

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕГЛАН 10 mg таблетки
REGLAN 10 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20050444
Разрешение №	BG/MKMP- 60991
Водоброшение №	24-11-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg метоклопрамидов хидрохлорид (*metoclopramide hydrochloride*), под формата на монохидрат.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: 76 mg лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

* Таблетка

Таблетките са кръгли, бели, плоски таблетки с делителна черта от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Възрастна популация

Реглан 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

Реглан 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 еднична доза е 10 mg, прилагана до три пъти дневно.
Максималната препоръчана дневна доза е 30 mg или 0,5mg/kg телесно тегло.



Максималната препоръчана 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 30 kg.

Други лекарствени форми/количества на активното вещество могат да са по-подходящи за приложение при тази популация.

Начин на приложение:

Перорално.

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

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% (вижте точка 5.2).

Чернодробно увреждане:

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

Педиатрична популация

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

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1



- Стомашно-чревна 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 (вижте 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 (вижте 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). Времеви 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 (вижте точка 4.3)

Симптомите на Болест на Parkinson 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, спиранена сърдечна дейност и удължаване на QT интервала след приложение на метоклопрамид чрез инжектиране, особено чрез интравенозен път (вижте 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 (вижте точка 4.2).

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации

Леводопа или допаминергични агонисти и метоклопрамид имат взаимен антагонизъм (вижте 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 последици са неясни.

Мивакуриум и суксаметониум

Инжектиране на метоклопрамид може да удължи продължителността на невромускулна 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.

Рифампицин

След многократно приложение на доза от 600 mg рифампицин е доказано, че рифампицин намалява експозицията на метоклопрамид при здрави индивиди с 68%, измерено чрез площта под кривата (AUC), и намалява максималната серумна концентрация (C_{max}) с 35%.

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 й 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

Реглан повлиява в умерена степен 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, изброени по системо-органен клас. 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 ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен 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	Сърдечен арест, настъпил скоро след



	честота	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, Torsade de Pointes;
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, ангиоедем и уртикария
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
	Неизвестна честота	Суицидни мисли
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), <u>Преходно повишаване на кръвното налягане</u>
--	--------------------	---

* 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: 02 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: Лекарства за лечение на функционални стомашно-чревни нарушения; Средства стимулиращи перисталтиката (прокинетици), АТС код: A03FA01

Механизъм на действие

Метоклопрамид притежава, както холиномиметични, така и допаминергични свойства. Ефектите на метоклопрамид спрямо стомашно-чревния тракт включват: подобрен тонус и подвижност на езофагеалния сфинктер, подобрен стомашен тонус и перисталтика, отпускане на пилоричния сфинктер и усилен двудуоденална перисталтика. Комбинираният ефект на метоклопрамид спрямо стомашно-чревния тракт води до усилване на стомашното изпразване и намаляване на пасажното



време през дуоденума, йеунума и илеума. Метоклопрамид няма ефект върху стомашната, панкреатичната и жлъчната секреция и притежава само минимален контрактилен ефект спрямо дебелото черво.

Метоклопрамид повишава тъканната чувствителност към ацетилхолин. Метоклопрамид води до изразена координация на антралната и дуоденалната активност. Това става независимо от предшестващия тонус на червата в момента на приемане на лекарството. При пациенти със слаба антрална и силна дуоденална мускулна активност метоклопрамид е най-ефективен при подпомагане на стомашното изпразване, докато при пациенти с нормален стомашен пасаж метоклопрамид е относително неефективен. Тъй като в идеалния случай стомашният пасаж е свързан със силни контракции на антрума, метоклопрамид проявява максималния си ефект, когато е налице изразена дуоденална активност със слаби контракции на антрума.

Метоклопрамид усилва контрактилната сила на перисталтиката в гладката мускулатура на хранопровода и предизвиква малки, но забележими промени в налягането, продължителността и скоростта на перисталтичната вълна. Метоклопрамид също е показал, че намалява дебита в езофагеалните варици и по този начин намалява налягането в тях. В едно изследване, в което са били включени болни от портална хипертензия (повишаване на кръвното налягане в порталните вени) и болни от езофагеални варици (варикозни вени на хранопровода); болните са лекувани с прилагане или на нитроглицерин (силнодействащ венозен дилататор) в съчетание с метоклопрамид или с прилагане само на нитроглицерин в големи дози. Комплексното лекуване е показало статистически значимо намаляване на налягането във вариците в сравнение с монотерапията, при която се е прилагал само нитроглицерин (SARYN & SARAYA, 1995).

Фармакодинамични ефекти

Метоклопрамид е допаминов антагонист. Той преминава кръвно-мозъчната бариера и взаимодейства с допаминовите рецептори в хеморецепторната тригерна зона. Метоклопрамид също повишава прага на хеморецепторната тригерна зона и предотвратява централното повръщане. Той понижава чувствителността на висцералните нерви, които предават стомашно-чревните импулси към центъра на повръщането. В допълнение метоклопрамид усилва изпразването на стомаха като по този начин минимализира стазата, предшестваща повръщането.

Клинична ефикасност и безопасност

Метоклопрамид притежава минимални антипсихотични и транквилизиращи свойства при хора, независимо че на животински модели е показал директен антагонизъм спрямо централните допаминергични рецептори. Дискинезии, подобни на тези, предизвикани от фенотиазинови или бутирофенонови антипсихотични средства, предполагат, че метоклопрамид може да блокира централните допаминергични рецептори. Клинични изследвания разкриват, че приложението на метоклопрамид не изостря леводопа-индуцираните дискинезии, нито паркинсоновите симптоми при болни с Паркинсонова болест.

Метоклопрамид блокира 5HT₃ рецепторите, разположени предимно в тригемино-съдовата система. Това би могло да обясни антимигренозните свойства на метоклопрамид.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличност: 50% до 80%.

Наблюдавана е значително по-голяма средна перорална бионаличност у пациенти с чернодробна цироза в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (82% спрямо 50%). Дозата след пероралния прием на 10 mg метоклопрамид се постига концентрация от 40 ng/ml.



Разпределение

Тотално протеиново свързване: 30% до 40%; метоклопрамид се свързва първично с алфа-1-кисел гликопротеин. Обемът на разпределение е 2.2 до 3.5 L/kg. Метоклопрамид лесно преминава кръвно-мозъчната и плацентарната бариера; екскретира се в майчиното мляко.

Биотрансформация

Метоклопрамид се метаболизира до неактивни метаболити.

Елиминиране

Метоклопрамид се екскретира 70-85% през бъбреците като непроменен и като метаболити за 24 часа. Елиминационният му полуживот е 2.5-6 часа. При бъбречна недостатъчност полуживотът се удължава до 19 часа.

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

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Изследванията върху животни са показали широк терапевтичен спектър на метоклопрамид. LD50 при мишки е 100-1000 пъти по-висока от терапевтичната доза. Данните за субхронична и хронична токсичност показват добра поносимост към метоклопрамид. Метоклопрамид няма тератогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Силициев диоксид, колоиден безводен;
Целулоза, микрокристална;
Магнезиев стеарат;
Царевично нишесте;
Лактоза монохидрат.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 (пет) години.



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

40 таблетки в PVC/Al блистер опаковка /4 блистера по 10 таблетки/, поставени в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Алкалоид" ЕООД
бул. "Никола Й. Вапцаров" № 51-А , ет. 4,
гр. София 1407, България
тел. +359 2 80 81 081
имейл : office@alkaloid.bg

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20050444

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

Дата на първо разрешаване: 16 Август 2005
Дата на последно подновяване: 6 Декември 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2022

