

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV

Δ KLOMID

tableta 10 mg
metoklopramid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaka tableta sadrži 10 mg metoklopramida, u obliku metoklopramid hidrohlorida, kao aktivnu supstancu.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Terapijske indikacije

KLOMID je indikovano za primjenu kod odraslih osoba za:

- Prevenciju odložene mučnine i povraćanja uzrokovanih hemoterapijom (CINV)
- Prevenciju mučnine i povraćanja uzrokovanih radioterapijom (RINV)
- Simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučninu i povraćanje uzrokovanih akutnom migrenom. Metoklopramid se može primjenjivati u kombinaciji sa oralnim analgeticima kako bi se poboljšala resorpcija analgetika u toku napada akutne migrene.

Pedijatrijska populacija:

KLOMID je indikovano za primjenu kod djece (uzrasta 1 do 18 godina) za:

- prevenciju odložene mučnine i povraćanja uzrokovane hemoterapijom (CINV) kao lijek drugog izbora.

4.2 Doziranje i način primjene

Oralna upotreba.

Sve indikacije / Odrasli

Preporučena pojedinačna doza je 10 mg, primijenjena do tri puta dnevno.

Maksimalna preporučena dnevna doza je 30 mg odnosno 0,5 mg/kg tjelesne mase.

Maksimalna preporučena dužina trajanja terapije je 5 dana.

Prevencija odložene mučnine i povraćanja uzrokovanih hemoterapijom (CINV) (pedijatrijski pacijenti od 1 do 18 godina).

Preporučena doza je 0,1 do 0,15 mg/kg tjelesne mase, do tri puta dnevno.

Maksimalna doza u toku 24 sata je 0,5 mg/kg tjelesne mase.

Uzrast	Tjelesna masa	Doza	Učestalost primjene lijeka
1-3 godine	10-14 kg	1 mg	Do tri puta dnevno
3-5 godina	15-19 kg	2 mg	Do tri puta dnevno
5-9 godina	20-29 kg	2,5 mg	Do tri puta dnevno
9-18 godina	30-60 kg	5 mg	Do tri puta dnevno
15-18 godina	Preko 60 kg	10 mg	Do tri puta dnevno

Maksimalna dužina trajanja terapije je 5 dana u prevenciji mučnine i povraćanja prouzrokovanih hemioterapijom (CINV).

Tablete ne treba primjenjivati kod djece čija je tjelesna masa manja od 30 kg.

Način primjene

Neophodno je da razmak između dvije doze bude minimalno 6 časova, čak i u slučaju povraćanja i odbijanja lijeka (vidjeti tačku 4.4).

Posebne grupe pacijenata

Starije osobe

Potrebno je razmotriti primjenu nižih doza, u zavisnosti od renalne i hepaticke funkcije kao i opšteg zdravstvenog stanja kod starijih pacijenata.

Oštećena bubrežna funkcija

Kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežnog oboljenja (klirens kreatinina ≤ 15 ml/min) potrebno je smanjiti dnevnu dozu za 75%.

Kod pacijenata sa umjerenim do teškim stepenom oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-60 ml/min) doza se smanjuje za 50% (vidjeti tačku 5.2).

Oštećena funkcija jetre

Kod pacijenata sa teškim stepenom oštećenja funkcije jetre dozu lijeka je potrebno smanjiti za 50% (vidjeti tačku 5.2).

U slučaju da je kod neke od ovih grupa pacijenata neophodna primjena doza manjih od 10 mg, potrebno je koristiti alternativne farmaceutske oblike lijeka.

Pedijatrijska populacija

Metoklopramid se ne primjenjuje kod djece mlađe od godinu dana (vidjeti tačku 4.3).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na metoklopramid ili ekscipijense u formulaciji lijeka (tačka 6.1)
- Gastrointestinalne hemoragije, mehanička opstrukcija ili gastrointestinalna perforacija kod kojih stimulacija gastrointestinalnog motiliteta može pogoršati stanje
- Potvrđen ili suspektni feohromocitom, zbog mogućnosti nastanka hipertenzivnih kriza
- Ranija pojava tardivne diskinezije uzrokovane neurolepticima ili metoklopramidom
- Epilepsija (pojačava učestalost i intenzitet napada)
- Parkinsonova bolest
- Primjena sa levodopom ili agonistima dopamina (vidjeti tačku 4.5)
- Ranija pojava methemoglobinemije povezana sa primjenom metoklopramida ili deficit NADH citohroma b5
- Primena kod djece mlađe od godinu dana zbog povećanog rizika od ekstrapiramidalnih poremećaja (vidjeti tačku 4.4).

4.4 Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Neurološki poremećaji

Može doći do pojave ekstrapiramidalnih reakcija, naročito kod djece i mlađih odraslih osoba, kao i nakon primjene visokih doza lijeka. Ove reakcije obično se javljaju na početku liječenja, a mogu se razviti i nakon primjene samo jedne doze lijeka. U slučaju pojave ekstrapiramidalnih simptoma neophodno je odmah prekinuti primjenu metoklopramida. Simptomi se obično u potpunosti povlače nakon obustave lijeka, ali ponekad zahtijevaju simptomatsku terapiju (benzodiazepini kod djece i/ili antiholinergički lijekovi za parkinsonovu bolest kod odraslih).

Da bi se izbjegla mogućnost predoziranja, neophodno je da razmak između pojedinačnih doza lijeka bude najmanje 6 časova, kako je navedeno u tački 4.2, čak i u slučaju povraćanja i odbijanja lijeka.

Produžena primjena metoklopramida može dovesti do pojave tardivne diskinezije, koja je ponekad ireverzibilna, posebno kod starijih pacijenata. Liječenje ne smije trajati duže od 3 mjeseca zbog rizika od tardivne diskinezije (vidjeti tačku 4.8). U slučaju pojave kliničkih znakova tardivne diskinezije neophodno je odmah prekinuti primjenu lijeka.

Pojava neuroleptičkog malignog sindroma zabilježena je pri primjeni metoklopramida u kombinaciji sa neurolepticima ali i pri monoterapiji metoklopramidom (vidjeti tačku 4.8). U slučaju pojave neuroleptičkog malignog sindroma neophodno je odmah prekinuti primjenu metoklopramida i započeti odgovarajuću terapiju.

Poseban oprez neophodan je kod pacijenata sa postojećim neurološkim poremećajima i kod pacijenata koji koriste druge lijekove koji djeluju na CNS (vidjeti tačku 4.3).

Metoklopramid može dovesti do egzacerbacije simptoma Parkinsonove bolesti.

Methemoglobinemija

Prijavljeni su slučajevi methemoglobinemije povezani sa deficitom NADH citohrom b5 reduktaze. U takvim slučajevima je neophodno odmah i trajno prekinuti primjenu metoklopramida i uvesti odgovarajuću terapiju (npr. metilensko plavo).

Kardiološki poremećaji

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih kardioloških neželjenih reakcija uključujući cirkulatorni kolaps, tešku bradikardiju, srčani zastoj i produženje QT intervala, nakon primjene metoklopramida u vidu injekcije, posebno intravenskim putem (vidjeti tačku 4.8).

Poseban oprez je potreban prilikom primjene metoklopramida, posebno intravenskim putem kod starijih osoba, kod pacijenata sa poremećajem srčanog sprovođenja (uključujući produženje QT intervala), kod pacijenata sa neregulisanim elektrolitnim disbalansom, bradikardijom i kod pacijenata koji primjenjuju druge lijekove za koje je poznato da utiču na produženje QT intervala.

Lijek se intravenski primjenjuje u vidu spore bolus injekcije (u trajanju od najmanje 3 minuta) kako bi se smanjio rizik od neželjenih reakcija (npr. hipotenzija, akatizija).

Poremećaj funkcije jetre i bubrega

Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili težim stepenom oštećenja funkcije jetre, preporučuje se smanjenje doze (vidjeti tačku 4.2).

Ostala upozorenja

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Kontraindikovane kombinacije

Levodopa ili agonisti dopamina i metoklopramid imaju uzajamno antagonističko djelovanje (vidjeti tačku 4.3).

Kombinacije koje je potrebno izbjegavati

Alkohol potencira sedativni efekat metoklopramida.

Kombinacije koje se moraju uzeti u obzir

Zbog prokinetskog dejstva metoklopramida, može biti izmijenjena resorpcija pojedinih lijekova.

Antiholinergici i derivati morfina

Antiholinergici i derivati morfina imaju antagonističko djelovanje u odnosu na dejstvo metoklopramida na motilitet digestivnog trakta.

Lijekovi koji imaju depresivno dejstvo na CNS (derivati morfina, anksiolitici, sedativni H1 antihistaminici, sedativni antidepresivi, barbiturati, klonidin i sl.)

Istovremena primjena potencira sedativno dejstvo ovih lijekova i metoklopramida.

Neuroleptici

Istovremena primjena metoklopramida i neuroleptika može imati aditivni efekat na pojavu ekstrapiramidalnih poremećaja.

Serotonergički lijekovi

Primjena metoklopramida sa serotonergičkim lijekovima kao što su SSRI povećava rizik od serotoniniskog sindroma.

Digoksin

Metoklopramid može sniziti biorasploživost digoksina. Neophodno je praćenje koncentracije digoksina u plazmi.

Ciklosporin

Metoklopramid povećava biorasploživost ciklosporina (C_{max} za 46%, a izloženost lijeku za 22%). Neophodno je pažljivo praćenje koncentracije ciklosporina u plazmi. Nije poznato da li ovo ima kliničke posljedice.

Mivakurium i suksametonium

Primjena metoklopramida u vidu injekcije može produžiti trajanje neuromuskularne blokade (putem inhibicije plazma holinesteraze).

Jaki inhibitori CYP2D6

Nivo izloženosti metoklopramidu povećan je pri istovremenoj primjeni lijekova koji su jaki inhibitori CYP2D6 kao što su fluoksetin i paroksetin. Klinički značaj ovoga je nejasan, ali je ipak neophodno pažljivo pratiti pacijente kako bi se otkrili znaci eventualnih neželjenih reakcija.

4.6 Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Opsežni podaci o primjeni lijeka kod trudnica (preko 1000 izloženih trudnica) ne ukazuje na postojanje rizika od malformacija niti na fetotoksičnost lijeka. Ukoliko je klinički neophodno, metoklopramid se može primijeniti u toku trudnoće. Ipak, zbog njegovih farmakoloških svojstava (kao i kod drugih neuroleptika), ukoliko se primijeni pred kraj trudnoće, ne može se isključiti pojava ekstrapiramidnog sindroma kod novorođenčeta. Zbog toga metoklopramid treba izbjegavati pred kraj trudnoće. Ukoliko se lijek ipak primijeni, neophodno je praćenje novorođenčeta.

Dojenje

Metoklopramid se u manjoj količini izlučuje u majčino mlijeko. Ne može se isključiti mogućnost pojave neželjenih reakcija kod odojčeta. Zbog toga se ne preporučuje primjena metoklopramida u periodu dojenja. Potrebno je razmotriti obustavu lijeka kod žena koje doje.

4.7 Uticaj na psihofizičku sposobnost

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama)!

Lijek utiče na sposobnost upravljanja vozilom i mašinama. Metoklopramid može da izazove efekte koji uključuju pospanost, ošamućenost, diskineziju i distoniju, koji mogu uticati na vid kao i na sposobnost da se upravlja motornim vozilom ili rukuje mašinama.

Bolesnici kod kojih se javi pospanost ne treba da upravljaju motornim vozilima ili da rukuju mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Neželjene reakcije su prikazane prema sistemima organa. Učestalost javljanja definisana je na sljedeći način:

Veoma česta ($\geq 1/10$); Česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rijetka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Veoma rijetka ($< 1/10000$); Nepoznata (ne mogu se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

Sistem organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji krvnog i limfnog sistema	Nepoznato	Methemoglobinemija, koja može biti povezana sa deficitom NADH citohrom b5 reduktaze, posebno kod novorođenčadi (vidjeti tačku 4.4); Sulfhemoglobinemija, uglavnom kod istovremene primjene visokih doza lijekova koji oslobađaju sumpor
Kardiološki poremećaji	Povremeno	Bradikardija, posebno nakon intravenske primjene
	Nepoznato	Srčani zastoj, nastaje ubrzo nakon parenteralne primjene, može se razviti nakon bradikardije (vidjeti tačku 4.4); atrioventrikularni blok, sinusni zastoj posebno nakon parenteralne primjene; produženje QT intervala na EKG-u; <i>Torsade de Pointes</i>
Poremećaji endokrinog sistema	Povremeno	Amenoreja; hiperprolaktinemija
	Rijetko	Galaktoreja
	Nepoznato	Ginekomastija
Gastrointestinalni poremećaja	Često	Dijareja
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Astenija
Poremećaji imunog sistema	Povremeno	Preosjetljivost
	Nepoznato	Anafilaktička reakcija (uključujući i anafilaktički šok naročito nakon intravenske primjene)
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Somnolencija
	Često	Ekstrapiramidalne reakcije (posebno kod djece i mladih odraslih osoba i/ili u slučaju prekoračenja preporučenih doza, čak i nakon primjene samo jedne doze lijeka)

		(vidjeti tačku 4.4); parkinsonizam, akatizija
	Povremeno	Distonija, diskinezija, snižen nivo svijesti
	Rijetko	Konvulzije, naročito kod pacijenata sa epilepsijom
	Nepoznato	Tardivna diskinezija koja može biti trajna, tokom ili nakon dugotrajnog liječenja, posebno kod starijih osoba (vidjeti tačku 4.4), neuroleptički maligni sindrom (vidjeti tačku 4.4)
Psihijatrijski poremećaji	Često	Depresija
	Povremeno	Halucinacije
	Rijetko	Konfuzija
Vaskularni poremećaji	Često	Hipotenzija, posebno nakon intravenske primjene
	Nepoznato	Šok, sinkopa nakon parenteralne primjene. Akutna hipertenzija kod pacijenata sa feohromocitomom (vidjeti tačku 4.3)

* Endokrinološki poremećaji tokom produžene primjene lijeka u vezi sa hiperprolaktinemijom (amenoreja, galaktoreja, ginekomastija).

Sljedeće reakcije, ponekad i udružene, javljaju se češće u slučaju primjene visokih doza lijeka:

- ekstrapiramidalni simptomi: akutna distonija i diskinezija, parkinsonov sindrom, akatizija, čak i nakon primjene jedne doze lijeka, posebno kod djece i mlađih odraslih osoba (vidjeti tačku 4.4)
- pospanost, snižen nivo svijesti, konfuzija, halucinacije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa dobrobiti/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa dobrobiti/rizika i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Mogu se javiti ekstrapiramidalni efekti, pospanost, snižen nivo svijesti, konfuzija, halucinacije i kardiorespiratorni zastoj.

Terapija

U slučaju ekstrapiramidalnih simptoma, bez obzira da li su rezultat predoziranja, terapija je simptomatska (benzodiazepini kod djece i/ili antiholinergici za terapiju parkinsonizma kod odraslih). Simptomatsku terapiju i pažljivo praćenje kardiovaskularne i respiratorne funkcije treban nastaviti u skladu sa kliničkim statusom.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje. Propulzivi.

Anatomska terapijska klasifikacija („ATC“): A03FA01

Metoklopramid je antagonist dopamina koji djeluje centralno i periferno. Odloženo djeluje na pražnjenje gastrointestinalnog trakta i kao stimulans peristaltike. Tačan mehanizam nije poznat, vjeruje se da metoklopramid inhibira relaksaciju glatkih mišića želuca prouzrokovanu dopaminom i na taj način poboljšava holinergički odgovor glatkih mišića gastrointestinalnog trakta. Ubrzava gastrointestinalni prolaz i pražnjenje želuca, tako što sprječava relaksaciju želuca i povećava fazičnu aktivnost antruma.

U isto vrijeme, ova aktivnost je praćena relaksacijom gornjih dijelova tankog crijeva, što dovodi do povećanja koordinacije između tijela i antruma želuca i gornjeg dijela tankog crijeva.

Smanjen je refluks u ezofagus tako što se povećava pritisak donjeg ezofagealnog sfinktera i pojačava se oslobađanje kiseline iz ezofagusa povećanjem amplituda kontrakcija ezofagealne peristaltike.

Metoklopramid ubrzava pražnjenje želudačnog sadržaja, skraćuje kontakt hrane sa antralnom sluzokožom i skraćuje gastričnu fazu želudačne sekrecije.

Centralno djelovanje se ispoljava putem selektivne depresije hemoreceptivnih emetičnih zona u produženoj moždini i direktnom djelovanju na emetički centar.

Metoklopramid takođe stimuliše lučenje prolaktina.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Metoklopramid se resorbuje relativno brzo i skoro potpuno, mada stanja kao što su povraćanje ili poremećen motilitet želuca mogu smanjiti resorpciju. Metoklopramid podliježe metabolizmu prvog prolaza kroz jetru, koji varira od osobe do osobe, tako da postoje interindividualne razlike u bioraspoloživosti i koncentraciji u plazmi. Bioraspoloživost oralnog metoklopramida je oko 75% ali varira od 30 do 100%. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu 1-2 sata nakon oralne primjene.

Metoklopramid je široko distribuiran u tijelu sa volumenom distribucije oko 3,5 l/kg. Lako prolazi krvnomoždanu barijeru u CNS-u. Slobodno prolazi placentu. Postoje podaci da je koncentracija u plazmi fetusa jednaka 60-70% koncentracije u plazmi majke. Koncentracije više od onih u plazmi majke mogu se naći u majčinom mlijeku, posebno u ranom puerperijumu, mada koncentracije mogu da padnu u kasnom puerperijumu.

Nakon oralne primjene, lijek počinje da djeluje za 30-60 minuta.

Eliminacija metoklopramida je bifazna, sa terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 4-6 sati, mada može biti produžena kod oštećenja bubrega sa posljedičnom elevacijom metoklopramida u plazmi. Izlučuje se urinom, oko 85% doze se izlučuje tokom 72 sata, 20-30% kao nepromijenjen lijek, i ostatak kao sulfatni ili glukuronidni konjugati, ili kao metaboliti. Oko 5% lijeka se izlučuje fecesom.

Oštećena funkcija bubrega

Klirens metoklopramida snižen je i do 70 % kod pacijenata sa teškim stepenom oštećenja bubrežne funkcije, dok je poluvrijeme eliminacije produženo (približno 10 sati kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 10 - 50 ml/min, i oko 15 sati kod pacijenata sa klirensom kreatinina 10 ml/min).

Oštećena funkcija jetre

Kod pacijenata sa cirozom jetre primijećena je akumulacija metoklopramida, udružena sa smanjenjem klirensa iz plazme za 50 %.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene lijeka

Nema podataka o mutagenom dejstvu metoklopramida.

Reproduktivne studije na miševima, pacovima i kunićima sa dozama metoklopramida i do 250 puta većim od uobičajene humane doze nisu pokazale štetno dejstvo na fetus.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- laktoza monohidrat
- mikrokristalna celuloza
- preželatinizirani škrob
- kopovidon
- krosopovidon
- magnezij stearat.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3 Rok upotrebe

Rok upotrebe 2 godine.

6.4 Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

KLOMID tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 40 tableta od 10 mg metoklopramida u blister pakovanju (4 blistera x 10 tableta).

6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7 Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

Nosilac odobrenja za stavljanje lijeka u promet

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje lijeka u promet
04-07.3-2-3528/17 od 15.08.2017.