

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Degan 5 mg/ml injekční roztok**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml přípravku obsahuje metoclopramidi hydrochloridum monohydricum 5.25 mg, což odpovídá metoclopramidi hydrochloridum 5 mg.

Jedna ampulka o obsahu 2 ml obsahuje metoclopramidi hydrochloridum monohydricum 10,5 mg, což odpovídá metoclopramidi hydrochloridum 10 mg.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

injekční roztok

Čirý bezbarvý roztok bez viditelných částic.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Dospělá populace

Degan je u dospělých indikován k:

- prevenci pooperační nauzey a zvracení
- symptomatické léčbě nauzey a zvracení, včetně nauzey a zvracení vyvolaných akutní migrénou
- prevenci nauzey a zvracení vyvolaných radioterapií.

##### Pediatrická populace

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

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Všechny indikace (dospělí pacienti)

K prevenci PONZ se doporučuje jedna dávka 10 mg.

K symptomatické léčbě nauzey a zvracení, včetně nauzey a zvracení vyvolaných akutní migrénou a k prevenci nauzey a zvracení vyvolaných radioterapií je doporučeno podat dávku 10 mg a opakovat 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 rektální nebo perorální podání.

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

Doporučená dávka je 0,1 až 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně, opakovaná až třikrát denně. Maximální denní 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 již vzniklé pooperační nauzey a zvracení je 48 hodin.

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

#### 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 terminálním stadiu poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu  $\leq 15$  ml/min) má být 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*

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

##### Způsob podání:

Roztok lze podávat intravenózně nebo intramuskulárně.

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

Mezi dvěma dávkami musí být dodržen interval minimálně 6 hodin i v případě zvracení (viz bod 4.4).

#### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Gastrointestinální krvácení, mechanická obstrukce nebo gastrointestinální 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 extrapyramidových 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 extrapyramidové poruchy. Tyto nežádoucí účinky se obvykle objevují na začátku léčby a mohou nastat po jediném podání. V případě extrapyramidových symptomů je nutno podávání metoklopramidu okamžitě přerušit. Tyto nežádoucí 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 podáními metoklopramidu dodržet odstup nejméně 6 hodin, jak je uvedeno v bodě 4.2, a to i v případě zvracení.

Delší doba léčby metoklopramidem může způsobit tardivní dyskinezi, potenciálně nevratnou, zejména u starších osob. S ohledem na riziko tardivní dyskineze nesmí 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 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 methylenovou modří).

### Srdeční onemocnění

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

Je nutno věnovat zvláštní 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.

### Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížit dávku (viz bod 4.2).

## 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 H1 antihistaminika, sedativní antidepresiva, barbituráty, klonidin a související přípravky)*

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

##### *Neuroleptika*

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

##### *Serotonergní přípravky*

Současným užíváním metoklopramidu a serotonergních přípravků, jako jsou SSRI, může dojít ke zvýšení rizika vzniku serotoninového syndromu.

##### *Digoxin*

Metoklopramid může snížit biologickou dostupnost digoxinu. Je nutné pečlivě sledovat koncentrace digoxinu v plazmě.

##### *Cyklosporin*

Metoklopramid zvyšuje biologickou dostupnost cyklosporinu ( $C_{\max}$  o 46 % a expozici o 22 %). Je nutné pečlivě sledovat koncentrace 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 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 účinků u pacientů.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### *Těhotenství*

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu. 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 extrapyramidový syndrom. Na konci těhotenství se metoklopramid nemá používat. Pokud je metoklopramid použit, je nutné neonatální sledování.

### Kojení

Metoklopramid je v malé míře vylučován do mateřského mléka 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, dyskinezi a dystonii, které mohou ovlivnit vidění a mohou také narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### 4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd 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).

| Třídy orgánových systémů                         | Frekvence   | Nežádoucí účinky  |
|--|-------------|---|
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>       |             |   |
|  | Není známo  | Methemoglobinemie, která může souviset s nedostatkem reduktázy NADH cytochromu b5, zejména u novorozenců (viz bod 4.4)<br>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, následující po bradykardii (viz bod 4.4); atrioventrikulární blokáda, sinusová zástava, zejména u intravenózní formy přípravku; prodloužení QT intervalu na EKG; torsade de pointes; |
| <b>Endokrinní poruchy*</b>                       |             |   |
|  | Méně časté  | Amenorea, hyperprolaktinemie,   |
|  | Vzácné      | Galaktorea  |
|  | Není známo  | Gynekomastie  |
| <b>Gastrointestinální porucha</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 přípravku)  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                 |             |   |
|  | Velmi časté | Somnolence  |

|                              |            |  |
|------------------------------|------------|--|
|                              | Časté      | Extrapyramidové 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, akatizie |
|                              | Méně časté | Dystonie (včetně poruch vidění a okulogyrické krize), dyskineze, snížená úroveň 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  |
|                              | Méně časté | Halucinace   |
|                              | Vzácné     | Stav zmatenosti  |
| <b>Cévní poruchy</b>         |            |  |
|                              | 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:

- 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, 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Extrapyramidové poruchy, somnolence, snížená úroveň vědomí, zmatenost, halucinace, může dojít k zástavě srdeční činnosti a dýchání.

### Léčba

V případě extrapyramidových 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:** léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu, prokinetika.

**ATC skupina:** A03FA01

Metoklopramid má cholinomimetické i dopaminergní účinky; působí antiemeticky, zvyšuje sílu a frekvenci jícnových kontrakcí, zvyšuje tonus dolního jícnového svěrače a tím omezuje možnost gastroesofageálního refluxu (GER). Zvyšuje frekvenci žaludečních kontrakcí a svalový tonus, což vede ke zrychlení vyprazdňování žaludku. Rovněž relaxuje pylorický svěrač a zvyšuje peristaltiku tenkého střeva, což vede k urychlení pasáže potravy.

Metoklopramid dobře proniká hematoencefalickou bariérou a působí jako antagonist dopaminových receptorů v chemoreceptorové spouštěcí zóně.

Metoklopramid odstraňuje symptomy vznikající v důsledku gastrointestinálních poruch, jako je nauzea, zvracení, pocity plnosti, flatulence a škytavka. Přípravek nemá žádné parasymptolytické, antihistaminové, antiserotoninové nebo ganglioplegické účinky, a proto neovlivňuje arteriální tlak a dýchání. Rovněž neovlivňuje jaterní nebo ledvinné funkce, ani hematopoézu. Neovlivňuje rovněž tonus tračnicku a žlučníku, nestimuluje sekreci žluče, žaludečních kyselin a pankreatických enzymů.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Parenterální podání:

Metoklopramid je rychle a dobře absorbován, jeho účinky nastupují po i.v. podání za 1-3 minuty, po i.m. aplikaci za 10-15 minut a přetrvávají 1-2 hodiny. Průměrný eliminační poločas u osob s normální funkcí ledvin je 5-6 hodin. Kinetika absorpce a eliminace metoklopramidu má lineární charakter. Přibližně 85 % podané dávky se objevuje v moči během 72 hodin; z tohoto množství je asi polovina přítomna ve formě volného nebo konjugovaného metoklopramidu. Na plazmatické bílkoviny se váže jen asi ze 30 %. Distribuční objem je asi 3,5 l/kg, což svědčí pro rozsáhlou distribuci metoklopramidu do tělesných tkání. Porucha činnosti ledvin ovlivňuje jeho clearance. Metoklopramid je vylučován do mateřského mléka.

#### *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 clearance z plazmy.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Metoklopramid vede ke vzestupu koncentrace prolaktinu, které přetrvává po celou dobu dlouhodobé léčby. Z experimentů na tkáňových kulturách *in vitro* vyplývá, že zhruba třetina karcinomů mléčné žlázy je u člověka prolaktin-dependentních: to je potenciálně důležitý faktor, pokud se uvažuje o preskripci metoklopramidu u pacientky s již zjištěným karcinomem prsu. Třebaže při podávání léků zvyšujících koncentraci prolaktinu byly popsány poruchy jako galaktorea, amenorea, gynekomastie a impotence, klinická významnost zvýšených koncentrací prolaktinu zůstává u většiny pacientů

neznámá. Po chronickém podávání léků stimulujících produkci prolaktinu a metoklopramidu byl u hlodavců pozorován vzestup incidence novotvarů mléčné žlázy. Dosud prováděné klinické i epidemiologické studie však neprokázaly jakoukoli souvislost mezi chronickým podáváním těchto léků a etiopatogenezí karcinomů mammy. Dostupné důkazy jsou zatím natolik omezené, že z nich nelze činit definitivní závěry.

#### Akutní toxicita

LD<sub>50</sub> u myši je 100- až 1000násobkem terapeutické dávky.

#### Mutagenita

Amesův test mutagenity provedený s metoklopramidem byl negativní.

#### Teratogenita

Metoklopramid není teratogenní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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**

5 let

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění do infuzních roztoků (do 0,9 % chloridu sodného nebo 5 % glukózy na koncentraci 0,42 a 2,8 mg/ml) byla prokázána na dobu 48 hodin při uchovávání v lednici nebo při pokojové teplotě, je-li roztok chráněn před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bezbarvé skleněné ampulky (třída I) s barevným kódovacím kroužkem tyrkysové barvy a červenou tečkou, vložka z plastické hmoty, krabička.

**Velikost balení:** 50 ampulek, každá o obsahu 2 ml.

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

Roztok pro injekce lze aplikovat intramuskulárně nebo intravenózně.

Obvykle se přípravek podává formou intravenózní infuze.



Při aplikaci dávek vyšších než 10 mg je třeba přípravek ředit 50 ml roztoku pro parenterální aplikaci. (Viz také bod 4.2). Přípravek se ředí 0,9 % roztokem chloridu sodného nebo 5 % roztokem glukózy.

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

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovinsko.

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

20/162/87-C

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

Datum první registrace: 24. 6. 1987

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 8. 2014

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

7. 1. 2020