

### **Dodatak III**

#### **Izmjene i dopune odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku**

## **Lijekovi koji sadrže metoklopramid**

*Sljedeći je tekst, prema pojedinačnom slučaju, potrebno uključiti u Sažetak opisa svojstava lijeka u odobrenjima za stavljanje u promet lijeka a koja će biti mijenjana:*

### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

#### **4.1 Terapijske indikacije**

##### **Parenteralni put primjene/i.m.-i.v.**

###### Odrasla populacija

{Zaštićeno ime} je indiciran/a u odraslih za:

- prevenciju postoperativne mučnine i povraćanja
- simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučninu i povraćanje inducirane akutnom migrenom
- prevenciju mučnine i povraćanja induciranih radioterapijom.

###### Pedijatrijska populacija

{Zaštićeno ime} je indiciran/a u djece (u dobi od 1 do 18 godina) za:

- prevenciju odgođenog nastupa mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom kao druga linija liječenja
- liječenje postoperativne mučnine i povraćanja kao druga linija liječenja.

##### **Peoralni put primjene**

###### Odrasla populacija

{Zaštićeno ime} je indiciran/a u odraslih za:

- prevenciju odgođenog nastupa mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom
- prevenciju mučnine i povraćanja induciranih radioterapijom
- simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučnine i povraćanja induciranih akutnom migrenom. Metoklopramid se može koristiti u kombinaciji s oralnim analgeticima za poboljšanje apsorpcije analgetika u bolesnika s akutnom migrenom.

###### Pedijatrijska populacija

{Zaštićeno ime} je indiciran/a u djece (u dobi od 1 do 18 godina) za:

- prevenciju odgođenog nastupa mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom kao druga linija liječenja.

##### **Rektalni put primjene**

###### Odrasla populacija

{Zaštićeno ime} je indiciran/a u odraslih za:

- prevenciju odgođenog nastupa mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom
- prevenciju mučnine i povraćanja induciranih radioterapijom.

#### **4.2 Doziranje i način primjene**

##### **Parenteralni put primjene**

Otopina se može primijeniti intravenski ili intramuskularno.

Doze u venu potrebno je primijeniti u polaganoj bolus injekciji (u trajanju od najmanje 3 minute).

###### Sve indikacije (odrasli bolesnici)

Za prevenciju postoperativne mučnine i povraćanja preporučuje se jedna doza od 10 mg.

Za simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučninu i povraćanje inducirane akutnom migrenom te za prevenciju mučnine i povraćanja induciranih radioterapijom: preporučena jednokratna

doza je 10 mg, koja se ponavlja do tri puta na dan.  
Maksimalna preporučena dnevna doza je 30 mg ili 0,5 mg/kg tjelesne težine.

Liječenje injiciranjem lijeka treba trajati što je kraće moguće, a prijelaz na oralno ili rektalno liječenje potrebno je izvršiti čim je prije moguće.

Sve indikacije (pedijatrijski bolesnici u dobi od 1 do 18 godina)

Preporučena doza je 0,1 do 0,15 mg/kg tjelesne težine, koja se ponavlja do tri puta na dan intravenskim putem primjene. Maksimalna doza u 24 sata je 0,5 mg/kg tjelesne težine.

*Tablica doziranja*

| Dob          | Tjelesna težina | Doza   | Učestalost       |
|--------------|-----------------|--------|------------------|
| 1-3 godine   | 10-14 kg        | 1 mg   | Do 3 puta na dan |
| 3-5 godina   | 15-19 kg        | 2 mg   | Do 3 puta na dan |
| 5-9 godina   | 20-29 kg        | 2,5 mg | Do 3 puta na dan |
| 9-18 godina  | 30-60 kg        | 5 mg   | Do 3 puta na dan |
| 15-18 godina | Više od 60 kg   | 10 mg  | Do 3 puta na dan |

Maksimalno trajanje liječenja je 48 sati za liječenje potvrđene postoperativne mučnine i povraćanja.

Maksimalno trajanje liječenja je 5 dana za prevenciju odgođenog nastupa mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom.

**Peroralni put primjene**

Sve indikacije (odrasli bolesnici)

**Za pripravke s trenutnim oslobađanjem**

Preporučena jednokratna doza je 10 mg, koja se ponavlja do tri puta na dan.

**Za pripravke s produljenim oslobađanjem**

**Doza od 15 mg**

Preporučena jednokratna doza je 15 mg, koja se ponavlja do dva puta na dan.

**Doza od 30 mg**

Preporučena doza je 30 mg jednom na dan.

**Za sve pripravke**

Maksimalna preporučena dnevna doza je 30 mg ili 0,5 mg/kg tjelesne težine.

Maksimalno preporučeno trajanje liječenja je 5 dana.

Prevencija odgođenog nastupa mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom (pedijatrijski bolesnici u dobi od 1 do 18 godina)

Preporučena doza je 0,1 do 0,15 mg/kg tjelesne težine, koja se ponavlja do tri puta na dan peroralnim putem primjene. Maksimalna doza u 24 sata je 0,5 mg/kg tjelesne težine.

*Tablica doziranja*

| Dob         | Tjelesna težina | Doza   | Učestalost       |
|-------------|-----------------|--------|------------------|
| 1-3 godine  | 10-14 kg        | 1 mg   | Do 3 puta na dan |
| 3-5 godina  | 15-19 kg        | 2 mg   | Do 3 puta na dan |
| 5-9 godina  | 20-29 kg        | 2,5 mg | Do 3 puta na dan |
| 9-18 godina | 30-60 kg        | 5 mg   | Do 3 puta na dan |

|              |               |       |                  |
|--------------|---------------|-------|------------------|
| 15-18 godina | Više od 60 kg | 10 mg | Do 3 puta na dan |
|--------------|---------------|-------|------------------|

*[Uz lijek je potrebno osigurati i odgovarajući odmjerni uređaj, a upute za uporabu moraju biti uključene u Sažetak opisa svojstava lijeka]*

Maksimalno trajanje liječenja je 5 dana za prevenciju odgođenog nastanka mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom.

**Za tablete/kapsule/granule**

*Odgovarajuće dodatne informacije o prilagodbi doze potrebno je implementirati u Sažetak opisa svojstava lijeka ovisno o dozi formulacija.*

**Za formulacije koje se ne mogu koristiti za primjenu doze od 5 mg**

Tablete/kapsule/granule nisu prikladne za primjenu u djece težine manje od 61 kg. Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu u toj populaciji.

**Za formulacije koje se mogu koristiti za primjenu doze od 5 mg**

Tablete/kapsule/granule nisu prikladne za primjenu u djece težine manje od 30 kg. Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu u toj populaciji

#### **Rektalni put primjene**

##### Sve indikacije (odrasli bolesnici)

Preporučena jednokratna doza je 10 mg, koja se ponavlja do tri puta na dan. Maksimalna preporučena dnevna doza je 30 mg ili 0,5 mg/kg tjelesne težine.

Maksimalno preporučeno trajanje liječenja je 5 dana.

**Svi putevi primjene, uz izuzetak pripravaka s produljenim oslobađanjem:**

Način primjene:

Mora se poštovati minimalni razmak od 6 sati između dvije primjene, čak i u slučaju povraćanja ili neprihvatanja doze (vidjeti dio 4.4).

**Pripravci s produljenim oslobađanjem doze od 15 mg**

Način primjene:

Mora se poštovati minimalni razmak od 12 sati između dvije primjene, čak i u slučaju povraćanja ili neprihvatanja doze (vidjeti dio 4.4).

**Pripravci s produljenim oslobađanjem doze od 30 mg**

Način primjene:

Mora se poštovati minimalni razmak od 24 sata između dvije primjene, čak i u slučaju povraćanja ili neprihvatanja doze (vidjeti dio 4.4).

#### **Svi putevi primjene**

##### Posebna populacija

##### *Starije osobe*

U starijih je bolesnika potrebno razmotriti smanjenje doze na osnovi funkcije bubrega i jetre i cjelokupnog zdravstvenog stanja.

##### *Oštećenje funkcije bubrega:*

U bolesnika s bolešću bubrega u završnom stadiju (klirens kreatinina  $\leq 15$  ml/min), dnevnu je dozu potrebno smanjiti za 75%.

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-60 ml/min), dozu je potrebno smanjiti za 50% (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre:*

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, dozu je potrebno smanjiti za 50% (vidjeti dio 5.2).

*Odgovarajuće dodatne informacije o prilagodbi doze potrebno je implementirati u Sažetak opisa svojstva lijeka ovisno o formulacijama za te specifične populacije:*

<Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu u ovoj/ovim populaciji(ama)>  
<Ova formulacija nije prikladna za primjenu u ovoj/ovim populaciji(ama)>

#### *Pedijatrijska populacija*

Metoklopramid je kontraindiciran u djece u dobi ispod 1 godine (vidjeti dio 4.3).

### **4.3 Kontraindikacije**

#### **Za sve formulacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenu u dijelu 6.1.
- Gastrointestinalno krvarenje, mehanička opstrukcija ili gastrointestinalna perforacija kod koje stimulacija gastrointestinalnog motiliteta predstavlja rizik.
- Potvrđen ili suspektan feokromocitom zbog rizika od teških hipertenzivnih epizoda.
- Anamneza neuroleptičke ili tardivne diskinezije inducirane metoklopramidom.
- Epilepsija (povećana učestalost i intenzitet kriza).
- Parkinsonova bolest.
- Kombinacija s levodopom ili dopaminergičkim agonistima (vidjeti dio 4.5).
- Poznata anamneza methemoglobinemije kod primjene metoklopramida ili nedostatak NADH citokroma-b5.
- Primjena u djece u dobi ispod 1 godine zbog povećanog rizika od ekstrapiramidnih poremećaja (vidjeti dio 4.4).

#### **Za rektalne formulacije**

- Anamneza nedavnog proktitisa ili rektalnog krvarenja.
- Primjena u djece u dobi ispod 18 godina.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### **Za sve puteve primjene, izuzev pripravaka s produljenim oslobađanjem**

##### **Neurološki poremećaji**

Mogu se javiti ekstrapiramidni poremećaji, posebno u djece i mlađih odraslih, i/ili kad se primjenjuju velike doze. Te se reakcije obično javljaju na početku liječenja i mogu se javiti i nakon jedne primjene. Primjenu metoklopramida potrebno je odmah prekinuti u slučaju pojave ekstrapiramidnih simptoma. Ti su učinci obično potpuno reverzibilni nakon prekida liječenja, ali mogu iziskivati simptomatsko liječenje (benzodiazepini u djece i/ili antikolinergički antiparkinsonici u odraslih).

Potrebno je pridržavati se vremenskog razmaka od najmanje 6 sati navedenog u dijelu 4.2 između svake primjene metoklopramida, čak i u slučaju povraćanja ili neprihvatanja doze, kako bi se izbjeglo predoziranje.

Produljeno liječenje metoklopramidom može uzrokovati tardivnu diskineziju, potencijalno ireverzibilnu, i to posebno u starijih osoba. Liječenje ne smije trajati dulje od 3 mjeseca zbog rizika od tardivne diskinezije (vidjeti dio 4.8). Liječenje se mora prekinuti ako se pojave klinički znakovi tardivne diskinezije.

Neuroleptički maligni sindrom zabilježen je tijekom primjene metoklopramida u kombinaciji s neurolepticima kao i primjene metoklopramida u monoterapiji (vidjeti dio 4.8). Primjenu metoklopramida potrebno je odmah prekinuti u slučaju pojave simptoma neuroleptičkog malignog sindroma te je potrebno započeti odgovarajuće liječenje.

Poseban oprez potreban je u bolesnika s već postojećim neurološkim bolestima i bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.3).

Metoklopramid može također pogoršati simptome Parkinsonove bolesti.

#### **Za pripravke s produljenim oslobađanjem doze od 15 mg**

##### **Neurološki poremećaji**

Mogu se javiti ekstrapiramidni poremećaji, posebno u djece i mlađih odraslih, i/ili kad se primjenjuju visoke doze. Te se reakcije obično javljaju na početku liječenja i mogu se javiti i nakon jedne primjene. Primjenu metoklopramida potrebno je odmah prekinuti u slučaju pojave ekstrapiramidnih simptoma. Ti su učinci obično potpuno reverzibilni nakon prekida liječenja, ali mogu iziskivati simptomatsko liječenje (benzodiazepini u djece i/ili antikolinergički antiparkinsonici u odraslih).

Potrebno je pridržavati se vremenskog razmaka od najmanje 12 sati navedenog u dijelu 4.2 između svake primjene metoklopramida, čak i u slučaju povraćanja ili neprihvatanja doze, kako bi se izbjeglo predoziranje.

Produljeno liječenje metoklopramidom može uzrokovati tardivnu diskineziju, potencijalno ireverzibilnu, i to posebno u starijih osoba. Liječenje ne smije trajati dulje od 3 mjeseca zbog rizika od tardivne diskinezije (vidjeti dio 4.8). Liječenje se mora prekinuti ako se pojave klinički znakovi tardivne diskinezije.

Neuroleptički maligni sindrom zabilježen je tijekom primjene metoklopramida u kombinaciji s neurolepticima kao i primjene metoklopramida u monoterapiji (vidjeti dio 4.8). Primjenu metoklopramida potrebno je odmah prekinuti u slučaju pojave simptoma neuroleptičkog malignog sindroma te je potrebno započeti odgovarajuće liječenje.

Posebna skrb potrebna je u bolesnika s već postojećim neurološkim bolestima i bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.3).

Metoklopramid može također pogoršati simptome Parkinsonove bolesti.

#### **Za pripravke s produljenim oslobađanjem doze od 30 mg**

##### **Neurološki poremećaji**

Mogu se javiti ekstrapiramidni poremećaji, posebno u djece i mlađih odraslih, i/ili kad se primjenjuju visoke doze. Te se reakcije obično javljaju na početku liječenja i mogu se javiti i nakon jedne primjene. Primjenu metoklopramida potrebno je odmah prekinuti u slučaju pojave ekstrapiramidnih simptoma. Ti su učinci obično potpuno reverzibilni nakon prekida liječenja, ali mogu iziskivati simptomatsko liječenje (benzodiazepini u djece i/ili antikolinergički antiparkinsonici u odraslih).

Potrebno je pridržavati se vremenskog razmaka od najmanje 24 sata navedenog u dijelu 4.2 između svake primjene metoklopramida, čak i u slučaju povraćanja ili neprihvatanja doze, kako bi se izbjeglo predoziranje.

Produljeno liječenje metoklopramidom može uzrokovati tardivnu diskineziju, potencijalno ireverzibilnu, i to posebno u starijih osoba. Liječenje ne smije trajati dulje od 3 mjeseca zbog rizika od tardivne diskinezije (vidjeti dio 4.8). Liječenje se mora prekinuti ako se pojave klinički znakovi tardivne diskinezije.

Neuroleptički maligni sindrom zabilježen je tijekom primjene metoklopramida u kombinaciji s neurolepticima kao i primjene metoklopramida u monoterapiji (vidjeti dio 4.8). Primjenu metoklopramida potrebno je odmah prekinuti u slučaju pojave simptoma neuroleptičkog malignog sindroma te je potrebno započeti odgovarajuće liječenje.

Posebna skrb potrebna je u bolesnika s već postojećim neurološkim bolestima i bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.3).

Metoklopramid može također pogoršati simptome Parkinsonove bolesti.

#### **Za sve puteve primjene**

##### **Methemoglobinemija**

Zabilježena je methemoglobinemija koja bi mogla biti povezana s nedostatkom NADH citokrom b5 reduktaze. U tim je slučajevima potrebno odmah i trajno prekinuti primjenu metoklopramida i uvesti odgovarajuće mjere (kao što je liječenje metilenskim plavilom).

##### **Srčani poremećaji**

Postoje izvješća o ozbiljnim srčanožilnim nuspojavama, uključujući slučajeve cirkulatornog kolapsa, jaku bradikardiju, zastoj srca i produljenje QT-intervalu nakon primjene metoklopramida injekcijom, a posebno intravenskim putem (vidjeti dio 4.8).

Poseban oprez potreban je tijekom primjene metoklopramida, posebno intravenskim putem u starije populacije, bolesnika s poremećajima srčane provodljivosti (uključujući produljenje QT intervala), bolesnika s nekorigitiranom neravnotežom elektrolita, bradikardijom i onih koji uzimaju druge lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval.

Intravenske doze potrebno je primjenjivati u polaganoj bolus injekciji (u trajanju od najmanje 3 minute) kako bi se smanjio rizik od nuspojava (primjerice hipotenzije, akatizije).

#### Oštećenje funkcije bubrega i jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2).

#### Dodatne izjave koje se odnose na pomoćne tvari

[ispunjava se, po potrebi, na nacionalnoj razini]

### **4.5 Interakcije s drugima lijekovima i drugi oblici interakcije**

#### Svi putevi primjene

##### **Kontraindicirana kombinacija**

Levodopa ili dopaminergički agonisti i metoklopramid imaju međusobno antagonističko djelovanje (vidjeti dio 4.3).

##### **Kombinacija koju je potrebno izbjegavati**

Alkohol pojačava sedativni učinak metoklopramida.

##### **Kombinacija koju je potrebno uzeti u obzir**

Zbog prokinetičkog učinka metoklopramida, apsorpcija određenih lijekova može biti promijenjena.

##### *Antikolinergici i derivati morfina*

I antikolinergici i derivati morfina mogu imati antagonističko djelovanje s metoklopramidom na motilitet probavnog sustava.

*Depresori središnjeg živčanog sustava (derivati morfina, anksiolitici, sedativni H1 antihistaminici, sedativni antidepresivi, barbiturati, klonidin i srodni lijekovi)*

Pojačani su sedativni učinci depresora središnjeg živčanog sustava i metoklopramida.

##### *Neuroleptici*

Metoklopramid može imati aditivni učinak s drugim neurolepticima na pojavu ekstrapiramidnih poremećaja.

##### *Serotonergički lijekovi*

Primjena metoklopramida sa serotonergičkim lijekovima kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina može povećati rizik od serotoniniskog sindroma.

##### *Digoksin*

Metoklopramid može smanjiti bioraspoloživost digoksina. Potrebno je pažljivo pratiti razine digoksina u plazmi.

##### *Ciklosporin*

Metoklopramid povećava bioraspoloživost ciklosporina (C<sub>max</sub> za 46% i izloženost za 22%). Potrebno je pažljivo pratiti razine ciklosporina u plazmi. Nisu jasno utvrđene kliničke posljedice.

##### *Mivakurij i suksametonij*

Injekcija metoklopramida može produljiti trajanje neuromuskularnog bloka (putem inhibicije kolinesteraze u plazmi).

##### *Snažni inhibitori CYP2D6*

Razine izloženosti metoklopramidu povećane su u slučaju istovremene primjene snažnih inhibitora CYP2D6 kao što su fluoksetin i paroksetin. Iako klinički značaj nije siguran, bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih nuspojava.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### **Svi putevi primjene**

#### *Trudnoća*

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 izloženih trudnoća) ne upućuje na malformacijsku toksičnost ili fetotoksičnost. Metoklopramid se može primjenjivati u trudnoći ako je to klinički potrebno. Zbog farmakoloških svojstava (kao i kod drugih neuroleptika), u slučaju primjene metoklopramida na kraju trudnoće ne može se isključiti pojava ekstrapiramidnog sindroma u novorođenčeta. Metoklopramid je potrebno izbjegavati na kraju trudnoće. Ako se koristi metoklopramid, potrebno je promatrati novorođenče.

#### *Dojenje*

Manje razine metoklopramida izlučuju se u majčino mlijeko. Ne mogu se isključiti nuspojave u dojenog dojenčeta. Stoga se ne preporučuje primjena metoklopramida tijekom dojenja. Potrebno je razmotriti prekid primjene metoklopramida u dojilja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

### **Svi putevi primjene**

Metoklopramid može uzrokovati omamljenost, omaglicu, diskineziju i distoniju koje mogu utjecati na vid i na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### **Svi putevi primjene**

Nuspojave navedene po klasi organskih sustava. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ ), nije poznato (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka).

| Klasa organskog sustava                              | Učestalost   | Nuspojave                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>             |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                      | Nije poznato | Methemoglobinemija, koja može biti povezana s nedostatkom NADH citokrom b5 reduktaze, posebno u novorođenčadi (vidjeti dio 4.4)<br>Sulfhemoglobinemija, uglavnom u slučaju istovremene primjene velikih doza lijekova koji oslobađaju sumpor                                           |
| <b>Srčani poremećaji</b>                             |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                      | Manje često  | Bradikardija, posebno s intravenskom formulacijom                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                      | Nije poznato | Zastoj srca, koji se javlja ubrzo nakon primjene putem injekcije i koji može uslijediti nakon bradikardije (vidjeti dio 4.4); atrioventrikularni blok, sinusni zastoj posebno s intravenskom formulacijom; produljenje QT intervala na elektrokardiogramu; <i>Torsade de Pointes</i> ; |
| <b>Endokrini poremećaji*</b>                         |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                      | Manje često  | Amenoreja, hiperprolaktinemija                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                      | Rijetko      | Galaktoreja                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                      | Nije poznato | Ginekomastija                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                  |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                      | Često        | Proljev                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                      | Često        | Astenija                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                      | Manje često  | Preosjetljivost                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                      | Nije poznato | Anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok, posebno s intravenskom formulacijom)                                                                                                                                                                                            |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                   |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                      | Vrlo često   | Somnolencija                                                                                                                                                                                                                                                                           |



|                                  |              |                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | Često        | Ekstrapiramidni poremećaji (posebno u djece i mlađih odraslih i/ili u slučaju primjene doza većih od preporučenih, čak i nakon primjene jedne doze lijeka (vidjeti dio 4.4), parkinsonizam, akatizija |
|                                  | Manje često  | Distonija, diskinezija, smanjena razina svijesti                                                                                                                                                      |
|                                  | Rijetko      | Konvulzije, posebno u epileptičkih bolesnika                                                                                                                                                          |
|                                  | Nije poznato | Tardivna diskinezija koja može biti perzistentna, tijekom ili nakon duljeg liječenja, pogotovo u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4), neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4)                |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b> |              |                                                                                                                                                                                                       |
|                                  | Često        | Depresija                                                                                                                                                                                             |
|                                  | Manje često  | Halucinacije                                                                                                                                                                                          |
|                                  | Rijetko      | Stanje konfuzije                                                                                                                                                                                      |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>      |              |                                                                                                                                                                                                       |
|                                  | Često        | Hipotenzija, posebno kod primjene intravenske formulacije                                                                                                                                             |
|                                  | Nije poznato | Šok, sinkopa nakon injekcijske primjene, akutna hipertenzija u bolesnika s feokromocitomom (vidjeti dio 4.3)                                                                                          |

\* Endokrini poremećaji tijekom duljeg liječenja, povezani s hiperprolaktinemijom (amenoreja, galaktoreja, ginekomastija).

Sljedeće reakcije, ponekad povezane, javljaju se češće tijekom primjene velikih doza:

- Ekstrapiramidni simptomi: akutna distonija i diskinezija, Parkinsonov sindrom, akatizija, čak i nakon primjene jedne doze lijeka, posebno u djece i mlađih odraslih (vidjeti dio 4.4).
- Omamljenost, smanjena razina svijesti, konfuzija, halucinacije.

#### **4.9 Predoziranje**

##### **Svi putevi primjene**

##### **Simptomi**

Mogu se javiti ekstrapiramidni poremećaji, omamljenost, smanjena razina svijesti, konfuzija, halucinacije i kardiorespiratorni zastoj.

##### **Liječenje**

U slučaju pojave ekstrapiramidnih simptoma koji su povezani ili nisu povezani s predoziranjem, liječenje je samo simptomatsko (benzodiazepini u djece i/ili antikolinergički antiparkinsonici u odraslih).

Potrebno je provesti simptomatsko liječenje i kontinuirano praćenje kardiovaskularne i respiratorne funkcije u skladu s kliničkim statusom.

#### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

##### **Svi putevi primjene**

##### **Oštećenje funkcije bubrega**

Klirens metoklopramida smanjen je za do 70% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, dok je poluvrijeme eliminacije iz plazme povećano (oko 10 sati za klirens kreatinina od 10-50 ml/minuti i 15 sati za klirens kreatinina <10 ml/minuti).

##### **Oštećenje funkcije jetre**

U bolesnika s cirozom jetre, zabilježeno je nakupljanje metoklopramida, povezano sa smanjenjem plazmatskog klirensa od 50%.

## Uputa o lijeku

### 1. Što je {Zaštićeno ime} i za što se koristi

{Zaštićeno ime} je antiemetik. Sadrži lijek koji se zove «metoklopramid». Lijek djeluje na dio mozga koji sprječava mučninu i povraćanje.

#### Parenteralni put primjene/i.m.-i.v.

##### Odrasla populacija

{Zaštićeno ime} koristi se u odraslih za:

- sprječavanje mučnine i povraćanja koji se mogu javiti nakon operacije
- liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučnine i povraćanja koji se mogu javiti kod migrene
- sprječavanje mučnine i povraćanja uzrokovanih radioterapijom.

##### Pedijatrijska populacija

{Zaštićeno ime} koristi se u djece (u dobi od 1 do 18 godina) samo ako drugo liječenje ne djeluje ili se ne može koristiti za:

- sprječavanje odgođenog nastupa mučnine i povraćanja koji se mogu javiti nakon kemoterapije
- liječenje mučnine i povraćanja koji su javili nakon operacije.

#### Peroralni put primjene

##### Odrasla populacija

{Zaštićeno ime} koristi se u odraslih za:

- sprječavanje odgođenog nastupa mučnine i povraćanja koji se mogu javiti nakon kemoterapije
- sprječavanje mučnine i povraćanja uzrokovanih radioterapijom
- liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučnine i povraćanja koji se mogu javiti kod migrene. Metoklopramid se može uzimati s oralnim lijekovima za ublažavanje bolova u slučaju migrene kako bi pridonio njihovom učinkovitijem djelovanju.

##### Pedijatrijska populacija

{Zaštićeno ime} je indiciran/a u djece (u dobi od 1 do 18 godina) ako drugo liječenje ne djeluje ili se ne može koristiti za sprječavanje odgođene mučnine i povraćanja koji se mogu javiti nakon kemoterapije.

#### Rektalni put primjene

##### Odrasla populacija

{Zaštićeno ime} je indiciran/a u odraslih za:

- sprječavanje odgođenog nastupa mučnine i povraćanja koji se mogu javiti nakon kemoterapije
- sprječavanje mučnine i povraćanja uzrokovanih radioterapijom.

### 2. Što morate znati prije nego što primite {Zaštićeno ime}

#### Nemojte uzimati {Zaštićeno ime}:

##### Za sve formulacije

- ako ste alergični na metoklopramid ili neku od pomoćnih tvari ovog lijeka (navedenih u dijelu 6.)
- ako imate krvarenje, začepljenje ili puknuće u želucu ili crijevima.
- ako imate ili biste mogli imati rijedak tumor nadbubrežne žlijezde, smještene blizu bubrega (feokromocitom).
- ako ste ikad imali nevoljne grčeve mišića (tardivna diskinezija) kad ste liječeni nekim lijekom.
- ako imate epilepsiju
- ako imate Parkinsonovu bolest
- ako uzimate levodopu (lijek za Parkinsonovu bolest) ili dopaminergičke agoniste (pogledajte ispod pod «Drugi lijekovi i {Zaštićeno ime}»)

- ako ste ikad imali poremećaj razine pigmenta u krvi (methemoglobinemija) ili nedostatak NADH citokroma-b5

Nemojte davati {Zaštićeno ime} djetetu u dobi ispod 1 godine (pogledajte «Djeca i adolescenti» u nastavku teksta).

#### **Za rektalnu formulaciju**

- ako ste nedavno imali upalu i/ili krvarenje iz završnog dijela debelog crijeva (anusa/rektuma)
- ako ste mlađi od 18 godina.

Nemojte uzimati {Zaštićeno ime} ako se bilo što od toga odnosi na Vas. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni prije nego što uzimate {Zaštićeno ime}.

### **Upozorenja i mjere opreza**

#### **Za sve puteve primjene**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete {Zaštićeno ime} ako:

- u povijesti bolesti imate poremećaj otkucaja srca (produljenje QT intervala) ili bilo koje druge srčane probleme
- imate probleme s razinom soli u krvi, kao što je kalij, natrij i magnezij.
- uzimate druge lijekove za koje je poznato da utječu na način rada srca
- imate bilo kakve neurološke (moždane) probleme
- imate problema s jetrom ili bubrezima. Doza može biti smanjena (pogledajte dio 3).

Vaš liječnik može napraviti krvne pretrage kako bi provjerio razine pigmenta u krvi. U slučaju poremećaja njihove razine (methemoglobinemija), liječenje je potrebno odmah i trajno prekinuti.

#### **Za oralne formulacije s trenutnim oslobađanjem**

Morate pričekati najmanje 6 sati između svake doze metoklopramida, čak i u slučaju povraćanja i neprihvatanja doze, kako biste izbjegli predoziranje.

#### **Za oralne formulacije s produljenim oslobađanjem od 15 mg**

Morate pričekati najmanje 12 sati između svake doze metoklopramida, čak i u slučaju povraćanja i neprihvatanja doze, kako biste izbjegli predoziranje.

#### **Za oralne formulacije s produljenim oslobađanjem od 30 mg**

Morate pričekati najmanje 24 sata između svake doze metoklopramida, čak i u slučaju povraćanja i neprihvatanja doze, kako biste izbjegli predoziranje.

Liječenje ne smije trajati dulje od 3 mjeseca zbog rizika od nevoljnih grčeva mišića.

### **Djeca i adolescenti**

#### **Za sve formulacije**

Nekontrolirani pokreti (ekstrapiramidni poremećaji) mogu se javiti u djece i mlađih odraslih. Ovaj se lijek ne smije koristiti u djece u dobi ispod 1 godine zbog povećanog rizika od nekontroliranih pokreta (pogledajte iznad pod «Nemojte uzimati {Zaštićeno ime}»).

### **Drugi lijekovi i {Zaštićeno ime}**

#### **Za sve puteve primjene**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zato jer određeni lijekovi mogu utjecati na djelovanje {Zaštićeno ime} ili {Zaštićeno ime} može utjecati na djelovanje tih drugih lijekova. Ti lijekovi uključuju sljedeće:

- levodopu ili druge lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti (pogledajte iznad pod «Nemojte uzimati {Zaštićeno ime}»)
- antikolinergike (lijekove za ublažavanje grčeva u želucu)
- derivate morfina (lijekove za liječenje jake boli)
- sedative
- bilo koje lijekove za liječenje problema s mentalnim zdravljem
- digoksin (lijek za liječenje zatajenja srca)
- ciklosporin (lijek za liječenje određenih problema s imunološkim sustavom)
- mivakurij i suksametonij (lijekovi za opuštanje mišića)

- fluoksetin i paroksetin (lijek za liječenje depresije).

### **{Zaštićeno ime} s alkoholom**

#### **Za sve puteve primjene**

Alkohol se ne smije konzumirati tijekom liječenja metoklopramidom jer pojačava sedativni učinak {Zaštićeno ime}.

### **Trudnoća, dojenje**

#### **Za sve puteve primjene**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek. Ako je potrebno, {Zaštićeno ime} se može uzimati u trudnoći. Vaš će liječnik odlučiti smijete li ili ne smijete dobivati ovaj lijek.

{Zaštićeno ime} se ne preporučuje ako dojite jer se metoklopramid izlučuje u majčino mlijeko i može utjecati na dojenje.

### **Upravljanje vozilima i rad sa strojevima**

#### **Za sve puteve primjene**

Nakon što ste uzeli {Zaštićeno ime}, možete osjetiti omamljenost, omaglicu ili imati nekontrolirane pokrete uz trzanje, podrhtavanje ili uvrtnje dijela tijela i neuobičajen mišićni tonus koji uzrokuje distorziju (iskrivljenje) tijela. To može utjecati na Vaš vid i na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **Dodatne izjave koje se odnose na pomoćne tvari**

[ispunjava se, po potrebi, na nacionalnoj razini]

## **3. Kako uzimati {Zaštićeno ime}**

#### **Parenteralni put primjene**

Lijek će Vam obično dati liječnik ili medicinska sestra. Lijek se daje polaganom injekcijom u venu (u trajanju od najmanje 3 minute) ili injekcijom u mišić.

#### U odraslih bolesnika

Za liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučnine i povraćanja koji se mogu javiti kod migrene i za sprječavanje mučnine i povraćanja uzrokovanih radioterapijom: preporučena jednostruka doza je 10 mg, koju se ponavlja do 3 puta na dan.

Maksimalna preporučena doza na dan je 30 mg ili 0,5 mg/kg tjelesne težine.

Za sprječavanje mučnine i povraćanja koji se mogu javiti nakon operacije: preporučuje se jedna doza od 10 mg.

#### Sve indikacije (pedijatrijski bolesnici u dobi od 1 do 18 godina)

Preporučena doza je 0,1 do 0,15 mg/kg tjelesne težine, koja se ponavlja do 3 puta na dan, i koja se primjenjuje polaganom injekcijom u venu.

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

#### *Tablica doziranja*

| Dob         | Tjelesna težina | Doza   | Učestalost       |
|-------------|-----------------|--------|------------------|
| 1-3 godine  | 10-14 kg        | 1 mg   | Do 3 puta na dan |
| 3-5 godina  | 15-19 kg        | 2 mg   | Do 3 puta na dan |
| 5-9 godina  | 20-29 kg        | 2,5 mg | Do 3 puta na dan |
| 9-18 godina | 30-60 kg        | 5 mg   | Do 3 puta na dan |

|              |               |       |                  |
|--------------|---------------|-------|------------------|
| 15-18 godina | Više od 60 kg | 10 mg | Do 3 puta na dan |
|--------------|---------------|-------|------------------|

Liječenje ne smije trajati duže od 48 sati u slučaju liječenja mučnine i povraćanja koji su se pojavili nakon operacije.

Liječenje ne smije trajati duže od 5 dana za sprječavanje odgođene mučnine i povraćanja koji se mogu javiti nakon kemoterapije.

#### Peroralni put primjene

##### Sve indikacije (odrasli bolesnici)

##### Za pripravke s trenutnim oslobađanjem

Preporučena jednokratna doza je 10 mg, koja se ponavlja do tri puta na dan.

##### Za pripravke s produljenim oslobađanjem

##### Doza od 15 mg

Preporučena jednokratna doza je 15 mg, koja se ponavlja do dva puta na dan.

##### Doza od 30 mg

Preporučena doza je 30 mg jednom na dan.

Maksimalna preporučena doza na dan je 30 mg ili 0,5 mg/kg tjelesne težine.

Maksimalno preporučeno trajanje liječenja je 5 dana.

##### Za sprječavanje odgođenog nastanka mučnine i povraćanja koji se mogu javiti nakon kemoterapije (djeca u dobi od 1 do 18 godina)

Preporučena doza je 0,1 do 0,15 mg/kg tjelesne težine, koja se ponavlja do 3 puta na dan, na usta (putem primjene kroz usta).

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

#### Tablica doziranja

| Dob          | Tjelesna težina | Doza   | Učestalost       |
|--------------|-----------------|--------|------------------|
| 1-3 godine   | 10-14 kg        | 1 mg   | Do 3 puta na dan |
| 3-5 godina   | 15-19 kg        | 2 mg   | Do 3 puta na dan |
| 5-9 godina   | 20-29 kg        | 2,5 mg | Do 3 puta na dan |
| 9-18 godina  | 30-60 kg        | 5 mg   | Do 3 puta na dan |
| 15-18 godina | Više od 60 kg   | 10 mg  | Do 3 puta na dan |

#### Uređaj / upute za uporabu

Ne smijete uzimati ovaj lijek dulje od 5 dana za sprječavanje odgođenog nastanka mučnine i povraćanja koji se mogu javiti nakon kemoterapije.

##### Za tablete/kapsule/granule

*Odgovarajuće dodatne informacije o prilagodbi doze potrebno je implementirati u Sažetak opisa svojstava lijeka ovisno o dozi formulacija*

##### Za formulacije koje se ne mogu koristiti za primjenu doze od 5 mg

{Zaštićeno ime} nije prikladno za primjenu u djece težine manje od 61 kg. Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu.

##### Za formulacije koje se mogu koristiti za primjenu doze od 5 mg

{Zaštićeno ime} nije prikladno za primjenu u djece težine manje od 30 kg.

Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu.

#### **Rektalni put primjene**

##### Sve indikacije (odrasli bolesnici)

Preporučena jednokratna doza je 10 mg, koja se ponavlja do 3 puta na dan. Maksimalna preporučena doza na dan je 30 mg ili 0,5 mg/kg tjelesne težine.

Maksimalno preporučeno trajanje liječenja je 5 dana.

#### **Svi putevi primjene**

#### **Način primjene**

##### **Za oralne formulacije s trenutnim oslobađanjem**

Morate pričekati najmanje 6 sati između svake primjene doze metoklopramida, čak i u slučaju povraćanja i neprihvatanja doze, kako biste izbjegli predoziranje.

##### **Za oralne formulacije s produljenim oslobađanjem od 15 mg**

Morate pričekati najmanje 12 sati između svake primjene doze metoklopramida, čak i u slučaju povraćanja i neprihvatanja doze, kako biste izbjegli predoziranje.

##### **Za oralne formulacije s produljenim oslobađanjem od 30 mg**

Morate pričekati najmanje 24 sata između svake primjene doze metoklopramida, čak i u slučaju povraćanja i neprihvatanja doze, kako biste izbjegli predoziranje.

#### **Svi putevi primjene**

#### **Stariji ljudi**

Može biti potrebno smanjiti dozu ovisno o problemima s bubrezima, problemima s jetrom i cjelokupnom zdravlju.

*Odgovarajuće dodatne informacije o prilagodbi doze potrebno je implementirati u Uputu o lijeku ovisno o formulacijama:*

<Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu>

<Ova formulacija nije prikladna za primjenu>

#### **Odrasli s bubrežnim problemima**

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate problema s bubrezima. Dozu je potrebno smanjiti ako imate umjerenih ili teških problema s bubrezima.

*Odgovarajuće dodatne informacije o prilagodbi doze potrebno je implementirati u Uputu o lijeku ovisno o formulacijama:*

< Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu>

< Ova formulacija nije prikladna za primjenu >

#### **Odrasli s jetrenim problemima**

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate problema s jetrom. Dozu je potrebno smanjiti ako imate teških problema s jetrom.

*Odgovarajuće dodatne informacije o prilagodbi doze potrebno je implementirati u Uputu o lijeku ovisno o formulacijama:*

< Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu >

< Ova formulacija nije prikladna za primjenu >

#### **Djeca i adolescenti**

Metoklopramid se ne smije davati djeci u dobi ispod 1 godine (pogledajte dio 2).

#### Za sve puteve primjene

##### **Ako uzmete više {Zaštićeno ime} nego što ste trebali**

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku. Možete imati nekontrolirane pokrete (ekstrapiramidni poremećaji), osjetiti omamljenost, imati probleme sa svješću, biti smeteni, imati halucinacije i probleme sa srcem. Liječnik Vam može po potrebi propisati liječenje za ove simptome.

#### Za sve puteve primjene

##### **Ako ste zaboravili uzeti {Zaštićeno ime}**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće razviti kod svakoga.

#### Za sve formulacije

Prekinite liječenje i odmah se javite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite neki od sljedećih znakova dok uzimate ovaj lijek:

- nekontrolirani pokreti (često zahvaćaju glavu ili vrat). Mogu se javiti u djece ili mlađih odraslih i posebno ako se koriste veće doze. Ti se znakovi obično javljaju na početku liječenja i mogu se javiti čak i nakon jedne primjene. Ti će pokreti prestati u slučaju primjerenog liječenja.
- vrućica, povišen krvni tlak, konvulzije, znojenje, prekomjerno stvaranje sline. To mogu biti znakovi stanja koje se naziva neuroleptički maligni sindrom.
- Svrbež kože ili kožni osipi, oticanje lica, usnica ili grla, teškoće s disanjem. To mogu biti znakovi alergijske reakcije, koja može biti teška.

#### **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- osjećaj omamljenosti.

#### **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi)

- depresija
- nekontrolirani pokreti kao što su tikovi, drhtanje, trzanje ili stezanje mišića (napetost, ukočenost)
- simptomi slični Parkinsonovoj bolesti (ukočenost, nevoljno drhtanje)
- osjećaj nemira
- snižen krvni tlak (osobito pri primjeni u venu)
- proljev
- osjećaj slabosti.

#### **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- povišene razine hormona koji se zove prolaktin u krvi, što može uzrokovati: stvaranje mlijeka u muškaraca i žena koje ne doje
- neredovite menstruacije
- halucinacije
- smanjena razina svijesti
- usporeni otkucaji srca (osobito pri primjeni u venu)
- alergija.

#### **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 ljudi)

- stanje smetenosti
- konvulzije (posebno u bolesnika s epilepsijom).

#### **Nije poznato** (učestalost se ne može procijeniti na osnovi raspoloživih podataka)

- poremećene razine pigmenta u krvi: što može promijeniti boju kože
- poremećen razvoj dojki (ginekomastija)
- nevoljni grčevi mišića nakon dulje uporabe, posebno u starijih bolesnika
- vrućica, povišen krvni tlak, konvulzije, znojenje, prekomjerno stvaranje sline. To mogu biti znakovi stanja koje se naziva neuroleptički maligni sindrom

- promjene otkucaja srca, što se može vidjeti na EKG-u
- zastoj srca (posebno pri primjeni putem injekcije)
- šok (jak pad srčanog tlaka) (posebno pri primjeni putem injekcije)
- nesvjestica (osobito pri primjeni u venu)
- alergijska reakcija koja može biti teška (osobito pri primjeni u venu)
- vrlo visok krvni tlak.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.