sp. zn. sukls9887/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Degan 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje metoclopramidi hydrochloridum monohydricum 10,5 mg, což odpovídá metoclopramidi hydrochloridum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: přípravek obsahuje monohydrát laktosy v množství 90,465 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta
Kulaté, bikonvexní, bílé tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělá populace
Degan je u dospělých indikován k:
- prevenci pozdní nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií.
- prevenci nauzey a zvracení vyvolaných radioterapií.
- symptomatické léčbě nauzey a zvracení, včetně nauzey a zvracení vyvolaných akutní migrénou. Metoklopramid lze kombinovat s perorálními analgetiky jako prokinetikum pomáhající absorpci analgetik při akutní migréně.

Pediatrická populace
Degan je u dětí a dospívajících (ve věku 1 - 18 let) indikován k:
- prevenci opožděné nauzey 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 nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií (pediatričtí pacienti ve věku 1 - 18 let)
Doporučená denní perorální dávka je 0,1 až 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti, opakovaná až třikrát denně.
Maximální dávka během 24 hodin je 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti.
Tablety nejsou vhodné pro podávání dětem, pro tuto populaci je vhodnější použít jinou lékovou formu.

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 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 ≤ 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).

Pro tyto populace pacientů je vhodnější jiná léková forma.

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

Způsob podání
Mezi dvěma dávkami musí být dodržen interval minimálně 6 hodin i v případě zvracení či nepřijetí dávky (viz bod 4.4).
Tableta se užívá před jídlem s malým množstvím tekutiny.

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 deficience 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 a nepřijetí dávky.

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).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, 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, 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 metoklopramidu 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 (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1000 až <1/100); vzácné (≥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 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 na EKG; torsade de pointes;
Endokrinní poruchy*		
	Méně časté	Amenorea, hyperprolaktinemie,
	Vzácné	Galaktorea
	Není známo	Gynekomastie
Gastrointestinální porucha		
	Časté	Průjem
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Časté	Astenie
Poruchy imunitního systému		
	Méně časté	Hypersenzitivita
	Není známo	Anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku, zejména u intravenózní formy přípravku)
Poruchy nervového systému		
	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)
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, gynekomastie).

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.

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 při současné relaxaci pylorického svěrače k zrychlení vyprazdňování obsahu žaludku do duodena. Rovněž zvyšuje peristaltiku tenkého střeva, což vede k urychlení pasáže střevního obsahu.

Metoklopramid dobře proniká hematoencefalickou bariérou a působí jako antagonista dopaminových receptorů v chemoreceptorové spouštěcí zóně. Zvyšuje práh chemorecepční spouštěcí zóny a tímto způsobem blokuje zvracení vyvolané centrálními emetiky a snižuje citlivost vegetativních viscerálních nervů, které vedou impulzy z gastrointestinálního traktu do centra pro zvracení v hypothalamu. Metoklopramid odstraňuje symptomy vznikající v důsledku gastrointestinálních poruch, jako je nauzea, zvracení, pocity plnosti, flatulence a škytavka. Metoklopramid nemá žádné

parasympatolytické, antihistaminové, antiserotoninové nebo ganglioplegické účinky, a proto neovlivňuje arteriální tlak, dýchání atd. Nepůsobí na jaterní nebo ledvinné funkce, ani na hematopoézu. Neovlivňuje rovněž tonus tračníku a žlučníku a nestimuluje sekreci žluče, žaludečních kyselin a pankreatických enzymů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je metoklopramid rychle a dobře absorbován. Po perorálním podání dosahuje biologická dostupnost metoklopramidu 80 %. Vrcholových plazmatických koncentrací je po podání jednotlivé perorální dávky dosaženo za 1-2 hodiny. Srovnatelná doba je nutná k dosažení vrcholové koncentrace i po podání jednotlivé dávky za ustáleného rovnovážného stavu.

Distribuce

Plocha pod křivkou (AUC) roste lineárně se zvyšujícími se dávkami od 20 do 100 mg. Vrcholové koncentrace rostou v lineární závislosti na dávce; doba do dosažení vrcholové koncentrace se nemění; celotělová clearance zůstává nezměněna a beze změny zůstává rovněž rychlost eliminace. Průměrný eliminační poločas u osob s normální funkcí ledvin je 5-6 hodin. Absorpce a eliminace metoklopramidu probíhá lineární kinetikou.

Metabolismus a eliminace

Přibližně 85 % perorálně podané dávky se vyloučí močí během 72 hodin. Z těchto 85 % je přibližně polovina přítomna ve formě volného nebo konjugovaného metoklopramidu.
Na plazmatické bílkoviny se lék váže v menší míře (přibližně 30 %). Celkový distribuční objem je vysoký (asi 3,5 l/kg), což nasvědčuje rozsáhlé distribuci léku do tělesných tkání. Porucha ledvinných funkcí ovlivňuje clearance metoklopramidu; snížení clearance kreatininu korelovalo s poklesem plazmatické, renální i nerenální clearance a prodloužením eliminačního poločasu. Při poklesu clearance metoklopramidu z důvodů poruchy ledvinných funkcí vyplývá, že v těchto případech má být upravena udržovací dávka, aby se zabránilo možnosti kumulace.

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, která 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_{50} u myší 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
Povidon, sodná sůl karboxymetylškrobu, mastek, hydrogenovaný rostlinný olej, monohydrát laktosy.

6.2 Inkompatibility
Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti
3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání
Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení
Lahvička z hnědého skla, LDPE zátka s kroužkem originality, krabička.

Velikost balení: 40 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku
Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovinsko.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO
20/161/87-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE
Datum první registrace: 24. 6. 1987
Datum posledního prodloužení registrace: 20. 8. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU
8. 3. 2023