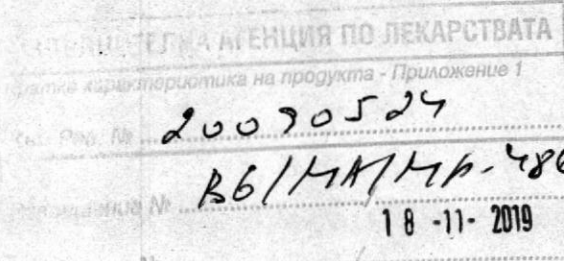


ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Антиеметин 5 mg/ml инжекционен разтвор
Antiemetin 5 mg/ml solution for injection



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа активно вещество метоклопрамидов хидрохлорид (*metoclopramide hydrochloride*) 10 mg.

Помощни вещества: натриев метабисулфит, натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастна популация

Антиеметин е показан при възрастни за:

- профилактика на постоперативно гадене и повръщане (post operative nausea and vomiting, PONV);
- симптоматично лечение на гадене и повръщане, включително гадене и повръщане, предизвикано от остър мигренозен пристъп;
- профилактика на гадене и повръщане, предизвикано от лъчетерапия (radiotherapy induced nausea and vomiting, RINV).

Педиатрична популация

Антиеметин е показан при деца (на възраст от 1-18 години):

- като втора линия терапия за предотвратяване на забавено гадене и повръщане при химиотерапия (chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV);
- за лечение на установено постоперативно гадене и повръщане (PONV) като втора линия терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Разтворът може да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Интравенозните дози трябва да се прилагат като бавен болус (за не по-малко от 3 минути).

Дозировка

Педиатрична популация

Деца на възраст 1-18 години (всички показания)

Препоръчителната доза е от 0,1 до 0,15 mg/kg телесно тегло, прилагана до три пъти дневно чрез интравенозен път на въвеждане. Максималната доза за 24 часа е 0,5 mg/kg телесно тегло.

Таблица за дозиране

Възраст	Телесно тегло	Доза
1-3 години	10-14 kg	1 mg
3-5 години	15-19 kg	2 mg

Честота
До 3 пъти дневно
До 3 пъти дневно



5-9 години	20-29 kg	2,5 mg	До 3 пъти дневно
9-18 години	30-60 kg	5 mg	До 3 пъти дневно
15-18 години	Над 60 kg	10 mg	До 3 пъти дневно

Максималната продължителност на лечение е 48 часа за лечение на установено постоперативно гадене и повръщане (PONV).

Максималната продължителност на лечение е 5 дни за предотвратяване на забавено гадене и повръщане при химиотерапия (CINV).

Възрастни (всички показания)

За профилактика на постоперативно гадене и повръщане (PONV) се препоръчва единична доза от 10 mg.

За симптоматично лечение на гадене и повръщане, включително гадене и повръщане, предизвикано от остър мигренозен пристъп и за профилактика на гадене и повръщане, предизвикано от лъчетерапия (RINV): Препоръчителната единична доза е 10 mg, прилагана до три пъти дневно. Максималната препоръчителна дневна доза е 30 mg или 0,5 mg/kg телесно тегло.

Продължителността на инжекционното лечение трябва да бъде колкото е възможно по-кратка и трябва да се премине към перорално или ректално лечение възможно най-скоро.

Метоклопрамид е противопоказан при деца на възраст под 1 година (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Трябва да се спазва минимален интервал от 6 часа между две приложения, дори в случай на повръщане или отхвърляне на дозата (вж. точка 4.4).

Специални популации

Пациенти над 65 години

При пациенти в напреднала възраст трябва да се обмисли намаляване на дозата, въз основа на бъбречната и чернодробната функция и общото състояние. В тази възрастова група трябва да се назначават възможно най-ниските ефективни дози, тъй като съществува по-висок риск от поява на нежелани лекарствени реакции. При пациенти с възрастови изменения на бъбречната функция дозата трябва да се съобразява със стойностите на креатининовия клирънс.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий (креатининов клирънс ≤ 15 ml/min), дневната доза трябва да се намали с 75%.

При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-60 ml/min), дозата трябва да се намали с 50% (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане, дозата трябва да се намали с 50% (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Стомашно-чревно кървене, механична обструкция или стомашно-чревна перфорация, за които стимулацията на стомашно-чревния мотилитет представлява риск;
- Потвърден или подозиран феохромоцитом, поради риск от тежки хипертонични кризи;
- Анамнеза за невролептична или предизвикана от метоклопрамид тардивна дискинезия;
- Епилепсия (повишена честота и интензитет на пристъпите);
- Болест на Паркинсон;
- Комбинация с леводопа или допаминергични агонисти (вж. точка 4.5);



- Известна анамнеза за метхемоглобинемия, свързана с метоклопрамид или дефицит на NADH цитохром-b5;
- Приложение при деца под 1 година поради повишен риск от екстрапирамидни нарушения (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неврологични нарушения

Могат да настъпят екстрапирамидни нарушения, особено при деца и млади хора и/или когато се използват високи дози. Тези реакции настъпват обикновено в началото на лечението и могат да настъпят след еднократно приложение. Приема на метоклопрамид трябва да се прекрати незабавно в случай на екстрапирамидни симптоми. Тези ефекти като цяло са напълно обратими след прекратяване на лечението, но могат да наложат симптоматично лечение (бензодиазепини при деца и/или антихолинергични антипаркинсонови лекарствени продукти при възрастни).

Времевия интервал от поне 6 часа, посочен в точка 4.2 трябва да се спазва между всяко приложение на метоклопрамид, дори в случай на повръщане и отхвърляне на дозата, с цел да се избегне предозиране.

Продължителното лечение с метоклопрамид може да причини тардивна дискинезия, потенциално необратима, особено при пациенти в старческа възраст. Лечението не трябва да надвишава 3 месеца, поради риска от тардивна дискинезия (вж. точка 4.8). Лечението трябва да се прекрати, ако възникнат клинични признаци на тардивна дискинезия.

При комбинация на метоклопрамид с невroleптици, както и при монотерапия с метоклопрамид се съобщава за невroleптичен малигнен синдром (вж. точка 4.8). Метоклопрамид трябва да се спре незабавно при възникване на симптоми на невroleптичен малигнен синдром и трябва да се започне подходящо лечение.

Необходимо е да се подхожда със специално внимание при пациенти с подлежащи неврологични заболявания и при пациенти, които са били лекувани с други лекарства с централно действие (вж. точка 4.3)

Симптомите на Болест на Паркинсон могат да бъдат обострени от метоклопрамид.

Метхемоглобинемия

Съобщава се за метхемоглобинемия, която може да е свързана с дефицит на NADH цитохром b5 редуктаза. В такива случаи метоклопрамид трябва да се спре незабавно и за постоянно и трябва да се предприемат подходящи мерки (като например лечение с метиленово синьо).

Сърдечни нарушения

Налични са съобщения за сериозни нежелани реакции от страна на сърдечно-съдовата система, включващи случаи на циркулаторен колапс, тежка брадикардия, спиране на сърдечната дейност и удължаване на QT интервала след приложение на метоклопрамид чрез инжектиране, особено чрез интравенозен път (вж. точка 4.8).

Необходимо е специално внимание, когато се прилага метоклопрамид, особено чрез интравенозен път на въвеждане, на популация в старческа възраст, на пациенти с нарушена сърдечна проводимост (включително удължен QT интервал), пациенти с некоригиран електролитен дисбаланс, брадикардия и такива, приемащи други лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала.

Интравенозните дози, трябва да се прилагат като бавен болус (за не по-малко от 3 минути) с цел намаляване на риска от нежелани реакции (т.е. хипотония, акатизия).

Бъбречно и чернодробно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане или с тежко чернодробно увреждане, се препоръчва намаляване на дозата (вж. точка 4.2).



Антиеметин инжекционен разтвор съдържа натриев метабисулфит. В редки случаи може да причини тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазм.

Антиеметин инжекционен разтвор съдържа натрий по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации

Леводопа или допаминергични агонисти и метоклопрамид имат взаимен антагонизъм (вж. точка 4.3).

Комбинации, които трябва да се избягват

Алкохолът потенцира седативния ефект на метоклопрамид.

Комбинации, които трябва да се имат предвид

Поради прокинетичния ефект на метоклопрамид, абсорбцията на някои лекарства може да се промени.

Антихолинергици и морфинови производни

Антихолинергичите и морфиновите деривати могат да имат взаимен антагонизъм с метоклопрамид по отношение на мотилитета на храносмилателния тракт.

Лекарства, потискащи централната нервна система (морфинови производни, анксиолитици, седативни H₁ антихистамини, седативни антидепресанти, барбитурати, клонидин и подобни)

Седативните ефекти на лекарствата, потискащи централната нервна система и метоклопрамид се потенцират.

Невролептици

Метоклопрамид може да има адитивен ефект с други невролептици по отношение на възникването на екстрапирамидни нарушения.

Серотонинергични лекарства

Приложението на метоклопрамид със серотонинергични лекарства, като например SSRIs може да повиши риска от серотонинов синдром.

Дигоксин

Метоклопрамид може да намали бионаличността на дигоксин. Изисква се внимателно проследяване на плазмената концентрация на дигоксин.

Циклоспорин

Метоклопрамид повишава бионаличността на циклоспорин (Стах с 46% и експозицията с 22%). Изисква се внимателно проследяване на плазмената концентрация на циклоспорин. Клиничните последиствия са неясни.

Мивакуриум и суксаметониум

Инжектиране на метоклопрамид може да удължи продължителността на невромускулната блокада (чрез инхибиране на плазмената холинестераза).

Мощни CYP2D6 инхибитори

Нивата на експозиция на метоклопрамид са повишени, когато се прилага заедно с мощни CYP2D6 инхибитори като например флуоксетин и пароксетин. Въпреки че клиничната значимост е неясна, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Голямо количество данни при бременни жени (изход при повече от 1000 експозиции) не показва малформативна токсичност, нито фетотоксичност. Метоклопрамид може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо. Поради фармакологичните свойства (като други невролептици), в случай на приложение на метоклопрамид в края на бременността, не може да се изключи екстрапирамиден синдром при новороденото. Употребата на метоклопрамид в края на бременността трябва да се избягва. Ако се прилага метоклопрамид, трябва да се предприеме наблюдение в неонаталния период.

Кърмене

Метоклопрамид се екскретира в кърмата в ниска степен. Не могат да бъдат изключени нежелани реакции при кърмачето. Поради това, метоклопрамид не се препоръчва по време на кърмене. Трябва да се обмисли спиране на метоклопрамид при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метоклопрамид може да причини сънливост, замаяност, дискинезия и дистония, която може да засегне зрението и също да наруши способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу, класифицирани по органи и системи и по честота. Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Система-орган клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неизвестна честота	Метхемоглобинемия, която може да е свързана с недостатъчност на NADH цитохром b5 редуктаза, особено при новородени (вж. точка 4.4); Сулфхемоглобинемия, основно при едновременно приложение на високи дози лекарствени продукти, освобождаващи сяра.
Сърдечни нарушения	Нечести	Брадикардия, особено при интравенозно приложение.
	Неизвестна честота	Сърдечен арест, настъпил скоро след инжекционно приложение, и може да е последвал след брадикардия (вж. точка 4.4); атриовентрикуларен блок, синусов арест, особено при интравенозните форми, удължен QT интервал в електрокардиограма; <i>Torsade de Pointes</i> .
Нарушения на ендокринната система*	Нечести	Аменорея, хиперпролактинемия
	Редки	Галакторея
	Неизвестна честота	Гинекомастия
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
	Неизвестна честота	Анафилактична реакция (включително анафилактичен шок), особено при



		интравенозно приложение.
Нарушения на нервната система	Много чести	Сомнолентност
	Чести	Екстрапирамидни нарушения (особено при деца и млади хора и/или когато препоръчителната доза е надвишена, дори след приложение на единична доза от лекарството) (вж. точка 4.4); паркинсонизъм; акатизия.
	Нечести	Дистония (включително зрителни нарушения и окулогирна криза), дискинезия, понижено ниво на съзнание.
	Редки	Конвулсии, особено при пациенти с епилепсия.
	Неизвестна честота	Тардивна дискинезия, която може да персистира по време на или след продължително лечение, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4); невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4).
Психични нарушения	Чести	Депресия
	Нечести	Халюцинации
	Редки	Състояние на обърканост
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, особено при интравенозно приложение.
	Неизвестна честота	Шок, синкоп след инжекционно приложение. Остра хипертония при пациенти с феохромоцитом (вж. точка 4.3).

* Нарушения на ендокринната система по време на продължително лечение, свързани с хиперпролактинемия (аменорея, галакторея, гинекомастия).

Следните реакции, понякога свързани, настъпват по-често, при приложение на високи дози:

- Екстрапирамидни симптоми: остра дистония и дискинезия, паркинсонов синдром, акатизия, дори след приложение на единична доза от лекарствения продукт, особено при деца и млади хора (вж. точка 4.4).
- Сънливост, понижено ниво на съзнание, обърканост, халюцинации.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8; 1303 София; тел.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Могат да настъпят екстрапирамидни нарушения, сънливост, понижено ниво на съзнание, обърканост, халюцинации и кардиореспираторен арест.

Лечение



В случай на екстрапирамидни симптоми, свързани или не с предозиране, лечението е само симптоматично (бензодиазепини при деца и/или антихолинергични антипаркинсонови лекарствени продукти при възрастни).

В зависимост от клиничния статус, е необходимо осъществяване на симптоматично лечение и продължително проследяване на сърдечно-съдовата и белодробната функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства за функционални гастро-интестинални нарушения усилващи мотилитета, АТС код: A03F A01

Метоклопрамид е специфичен блокатор на допамин D_2 -рецепторите и серотониновите рецептори с прокинетично и антиеметично действие. Нормализира дейността на гастроинтестиналния тракт – намалява двигателната активност на хранопровода, повишава тонуса на долния сфинктер на хранопровода, ускорява изпразването на стомаха, ускорява придвижването на храната през тънките черва без да предизвиква диария. Не повлиява стомашната, жлъчната и панкреатичната секреция. Метоклопрамид осъществява антиеметично действие чрез въздействие върху хеморецепторната тригер-зона в продълговатия мозък. Метоклопрамид стимулира продукцията на пролактин и предизвиква преходно повишаване нивата на алдостерон в кръвта.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение:

Площта под кривата концентрация-време расте линейно с доза от 20 до 100 mg. Максималната концентрация нараства линейно с дозата; времето, необходимо за достигане на максималната концентрация остава същото; общият клирънс остава непроменен; степента на елиминиране остава същата. Бионаличността му е около 80%. Свързването на метоклопрамид с плазмените протеини е слабо - около 30%. Обемът на разпределение е около 3,5 l/kg. Премайна хематоенцефалната и плацентарната бариери.

Биотрансформация: Метаболизира се при първо преминаване през черния дроб (*first pass effect*) в много малка степен.

Елиминиране: Около 85% от приетата доза се екскретира с урината в непроменен вид.

Елиминационният му полуживот е 5-6 часа. Екскретира се в кърмата.

Намалената функция на бъбреците влияе върху клирънса на метоклопрамид; намалението на надбъбречния клирънс и увеличаване на елиминационния полуживот. Намаляването на клирънса при намалена функция на бъбреците доказва, че дозата трябва да се коригира, за да се избегне кумулация на лекарството.

Пациенти с бъбречно увреждане

Клирънсът на метоклопрамид е понижен с до 70% при пациенти с тежко бъбречно увреждане, докато елиминационният плазмен полуживот е удължен (приблизително 10 часа за креатининов клирънс от 10-50 ml/минута и 15 часа за креатининов клирънс <10 ml/минута).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с цирроза на черния дроб, е наблюдавано кумулиране на метоклопрамид, свързано с 50% намаление на плазмения клирънс.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивни изследвания върху мишки, плъхове и зайци при прилагане на метоклопрамид в дози от 12 до 250 пъти превишаващи терапевтичната доза при човек, показват липса на ефект върху фертилитета и нежелани ефекти върху фетуса. Няма данни за мутагенно действие по Ames тест.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев метабисулфит
Динатриев едетат
Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от светлина място. Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява!

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 2 ml инжекционен разтвор в ампули от кафяво стъкло, с маркировка за отваряне на ампулата (цветна точка).

По 10 ампули в блистер от PVC фолио, по 1 или 10 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090524

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

23.11.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2019

