých).

Aby se předešlo předávkování, je nutno mezi podáními metoklopramidu dodržet odstup nejméně 6 hodin, jak je uvedeno v bodě 4.2, a to i v případě zvracení a nepřijetí dávky.

Delší doba léčby metoklopramidem může způsobit tardivní dyskinesii, potenciálně nevratnou, zejména u starších osob. S ohledem na riziko tardivní dyskinesie nesmí léčba trvat déle než 3 měsíce (viz bod 4.8). Pokud se objeví klinické příznaky tardivní dyskinesie, je nutno léčbu ukončit.

Při kombinaci metoklopramidu s neuroleptiky byly hlášeny případy neuroleptického maligního syndromu stejně jako při monoterapii metoklopramidem (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 metoklopramid okamžitě a trvale vysadit a zahájit vhodná opatření (jako např. léčbu metylenovou modří).

Srdeční onemocnění

Po injekčním podání metoklopramidu, zejména intravenózní cestou (viz bod 4.8), byly hlášeny závažné negativní účinky na kardiiovaskulární soustavu, včetně případů oběhového kolapsu, závažné bradykardie, zástavy srdce a prodloužení QT intervalu.

Je nutno věnovat speciální pozornost při podávání metoklopramidu především intravenózně starším pacientům. Pacientům s poruchami srdeční činnosti (včetně prodloužení QT intervalu), pacientům s neléčenou nerovnováhou elektrolytů, bradykardií a těch, kteří užívají jiné přípravky prodlužující QT interval.

Intravenózní dávky se musí podávat formou pomalého bolusu (nejméně během 3 minut), aby se omezilo riziko nežádoucích účinků (např. hypotenze, akatisie).

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo vážnou poruchou funkce jater se doporučuje snížení dávky (viz bod 4.2).

Přípravek obsahuje monohydrát laktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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 antagonistický účinek na motilitu zažívacího traktu.

Látky s tlumícím účinkem na centrální nervovou soustavu (deriváty morfinu, anxiolytika, sedativní HI antihistaminika, sedativní antidepressiva, barbituráty, klonidin a související přípravky)

Sedativní účinky látek s tlumícím účinkem na centrální nervovou soustavu a metoklopramidu se vzájemně zvyšují.

Neuroleptika

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

Serotoninergní přípravky

Současným užíváním 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_{max} o 46 % a expozici o 22 %). Je nutné pečlivé sledování koncentrací cyklosporinu v plazmě. Klinický význam není zřejmý.

Mivakurium a suxametonium

Injekce metoklopramidu může prodloužit trvání neuromuskulární blokády (přes inhibici plazma cholinesterázy).

Silné inhibitory CYP2D6

Úroveň účinku 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 reakcí u pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Z velkého množství dat o těhotných ženách (více než 1000 exponovaných výsledků) nevyplývá žádná malformativní toxicita ani fetotoxicita. V případě klinické potřeby lze metoklopramid v těhotenství užívat. 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 použit, je nutné neonatální sledování.

Kojení

Metoklopramid je v nízké míře vylučován v mateřském mléce a u kojených dětí nelze vyloučit výskyt nežádoucích účinků. Během léčby metoklopramidem se proto kojení nedoporučuje. Je nutno zvážit přerušení léčby metoklopramidem u kojících matek.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metoklopramid může způsobit ospalost, závrať, dyskinesii a dystonie, které mohou ovlivnit vidění a mohou také narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou setříděny podle orgánových systémů a zařazeny do seznamu dle frekvence výskytu následovně: 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).

Třída orgánových soustav	Frekvence	Negativní reakce
Poruchy krve a lymfatického systému		
	Není známo	Methemoglobinemie, která může souviset s nedostatkem reduktázy NADH cytochromu b5, 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, následující po bradykardii (viz bod 4.4); atrioventrikulární blokáda, sinusová zástava, zejména u intravenózní formy přípravku; prodloužení QT intervalu v elektrokardiogramu; torsade de pointes;
Endokrinní poruchy*		
	Méně časté	Amenorhea, hyperprolaktinemie,
	Vzácné	Galaktorhea
	Není známo	Gynekomastie
Gastrointestinální porucha		
	Časté	Průjem
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Časté	Astenie
Poruchy imunitního systému		
	Méně časté	Přecitlivělost
	Není známo	Anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku, zejména u intravenózní formy přípravku)
Poruchy nervového systému		
	Velmi časté	Somnolence
	Časté	Extrapyramidální poruchy (zejména u dětí a mladých dospělých a při překročení doporučené dávky, a to i po podání jediné dávky léku) (viz bod 4.4), Parkinsonova choroba, akatisie

Třída orgánových soustav	Frekvence	Negativní reakce
	Méně časté	Dystonie (včetně poruch vidění a okulogyrické krize)
	Vzácné	Křeče, zejména u epileptických pacientů
	Není známo	Tardivní dyskinesie, která může být přetrvávající, během nebo po dlouhodobé léčbě, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4), neuroleptický malignantní syndrom (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy		
	Časté	Deprese
	Méně časté	Halucinace
	Vzácné	Stav zmatenosti
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.

* Endokrinní choroby během dlouhodobé léčby v souvislosti s hyperprolaktinemií (amenorhea, galaktorhea, gynecomastie).

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

- Extrapyramidální symptomy: akutní dystonie a dyskinesie, parkinsonovský syndrom, akatisie, a to i po podání jediné dávky léku, zejména u dětí a mladých dospělých (viz bod 4.4).
- Ospalost, snížená úroveň 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Extrapyramidální choroby, ospalost, snížená úroveň vědomí, zmatenost, halucinace, může dojít k zástavě srdeční činnosti a dýchání.

Léčba

V případě extrapyramidálních symptomů ať už souvisejících s předávkováním nebo ne, je léčba pouze symptomatická (u dětí benzodiazepiny 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: Antiemetikum, prokinetikum
ATC kód: A03FA01

Metoklopramid, derivát prokainamidu, je centrální antagonist dopaminu. Kromě toho vykazuje periferní cholinergní aktivitu. Lze rozlišit dva hlavní účinky:

1. antiemetický efekt a
2. urychlení evakuace žaludku a pasáže tenkým střevem.

Antiemetický efekt je zprostředkován prostřednictvím centra v mozgovém kmeni (chemoreceptorová spouštěcí zóna centra pro zvracení), pravděpodobně inhibicí dopaminergních neuronů. Stimulace motility je zčásti řízena rovněž nadřazenými centry; současně se však uplatňuje také periferní mechanismus účinku, a to aktivací postgangliových cholinergních receptorů a možná též inhibicí dopaminergních receptorů žaludku a tenkého střeva.

Nežádoucími účinky jsou hlavně extrapyramidové projevy (mimovolní křečovitité pohyby) vyvolané bloádou dopaminových receptorů.

Při dlouhodobém užívání může (z důvodu nedostatečné inhibice sekrece prolaktinu) dojít ke zvýšení sérové koncentrace prolaktinu. Byla popsána galaktorea a poruchy menstruačního cyklu u žen a gynekomastie u mužů; projevy ustupují po vysazení přípravku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním užití se metoklopramid rychle vstřebává.

Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje během 30 až 120 minut.

Biologická dostupnost perorálně podaného metoklopramidu se pohybuje v rozmezí 60 až 80 %.

Maximální plazmatické koncentrace metoklopramidu se mohou značně lišit v závislosti na stupni individuálního metabolismu při prvním průchodu játry („first-pass efekt“).

Po podání 20 mg metoklopramidu byla naměřena maximální plazmatická koncentrace (c_{max}) mezi 40 až 138 ng/ml, v čase (t_{max}) 1 hodina.

Distribuce

Distribuční objem je 2,2 až 3,4 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká.

Metoklopramid prochází přes hematoencefalickou bariéru a přestupuje do mateřského mléka.

Biotransformace a eliminace

Metoklopramid je biotransformován převážně v játrech (metabolizmus „prvního průchodu“). Vylučuje se zčásti v nezměněné formě (asi 20 %), zčásti ve formě metabolitů po glukuronidaci nebo sulfátové konjugaci v játrech, eliminován je močí. Eliminační poločas je 2,6 až 4,6 hodin u zdravých osob a okolo 14 hodin u pacientů s omezenou funkcí ledvin.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou 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 clearance z plazmy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

a) Akutní toxicita

Akutní toxicita byla testována na různých druzích zvířat (myš, potkan, pes).
Obraz intoxikace odpovídá projevům uvedeným v bodu 4.9 Předávkování.

b) Chronická toxicita

Při subchronickém a chronickém podávání perorálních a nitrožilních dávek se u všech zvířat projevily shodné obrazy intoxikace: u psa a králíka snížený příjem potravy, snížené přibývání tělesné hmotnosti, průjem, leukocytóza a anémie, zvýšení laktátdehydrogenázy (LD) a alkalické fosfatázy (ALP), sedace, anorexie; u potkana zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a celkového bilirubinu.

Nejnižší toxická dávka při chronickém podávání potkanům a psům se pohybovala mezi 11 až 35 mg/kg; rozmezí letálních dávek lze předpokládat mezi 35 až 115 mg/kg per os.

Nejnižší toxická nitrožilní dávka se pohybovala mezi 6 až 18 mg/kg u psa a mezi 2 až 10 mg/kg u králíka.

c) Mutagení a kancerogenní potenciál

Metoklopramid nebyl podroben detailnímu testování na mutagenitu.

Testy na mutagenitu metoklopramidu se třemi různými kmeny bakterií (salmonelami) nezjistily známky mutagenních vlastností.

Studie kancerogenity na potkanech (perorální podávání po dobu 77 týdnů v dávkách odpovídajících čtyřicetinásobku terapeutických dávek pro člověka) nezjistila kromě zvýšení hladiny prolaktinu žádné další následky. Rovněž doposud nebyla v klinických ani epidemiologických studiích zjištěna korelace mezi dlouhodobým podáváním prolaktin-stimulujících látek a vznikem nádorů prsu.

d) Reprodukční toxicita

Reprodukční studie byly provedeny na 3 druzích zvířat (myš, potkan a králík). Ani při nejvyšším dávkování (rozmezí zkoumaných dávek 116,2 a 200 mg/kg perorálně) nebyly zjištěny žádné známky teratogenních ani embryotoxických vlastností.

Dávkování, při němž došlo ke zvýšení hladin prolaktinu, způsobilo reverzibilní poruchy spermatogeneze u potkanů.

U lidí jsou zaznamenány zkušenosti s použitím v těhotenství asi u 200 dvojic matka-dítě; asi 130 z nich bylo exponováno v 1. trimestru. Nebyly popsány nepříznivé následky u novorozenců. Doposud získané poznatky ovšem nejsou dostatečně průkazné pro to, aby bylo možné takové účinky spolehlivě vyloučit. Reprodukčně toxikologické studie metoklopramidu ve spojitosti s cytostatiky neexistují.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, bramborový škrob, srážený oxid křemičitý, želatina, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

6.4 Zvláštní podmínky pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v dobře uzavřeném původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Přípravek vyjmutý z obalu nevystavujte přímému slunečnímu světlu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hnědá skleněná lahvička, bílý polyetylenový uzávěr, krabička.

Velikost balení: 50 tablet

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.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

20/137/73-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12. 5. 1975 / 2. 11. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 11. 2019