

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Klometol[®], 10 mg, tablete

INN: metoklopramid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg metoklopramid-hidrohlorida (u obliku metoklopramid-hidrohlorida, monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, bikonveksne tablete, bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Klometol je indikovano za primenu kod odraslih osoba za:

- prevenciju odložene mučnine i povraćanja prouzrokovanih hemioterapijom (CINV);
- prevenciju mučnine i povraćanja prouzrokovanih radioterapijom (RINV);
- simptomatsko lečenje mučnine i povraćanja, uključujući mučninu i povraćanje prouzrokovano akutnom migrenom. Metoklopramid se može primenjivati u kombinaciji sa oralnim analgeticima kako bi se poboljšala resorpcija analgetika u toku napada akutne migrene.

Pedijatrijska populacija

Klometol je indikovano za primenu kod dece (uzrasta 15 do 18 godina) za:

- prevenciju odložene mučnine i povraćanja prouzrokovanih hemioterapijom (CINV), kao lek drugog izbora.

Klometol tablete su namenjene odraslima i deci starijoj od 15 godina (telesne mase veće od 60 kg)

4.2. Doziranje i način primene

Oralna upotreba.

Sve indikacije (odrasli pacijenti)

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

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

Maksimalna preporučena dužina trajanja terapije je 5 dana.

Prevenција odložene mučnine i povraćanja prouzrokovanih hemioterapijom (CINV) (pedijatrijski pacijenti od 15 do 18 godina)

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

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

Tabela doziranja

Uzrast	Telesna masa	Doza	Učestalost primene leka
Adolescenti (15 -18 godina)	Preko 60 kg	10 mg	Tri puta dnevno

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

Tablete nisu pogodne za primenu kod dece čija je telesna masa manja od 61 kg.

U slučaju da je neophodno primeniti nižu dozu od 10 mg potrebno je koristiti druge farmaceutske oblike leka Klometol pogodne za primenu u ovoj populaciji.

Način primene:

Razmak između dve doze mora biti najmanje 6 sati, čak i u slučaju povraćanja ili neprihvatanja primenjene doze (videti odeljak 4.4 *Posebna upozorenja i mere opreza pri primeni leka*).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata treba uzeti u obzir smanjenje doze, na osnovu renalne i hepatičke funkcije i sveukupnog stanja.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa poslednjim stadijumom renalne bolesti (klirens kreatinina ≤ 15 mL/min), dnevna doza treba da se smanji za 75%. Kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-60 mL/min), doza treba da se smanji za 50% (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, dozu treba smanjiti za 50% (videti odeljak 5.2).

U slučaju da je kod neke od ovih grupa pacijenata neophodno primeniti nižu dozu od 10 mg, potrebno je koristiti druge farmaceutske oblike leka Klometol (oralni rastvor, 5 mg/5 mL ili rastvor za injekciju, 10 mg/2 mL).

Pedijatrijska populacija

Metoklopramid je kontraindikovano kod dece mlađe od godinu dana (videti odeljak 4.3).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na metoklopramid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih odeljku 6.1;
- gastrointestinalna hemoragija, mehanička opstrukcija ili gastrointestinalna perforacija kod koje stimulacija gastrointestinalnog motiliteta predstavlja rizik;
- potvrđen ili suspektan feohromocitom, usled rizika od razvoja teških hipertenzivnih epizoda;
- neuroleptička ili metoklopramidom indukovana tardivna diskinezija u istoriji bolesti;
- Parkinsonova bolest;
- epilepsija (može se povećati učestalost i jačina napada);
- kombinacija sa levodopom ili dopaminergičkim agonistima (videti odeljak 4.5);
- methemoglobinemija kod primene metoklopramida ili nedostatak NADH citohroma-b5 u istoriji bolesti;
- upotreba kod dece mlađe od godinu dana zbog povećanog rizika od ekstrapiramidalnog sindroma (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U slučaju upornog povraćanja neophodan je detaljan pregled pacijenta kako bi se isključili drugi uzroci povraćanja kao što je cerebralna iritacija.

Neurološki poremećaji

Može doći do pojave ekstrapiramidalnih reakcija, naročito kod dece i mladih odraslih osoba i/ili nakon primene visokih doza leka. Ove reakcije obično se javljaju na početku lečenja, a mogu se razviti i nakon primene samo jedne doze leka. U slučaju pojave ekstrapiramidalnih simptoma neophodno je odmah prekinuti primenu metoklopramida. Simptomi se obično u potpunosti povlače nakon obustave leka, ali ponekad zahtevaju simptomatsku terapiju (benzodiazepini kod dece i/ili antiholinergički lekovi za Parkinsonovu bolest kod odraslih).

Da bi se izbegla mogućnost predoziranja, razmak između dve doze mora biti najmanje 6 sati, čak i u slučaju povraćanja ili neprihvatanja primenjene doze (videti odeljak 4.2).

Produžena primena metoklopramida može dovesti do pojave tardivne diskinezije, koja je ponekad ireverzibilna, posebno kod starijih pacijenata. Lečenje ne sme trajati duže od 3 meseca zbog rizika od tardivne diskinezije (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave kliničkih znakova tardivne diskinezije neophodno je odmah prekinuti terapiju.

Pojava neuroleptičkog malignog sindroma zabeležena je pri primeni metoklopramida u kombinaciji sa neurolepticima ali i pri monoterapiji metoklopramidom (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave neuroleptičkog malignog sindroma neophodno je odmah prekinuti primenu metoklopramida i započeti odgovarajuću terapiju.

Poseban oprez neophodan je kod pacijenata sa postojećim neurološkim poremećajima i kod pacijenata koji koriste druge lekove koji deluju na CNS (videti odeljak 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 primenu 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 primene metoklopramida u vidu injekcije, posebno intravenskim putem (videti odeljak 4.8).

Poseban oprez je potreban prilikom primene metoklopramida, naročito intravenskim putem kod starijih osoba, kod pacijenata sa poremećajem srčanog sprovođenja (uključujući produženje QT intervala), kod pacijenata sa nereguliranim elektrolitnim disbalansom, bradikardijom i kod pacijenata koji primenjuju druge lekove za koje je poznato da utiču na produženje QT intervala.

Lek se intravenski primenjuje u vidu spore intravenske injekcije (duže od 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 (videti odeljak 4.2).

Metoklopramid može povećati nivo prolaktina u serumu.

Pacijenti sa retkim urođenim problemom intolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne bi trebalo da uzimaju ovaj lek.

Neophodan je oprez pri primeni metoklopramida kod pacijenata sa atopijom (uključujući astmu) i porfirijom. Metoklopramid ne treba primenjivati u prva tri ili četiri dana nakon hirurških intervencija kao što su piloroplastika ili crevna anastomoza, budući da pojačane kontrakcije otežavaju zarastanje rane.

Poseban oprez je neophodan pri intravenskoj primeni metoklopramida kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusa ili drugim poremećajima srčanog sprovođenja.

Veoma retko su prijavljivani poremećaji srčanog sprovođenja povezani sa intravenskom primenom metoklopramida. Metoklopramid treba primenjivati sa oprezom ukoliko se koriste drugi lekovi koji mogu uticati na sprovođenje.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovane kombinacije

Levodopa ili agonisti dopamina i metoklopramid imaju uzajamno antagonističko delovanje (videti odeljak 4.3).

Kombinacije koje je potrebno izbegavati

Alkohol potencira sedativni efekat metoklopramida.

Kombinacije koje se moraju uzeti u obzir

Zbog prokinetskog dejstva metoklopramida, može biti izmenjena resorpcija pojedinih lekova.

Antiholinergici i derivati morfina

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

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

Istovremena primena potencira sedativno dejstvo ovih lekova i metoklopramida.

Neuroleptici

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

Serotonergički lekovi

Primena metoklopramida sa serotonergičkim lekovima kao što su SSRI (selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina) povećava rizik od serotoninskog sindroma.

Digoksin

Metoklopramid može smanjiti bioraspoloživost digoksina. Neophodno je praćenje koncentracije digoksina u plazmi.

Ciklosporin

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

Mivakurium i suksametonium

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

Snažni inhibitori CYP2D6

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

Metoklopramid može umanjiti koncentraciju atovakvona u plazmi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci o primeni leka kod trudnica (preko 1000 izloženih trudnica) ne ukazuje na postojanje rizika od malformacija niti na fetotoksičnost leka. Ukoliko je klinički neophodno, metoklopramid se može primeniti u toku trudnoće. Ipak, zbog njegovih farmakoloških osobina (kao i kod drugih neuroleptika), ukoliko se primeni pred kraj trudnoće, ne može se isključiti pojava ekstrapiramidnog sindroma kod

novorođenčeta. Zbog toga metoklopramid treba izbegavati pred kraj trudnoće. Ukoliko se lek ipak primeni, neophodno je praćenje novorođenčeta.

Dojenje

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Metoklopramid može da izazove pospanost, ošamućenost, diskineziju i distoniju koji mogu uticati na vid kao i na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije su prikazane prema sistemima organa. Učestalost javljanja definisana je na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznate učestalosti (ne mogu se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji krvnog i limfnog sistema		
	Nepoznate učestalosti	Methemoglobinemija, koja može biti povezana sa deficitom NADH citohrom b5 reduktaze, posebno kod novorođenčadi (videti odeljak 4.4) Sulfhemoglobinemija, uglavnom kod istovremene primene visokih doza lekova koji oslobađaju sumpor
Kardiološki poremećaji		
	Povremeno	Bradikardija, posebno nakon intravenske primene
	Nepoznate učestalosti	Srčani zastoj, nastaje ubrzo nakon parenteralne primene, može se razviti nakon bradikardije (videti odeljak 4.4); atrioventrikularni blok, sinusni zastoj posebno nakon parenteralne primene; produženje QT intervala na EKG-u; <i>Torsade de Pointes</i>
Poremećaji endokrinog sistema*		
	Povremeno	Amenoreja; hiperprolaktinemija
	Retko	Galaktoreja
	Nepoznate učestalosti	Ginekomastija

Gastrointestinalni poremećaji		
	Često	Dijareja
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
	Često	Astenija
Poremećaji imunog sistema		
	Povremeno	Preosetljivost
	Nepoznate učestalosti	Anafilaktička reakcija (uključujući i anafilaktički šok naročito nakon intravenske primene)
Poremećaji nervnog sistema		
	Veoma često	Somnolencija
	Često	Ekstrapiramidalne reakcije (posebno kod dece i mlađih odraslih osoba i/ili u slučaju prekoračenja preporučenih doza, čak i nakon primene samo jedne doze leka) (videti odeljak 4.4); parkinsonizam, akatizija
	Povremeno	Distonija uključujući okulogirične krize, diskinezija, snižen nivo svesti
	Retko	Konvulzije, naročito kod pacijenata sa epilepsijom
	Nepoznate učestalosti	Tardivna diskinezija koja može biti trajna, tokom ili nakon dugotrajnog lečenja, posebno kod starijih osoba (videti odeljak 4.4), Neuroleptički maligni sindrom (videti odeljak 4.4)
Psihijatrijski poremećaji		
	Često	Depresija
	Povremeno	Halucinacije
	Retko	Konfuzija
Vaskularni poremećaji		
	Često	Hipotenzija, posebno nakon intravenske primene
	Nepoznate učestalosti	Šok, sinkopa nakon parenteralne primene. Akutna hipertenzija kod pacijenata sa feohromocitomom (videti odeljak 4.3), prolazno povećanje krvnog pritiska

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

Sledeće reakcije, ponekad i udružene, javljaju se češće u slučaju primene visokih doza leka:

- ekstrapiramidalni simptomi: akutna distonija i diskinezija, Parkinsonov sindrom, akatizija, čak i nakon primene jedne doze leka, posebno kod dece i mlađih odraslih osoba (videti odeljak 4.4)
- pospanost, snižen nivo svesti, konfuzija, halucinacije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

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

Terapija

U slučaju ekstrapiramidalnih simptoma, bez obzira da li su rezultat predoziranja, terapija je simptomatska (benzodiazepini kod dece i/ili antiholinergici za terapiju parkinsonizma kod odraslih).

Simptomatsku terapiju i pažljivo praćenje kardiovaskularne i respiratorne funkcije treba nastaviti u skladu sa kliničkim statusom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje;
Propulzivi

ATC šifra: A03FA01

Metoklopramid je antagonist dopamina koji deluje centralno i periferno. Odloženo deluje na pražnjenje gastrointestinalnog trakta i kao stimulans peristaltike. Tačan mehanizam nije poznat, veruje se da metoklopramid inhibira relaksaciju glatkih mišića želuca prouzrokovanu dopaminom na taj način poboljšava holinergički odgovor glatkih mišića gastrointestinalnog trakta. Lek ubrzava gastrointestinalni prolaz i pražnjenje želuca, tako što sprečava relaksaciju želuca i povećava fazičnu aktivnost antruma. U isto vreme, ova aktivnost je praćena relaksacijom gornjih delova tankog creva, što dovodi do povećanja koordinacije između tela i antruma želuca i gornjeg dela tankog creva. Smanjen je refluks u ezofagus, jer se povećava pritisak donjeg ezofagealnog sfinktera i povećava 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 dejstvo se ispoljava putem selektivne depresije hemoreceptivnih emetičnih zona u produženoj moždini i direktnim delovanjem na emetički centar.

Metoklopramid takođe stimuliše lučenje prolaktina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se metoklopramid vezuje za proteine plazme (13 - 22%), naročito za albumine plazme. Biotransformacija se odvija preko jetre.

Poluvreme eliminacije metoklopramida iznosi 4 - 6 sati. Nakon oralnog administriranja, metoklopramid ispoljava svoju aktivnost za 30 - 60 min. Dejstvo traje 1 - 2 sata.

Eliminacija se odvija preko bubrega, oko 85% doze se pojavljuje u urinu u nepromenjenom obliku i kao sulfatni i glukuronidni konjugati.

Oštećena funkcija bubrega

Klirens metoklopramida snižen je i do 70% kod pacijenata sa teškim stepenom oštećenja bubrežne funkcije, dok je poluvreme 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 primećena je akumulacija metoklopramida, udružena sa smanjenjem klirensa iz plazme za 50%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema drugih relevantnih podataka, osim onih koji su već navedeni u ostalim odeljcima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Skrob, kukuruzni;
Manitol;
Povidon K-25;
Celuloza, mikrokristalna;
Krospovidon;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od ALU/PVC trake i tvrde PVC koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Upustvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENICA AD BEOGRAD, Republika Srbija, Beograd, Batajnički drum b.b.

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04063-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 30.12.1984.

Datum poslednje obnove dozvole: 08.07.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul 2021.