

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metoclopramide Accord 10 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää metoklopramidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg vedetöntä metoklopramidihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää: 101,24 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "BD" ja toisella puolella on jakourre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Aikuiset

Metoclopramide Accord on tarkoitettu aikuisille:

- ehkäisemään kemoterapian aiheuttamaa viivästynyttä pahoinvointia ja oksentelua (CINV)
- ehkäisemään sädehoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua (RINV)
- pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaiseen hoitoon, kuten migreenikohtauksen aiheuttamaan pahoinvointiin ja oksenteluun. Metoclopramide Accord -valmistetta voidaan käyttää yhdessä suun kautta otettavien kipulääkkeiden kanssa edistämään kipulääkkeiden imeytymistä migreenikohtauksen yhteydessä.

#### Pediatriset potilaat

Metoclopramide Accord on tarkoitettu lapsille (1–18-vuotiaat):

- ehkäisemään kemoterapian aiheuttamaa viivästynyttä pahoinvointia ja oksentelua (CINV) toisen linjan hoitovaihtoehtona.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Aikuiset

Suosittelua kerta-annos on 10 mg korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa.

Suosittelua enimmäisvuorokausiannos on 30 mg tai 0,5 mg/kg.

Suosittelua hoidon enimmäiskesto on 5 vuorokautta.

Kemoterapian aiheuttaman viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV) estohoito (1–18-vuotiaat pediatriset potilaat)

Suosittelun annos on 0,1–0,15 mg/kg suun kautta korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa. Enimmäisvuorokausiannos on 0,5 mg/kg.

Annostaulukko

Ikä	Paino	Annos	Annostiheys
1–3 vuotta	10–14 kg	1 mg	Korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa
3–5 vuotta	15–19 kg	2 mg	Korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa
5–9 vuotta	20–29 kg	2,5 mg	Korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa
9–18 vuotta	30–60 kg	5 mg	Korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa
15–18 vuotta	Yli 60 kg	10 mg	Korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa

Kemoterapian aiheuttaman viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV) estohoito saa kestää korkeintaan 5 vuorokautta.

Tabletit eivät ole sopivia käytettäväksi lapsille, jotka painavat alle 30 kg. Muut lääke muodot/vahvuudet voivat olla soveltuvampia käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Antotapa

Annosvälin on oltava vähintään 6 tuntia, huolimatta oksentamisesta tai annoksen hylkäämisestä (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

*Iäkkäät*

Annoksen pienentämistä pitää harkita iäkkäillä potilailla munuaisten ja maksan toiminnan sekä yleistilan heikkouden perusteella.

*Munuaisten vajaatoiminta*

Vuorokausiannosta on pienennettävä 75 % potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 15$  ml/min).

Annosta on pienennettävä 50 % potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–60 ml/min) (ks. kohta 5.2).

*Maksan vajaatoiminta*

Annosta on pienennettävä 50 % potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

*Pediatriset potilaat*

Metoklopramidin käyttö on vasta-aiheista alle 1-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ruoansulatuskanavan verenvuoto, mekaaninen obstruktio tai perforaatio, jolloin ruoansulatuskanavan motiliteetin lisäämiseen liittyy riski
- Neuroleptien tai metoklopramidin käytön yhteydessä esiintynyt tardiivi dyskinesia
- Epilepsia (kohtausten tiheys ja voimakkuus lisääntyvät)
- Parkinsonin tauti

- Todettu tai epäilty feokromosytooma, koska siihen liittyy vaikeiden hypertensiojaksojen riski
- Samanaikainen levodopan tai dopaminergisten agonistien käyttö (ks. kohta 4.5)
- Metoklopramidin käytön yhteydessä esiintynyt methemoglobinemia tai NADH-sytokromi-b5:n puute
- Käyttö alle 1-vuotiaille lapsille, koska siihen liittyy ekstrapyramidaalioireiden suurentunut riski (ks. kohta 4.4).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### *Erityisvaroitukset*

##### Neurologiset häiriöt

Ekstrapyramidaalioireita saattaa ilmetä etenkin lapsilla ja nuorilla aikuisilla ja/tai suuria annoksia käytettäessä. Nämä oireet esiintyvät tavallisesti hoidon alussa ja voivat ilmetä kerta-annoksen jälkeen. Metoklopramidin käyttö pitää lopettaa välittömästi, jos ekstrapyramidaalioireita ilmenee. Oireet häviävät yleensä kokonaan lääkityksen loputtua, mutta oireenmukainen hoito voi olla tarpeen (bentsodiatsepiini lapsille, ja/tai antikolinerginen parkinsonismilääke aikuisille).

Kohdan 4.2 mukaista vähintään 6 tunnin annosväliä on noudatettava jokaisen metoklopramidiannoksen välillä yliannostuksen välttämiseksi, huolimatta oksentamisesta tai annoksen hylkäämisestä.

Metoklopramidin pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa etenkin iäkkäille tardiivia dyskinesiaa, joka voi olla pysyvää. Hoito ei saa kestää yli 3 kuukautta tardiivin dyskinesian riskin takia (ks. kohta 4.8). Hoito on lopetettava, jos tardiivin dyskinesian kliinisiä merkkejä ilmenee.

Malignia neuroleptioireyhtymää on raportoitu metoklopramidin ja neuroleptien yhteiskäytössä ja käytettäessä metoklopramidia yksin (ks. kohta 4.8). Metoklopramidin käyttö pitää lopettaa välittömästi, jos malignin neuroleptioireyhtymän oireita ilmenee ja aloitettava sopiva hoito.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, joilla on neurologinen perustauti ja joita hoidetaan toisilla keskushermostoon vaikuttavilla lääkkeillä (ks. kohta 4.3).

Metoklopramidi voi myös pahentaa Parkinsonin taudin oireita.

##### Methemoglobinemia

Methemoglobinemiaa, joka voi liittyä NADH-sytokromi-b5-reduktaasin puutteeseen, on raportoitu. Näissä tapauksissa metoklopramidilääkitys pitää lopettaa heti pysyvästi ja sopivat toimenpiteet on aloitettava (kuten hoito metyleenisinillä).

##### Sydänhaitat

Etenkin laskimonsisäisesti annetun metoklopramidi-injektion jälkeen on raportoitu vakavia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia kuten verenkiertokollapsi, vaikea bradykardia, sydänpysähdys ja QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.8).

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun metoklopramidia annetaan etenkin laskimonsisäisesti iäkkäille tai potilaille, joilla on sydämen johtumishäiriöitä (mukaan lukien pidentynyt QT-aika), tai joilla on korjaamaton elektrolyyttihäiriö, tai bradykardia sekä potilaille, jotka käyttävät muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä.

Laskimonsisäiset annokset pitää antaa hitaana bolusinjektiona (vähintään 3 minuuttia kestäväenä injektiona), jotta vähennetään haittavaikutusten (esim. hypotension ja akatisian) riskiä.

##### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Suosittelaa, että annosta pienennetään, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Metoclopramide Accord -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### *Yhteiskäyttö, joka on vasta-aiheista*

Levodopan tai dopaminergisten agonistien ja metoklopramidin yhteiskäyttö estää molempien lääkkeiden vaikutuksen (ks. kohta 4.3).

##### *Yhteiskäyttö, jota pitää välttää*

Alkoholi voimistaa metoklopramidin sedatiivista vaikutusta.

##### *Yhteiskäyttö, joka pitää ottaa huomioon*

Metoklopramidin prokineettisen vaikutuksen vuoksi joidenkin lääkeaineiden imeytyminen voi muuttua.

##### *Antikolinergiset lääkkeet ja morfiinijohdokset*

Antikolinergisten lääkeaineiden ja morfiinijohdosten yhteiskäyttö metoklopramidin kanssa voi estää kummankin lääkkeen vaikutukset suolen motorikkaan.

##### *Keskushermostoa lamaavat lääkkeet (morfiinijohdokset, anksiolyytit, sedatiiviset H<sub>1</sub>-antihistamiinit, sedatiiviset masennuslääkkeet, barbituraatit, klonidiini ja muut samankaltaiset lääkkeet)*

Keskushermostoa lamaavien lääkkeiden ja metoklopramidin sedatiiviset vaikutukset voimistuvat.

##### *Neuroleptit*

Samanaikainen käyttö neuroleptien kanssa saattaa lisätä ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten esiintymistä.

##### *Serotonergiset lääkkeet*

Metoklopramidin ja serotonergisten lääkkeiden, kuten SSRI-lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi lisätä serotoniinisyndrooman riskiä.

##### *Digoksiini*

Metoklopramidi voi vähentää digoksiinin biologista hyötyosuutta. Digoksiinin pitoisuutta plasmassa tulee seurata huolellisesti.

##### *Siklosporiini*

Metoklopramidi lisää siklosporiinin biologista hyötyosuutta (C<sub>max</sub> suurenee 46 % ja altistus 22 %). Siklosporiinin pitoisuutta plasmassa tulee seurata huolellisesti. Kliininen merkitys on epävarma.

##### *Mivakurium ja suksametoni*

Metoklopramidi-injektio voi pitkittää hermo-lihasliitoksen salpausta (estämällä plasman koliiniesteraasia).

##### *Voimakkaat CYP2D6-estäjät*

Metoklopramidin altistus lisääntyy, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaan CYP2D6-estäjän, kuten fluoksetiinin ja paroksetiinin, kanssa. Potilaita pitää seurata haittavaikutusten varalta, vaikka kliininen merkitys onkin epävarma.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan tai fetaaliseen toksisuuteen. Metoklopramidia voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. Jos metoklopramidia annetaan raskauden lopulla, vastasyntyneen ekstrapyramidaalioireita ei metoklopramidin farmakologisten ominaisuuksien vuoksi (kuten muidenkaan neuroleptien) voida poissulkea. Metoklopramidin käyttöä pitää välttää raskauden lopussa. Jos metoklopramidia käytetään, pitää vastasyntyntä tarkkailla.

### Imetys

Metoklopramidia erittyy vähäisiä määriä äidinmaitoon. Imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida poissulkea. Sen vuoksi metoklopramidin käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Metoklopramidin käytön keskeyttämistä imettävillä naisilla on syytä harkita.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metoklopramidi voi aiheuttaa uneliaisuutta, huimausta, dyskinesiaa ja dystoniaa, jotka voivat vaikuttaa näkökykyyn ja kykyyn ajaa ja käyttää koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
<b>Veri ja imukudos</b>		
	Tuntematon	Methemoglobinemia, joka voi liittyä NADH-sytokromi-b5-reduktaasin puutokseen, etenkin vastasyntyneillä (ks. kohta 4.4). Sulfhemoglobiinin esiintyminen veressä, pääasiassa annettaessa samanaikaisesti suuria annoksia rikkiä vapauttavia lääkkeitä.
<b>Sydän</b>		
	Melko harvinainen	Bradykardia, etenkin laskimonsisäisesti annettaessa
	Tuntematon	Sydänpysähdys, joka ilmenee nopeasti injektoidun annoksen jälkeen ja jota voi edeltää bradykardia (ks. kohta 4.4); eteiskammiokatkos, sinus pysähdys etenkin laskimonsisäisesti annettaessa; QT-ajan piteneminen EKG:ssä; kääntyvien kärkien takykardia.
<b>Umpieritys*</b>		
	Melko harvinainen	Amenorrea, hyperprolaktinemia
	Harvinainen	Galaktorrea
	Tuntematon	Gynekomastia
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
	Yleinen	Ripuli
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		
	Yleinen	Voimattomuus
<b>Immuunijärjestelmä</b>		
	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen sokki etenkin laskimonsisäisesti annettaessa)
<b>Hermosto</b>		
		Uneliaisuus

	Hyvin yleinen	
	Yleinen	Ekstrapyramidaaliset häiriöt (etenkin lapsilla ja nuorilla aikuisilla ja/tai kun suositusannos on ylitetty, kerta-annoksenkin jälkeen)(ks. kohta 4.4), parkinsonismi, akatisia
	Melko harvinainen	Dystonia (mukaan lukien näköhäiriöt ja okulogyyrinen kriisi), dyskinesia, alentunut tajunnan taso
	Harvinainen	Kouristus, etenkin epilepsiapotilailla
	Tuntematon	Tardiivi dyskinesia, joka voi olla jatkuvaa, pitkäaikaishoidon aikana tai sen jälkeen, etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4), maligni neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4)
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		
	Yleinen	Masennus
	Melko harvinainen	Hallusinaatiot
	Harvinainen	Sekavuustila
<b>Verisuonisto</b>		
	Yleinen	Hypotensio, erityisesti laskimonsisäisesti annettaessa
	Tuntematon	Sokki, pyörtyminen injektion jälkeen Akuutti hypertensio feokromosytoomapotilailla (ks. kohta 4.3), ohimenevä verenpaineen nousu

- \* Hyperprolaktinemiaan liittyvät endokriiniset häiriöt pitkäaikaishoidossa (amenorrea, galaktorrea, gynekomastia).  
Seuraavat reaktiot ilmenevät yleensä, kun on käytetty suuria annoksia, ja ne voivat joskus esiintyä yhtä aikaa:
- Ekstrapyramidaalioireet: akuutti dystonia ja dyskinesia, parkinsonin taudin kaltaiset oireet, akatisia, lääkevalmisteen kerta-annoksenkin jälkeen, etenkin lapsilla ja nuorilla aikuisilla (ks. kohta 4.4).
  - Uneliaisuus, tajunnan tason aleneminen, sekavuus, hallusinaatiot.

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukset pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

##### Oireet

Ekstrapyramidaalioireita, uneliaisuutta, tajunnan tason laskua, sekavuutta, hallusinaatioita ja sydänhengityspysähdystä voi esiintyä.

##### Hoito

Ekstrapyramidaalioireiden hoito, yliannostuksessa tai ilman sitä, on ainoastaan oireenmukaista (bentsodiatsepiini lapsille, ja/tai antikolinerginen parkinsonismilääke aikuisille).

Oireenmukainen hoito sekä kardiovaskulaari- ja hengitystoiminnan jatkuva seuranta toteutetaan kliinisen tilan mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: suolen liikkuvuutta lisäävät lääkeaineet, ATC-koodi: A03F A01

### 5.1 Farmakodynamiikka

Metoklopramidi on substituoitu bentsamidi, jota käytetään muun muassa sen antiemeettisten ominaisuuksien vuoksi. Antiemeettinen vaikutus on seurausta kahdesta keskushermostoon liittyvästä vaikutusmekanismista:

- dopaminergisten D<sub>2</sub>-reseptorien salpaus kemoreseptorivyöhykkeellä ja ydinjatkeen oksennuskeskuksessa apomorfiinin aiheuttamassa oksentelussa
- serotoninergisten 5HT<sub>3</sub>-reseptorien salpaus ja 5HT<sub>4</sub>-reseptoreihin kohdistuva agonistivaikutus kemoterapian aiheuttamassa oksentelussa.

Keskushermostovaikutuksen lisäksi metoklopramidi stimuloi suoliston motiliteettia perifeerisen vaikutusmekanismin kautta. Sillä on antidopaminerginen vaikutus, ja se voimistaa asetyylikoliinin vaikutusta. Tämä nopeuttaa vatsalaukun tyhjentymistä ja suurentaa ruokatorven alempan sulkijalihakseen kohdistuvaa painetta. Metoklopramidi ei vaikuta mahaeritteisiin.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Suhteellinen hyötyosuus oraalisen annon jälkeen on 60–100 % laskimonsisäiseen antoon verrattuna. Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5–2 tunnin kuluessa. Jakautumistilavuus on 2–3 l/kg; 13–22 % sitoutuu plasman proteiineihin. Metoklopramidi erittyy ensisijaisesti virtsaan sekä muuttumattomassa muodossa että sulfaattina tai glukuronidikonjugaattina. Tärkein metaboliitti on N-4-sulfuurikonjugaatti.

Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 5–6 tuntia riippumatta antotavasta.

*Erityisryhmät*

#### Munuaisten vajaatoiminta

Metoklopramidin puhdistuma pienenee jopa 70 % potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja puoliintumisaika plasmassa pitenee (noin 10 tuntiin, kun kreatiniinipuhdistuma on 10–50 ml/min ja 15 tuntiin, kun kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min).

#### Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilailla on havaittu metoklopramidin kertymistä, johon liittyy 50 % pienempi plasmapuhdistuma.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa ei ole havaittu epämuodostumia, jotka viittaisivat turvallisuusriskiin ihmisille. Tämä perustuu farmakologisten tutkimusten turvallisuutta sekä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskeviin tietoihin.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tabletti sisältää seuraavia apuaineita:

Laktoosimonohydraatti  
Esigelatinoitu tärkkelys  
Maissitärkkelys  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei erityisiä.

## **6.3 Kesto aika**

Kesto aika on 2 vuotta PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkauksissa.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Metoclopramide Accord -tabletit on pakattu PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkauksiin. Kotelo sisältää 20, 24, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100, 500 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MTnr: 33740

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.04.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.10.2019