

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20010750

Разрешение №

B6/MA/MA-48118

Датум на изд.

16-10-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Церукал 10 mg таблетки
Cerucal 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка Церукал съдържа 10,54 mg метоклопрамидов хидрохлорид монохидрат (*metoclopramide hydrochloride monohydrate*), съответстващ на 10,00 mg метоклопрамидов хидрохлорид, безводен (*metoclopramide hydrochloride, anhydrous*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат и др.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастна популация

Церукал е показан при възрастни за:

- Предотвратяване на забавено гадене и повръщане при химиотерапия (*chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV*)
- Профилактика на гадене и повръщане, предизвикано от лъчетерапия (*radiotherapy induced nausea and vomiting, RINV*).
- Симптоматично лечение на гадене и повръщане, включително гадене и повръщане, предизвикано от остър мигренозен пристъп. Метоклопрамид може да бъде използван в комбинация с перорални аналгетици за подобряване абсорбцията на аналгетици при остър мигренозен пристъп.

Педиатрична популация

Церукал е показан при деца (на възраст 1-18 години) за:

- като втора линия терапия за предотвратяване на забавено гадене и повръщане при химиотерапия (*chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV*)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Всички показания (възрастни пациенти)

Препоръчителната единична доза е 10 mg, приемана до три пъти дневно.

Максималната препоръчителна дневна доза е 30 mg или 0,5 mg/kg телесно тегло.
Максималната препоръчителна продължителност на лечение е 5 дни.

Предотвратяване на забавено гадене и повръщане при химиотерапия (CINV) (педиатрични пациенти на възраст 1-18 години).



Препоръчителната доза е от 0,1 до 0,15 mg/kg телесно тегло, приемана до три пъти дневно чрез перорален прием. Максималната доза за 24 часа е 0,5 mg/kg телесно тегло.

Таблица за дозиране

Възраст	Телесно тегло	Доза	Честота
1-3 години	10-14 kg	1 mg	До 3 пъти дневно
3-5 години	15-19 kg	2 mg	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 за предотвратяване на забавено гадене и повръщане при химиотерапия (CINV) е 5 дни.

Таблетките не са подходящи за приложение при деца с тегло по-малко от 61 kg. Други лекарствени форми/количества на активното вещество може да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация.

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст трябва да се обмисли намаляване на дозата, въз основа на бъбречната и чернодробната функция и общото състояние.

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).

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

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

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 на възраст 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 невролептици, както и при монотерапия с метоклопрамид се съобщава за невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.8). Метоклопрамид трябва да се спре незабавно при възникване на симптоми на невролептичен 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).

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

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.

Антихолинергичи 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 (Cmax с 46% и експозицията с 22%). Изисква се внимателно проследяване на плазмената концентрация на циклоспорин. Клиничните последствия 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

Нежелани лекарствени реакции са изброени по системо-органи класове. Честотите са определени с използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка).

Системо-органи 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 интравенозни форми
	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 интравенозните форми)
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 интравенозните форми



	Неизвестна честота	Шок, синкоп след инжекционно приложение. Остра хипертония при пациенти с феохромоцитом (вж. точка 4.3) Преходно повишаване на кръвното налягане
--	--------------------	---

* 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.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Овладяване

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: Производни на прокаинамид с антиеметичен ефект и повлияващи мотилитета на стомашно-чревния тракт, АТС код: A03FA 01

Метоклопрамид е централен допаминов антагонист. В допълнение той притежава периферна холинергична активност. Съществуват две различни основни действия:

1. Антиеметично действие;
2. Ускорява стомашната евакуация и пассажа през тънките черва.



Антиеметичният ефект се осъществява по централен път в мозъчния ствол (чрез хеморецептори върху центъра на повръщане в тригеровата зона), най-вероятно чрез инхибиране на допаминергичните неврони. Едновременно с това усиляването на мотилитета също частично се контролира от суперординатни центрове, следователно периферният механизъм на действие се осъществява чрез активиране на постганглийните холинергични рецептори, като е възможно и инхибиране на стомашните и чревните допаминови рецептори.

Нежеланите ефекти обхващат най-вече екстрапирамидни симптоми (неволеви спастични движения), предизвикани от механизма на блокиране на допаминовите рецептори.

Продължително лечение с метоклопрамид може да причини повишение на серумната концентрация на пролактин поради нарушено инхибиране на пролактиновата секреция. Описани са галакторея и менструални смущения при жените, както и гинекомастия при мъжете. Те отзвучават след преустановяване приема на лекарството.

5.2 Фармакокинетични свойства

Метоклопрамид се абсорбира бързо след перорален прием на лекарствена форма, която не е със забавено освобождаване. Максималната плазмена концентрация се достига в рамките на 30 до 120 min, средно – около час след прием. Системната бионаличност при перорално приложение на метоклопрамид варира между 60 и 80%. В клинично проучване, при перорален прием на 10 mg метоклопрамид от 6 човека, е установена максималната плазмена концентрация (C_{max}) 42-63 ng метоклопрамид/ml.

Максималните стойности на метоклопрамид в серума след перорален прием варира чувствително в зависимост от метаболизма при първо преминаване през черния дроб. Елиминационният полуживот е от 2,6 до 4,6 часа. Незначителна част от метоклопрамид се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение е 2,2 до 3,4 l/kg.

Метоклопрамид преминава през кръвно-мозъчната бариера в майчиното мляко. Една част от него се екскретира непроменен (около 20%), останалата се екскретира след чернодробния метаболизъм с глюкуронова или сярна киселина и се елиминира през бъбреците чрез урината.

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).

Чернодробно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Острата токсичност е проучвана при различни животински видове (мишки, плъхове, кучета). Симптомите на интоксикация са описани в т. 4.9 "Предозиране".

Хронична токсичност

При продължителен перорален прием или интравенозно приложение, всички лабораторни животни показват симптоми на предозиране: при кучета и зайци – понижен прием на храна, забавено наддаване на тегло, диария, левкоцитоза и анемия, повишаване на LDH и AP, седация, анорексия, при плъховете – повишаване на SGOT, SGPT и на общия билирубин.

При плъхове и кучета най-ниската токсична доза след продължително приложение варира от 11 до 35 mg/kg телесно тегло, леталната доза варира между 35 и 115 mg/kg при перорален прием.



Диапазонът на най-ниската летална доза при кучета е от 6 до 18 mg/kg телесно тегло и от 2 до 10 mg/kg телесно тегло при зайци.

Мутагенност и туморогенен потенциал

Метоклопрамид не е бил обект на подробен тест за мутагенност.

Тестовите за мутагенност на метоклопрамид в три бактериални колонии (*Salmonellae*) не показват индикации за мутагенни свойства.

В 77-мата седмица от проучването на туморогенен потенциал при плъхове с перорална дозировка 40 пъти по-голяма от терапевтичната доза за хора, не са наблюдавани допълнителни инциденти с изключение на повишаване на пролактиновото ниво. Нито клинични, нито епидемиологични проучвания показват връзка между продължителния прием на метоклопрамид и пролактин стимулиращи субстанции с туморогенеза на млечната жлеза.

Токсичност върху репродуктивната система

Проучванията върху репродуктивността са проведени при 3 животински вида (мишки, плъхове и зайци). Няма данни за тератогенни или ембриотоксични свойства на метоклопрамид дори при най-високата изследвана доза (116,2 и 200 mg/kg перорално).

Дозировката, водеща до повишаване на пролактиновото ниво, причинява обратими нарушения в сперматогенезата.

Ефектът на метоклопрамид по време на бременността при хора е изследван при около 200 двойки майка-кърмаче, приемали метоклопрамид, около 130 от които са го приемали в първия триместер. Не се наблюдавани нежелани реакции при новородените, въпреки че наличните данни не са достатъчни за изключването им със сигурност.

Не са провеждани проучвания на токсичността при едновременното приложение на метоклопрамид с цитостатици.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Картофено нишесте
Лактоза монохидрат
Желатин
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от кафяво тръбно стъкло, с полиетиленова запушалка.
Големина на опаковката: 50 таблетки.



6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне

Неприложимо

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20010730

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

Дата на първо разрешаване: 25.06.2001 г.
Дата на последно подновяване: 29.07.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

16.09.2019

