

## 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 (pediatrickí 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  $\leq$  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).

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)
- Známy 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 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 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 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 přerušování 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 reductázy NADH cytochromu b <sub>5</sub> , zejména u novorozenců (viz bod 4.4) 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 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 antagonist 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 tračnicku 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<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**

Povidon, sodná sůl karboxymetylskrobu, mastek, hydrogenovaný rostlinný olej, monohydrát laktosy.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **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**

7. 1. 2020