

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metoclopramide Baxter 5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2 ml:n injektioneste, liuos ampulli sisältää metoklopramidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa vedetöntä metoklopramidihydrokloridia.

Yksi 10 ml:n injektioneste, liuos ampulli sisältää metoklopramidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa vedetöntä metoklopramidihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön, steriili liuos.

Osmolaalisuus: välillä 280 mOsmol/l ja 320 mOsmol/l.

pH: 3,00–5,00.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Metoclopramide Baxter on tarkoitettu aikuisille:

- Ehkäisemään leikkauksen jälkeistä pahoinvointia ja oksentelua (PONV)
- Pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaiseen hoitoon, kuten migreenikohtauksen aiheuttamaan pahoinvointiin ja oksenteluun
- Ehkäisemään sädehoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua (RINV).

Pediatriset potilaat

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

- Ehkäisemään kemoterapian aiheuttamaa viivästynyttä pahoinvointia ja oksentelua (CINV) toisen linjan hoitovaihtoehtona
- Leikkauksen jälkeisen todennetun pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) hoitoon toisen linjan hoitovaihtoehtona.

4.2 Annostus ja antotapa

Koska on olemassa riski vakavista kardiovaskulaarireaktioista kuten sydänpysähdys, injektionesteen käyttö on rajoitettu tilanteisiin, jolloin tarvittavat elvytysvälineet ovat saatavilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Injektioliuos voidaan antaa laskimoon tai lihakseen.

Laskimonsisäinen annos pitää antaa hitaana bolusinjektiona (vähintään 3 minuuttia kestävä injektiona).

Kaikki käyttöaiheet (aikuiset potilaat)

Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn suositeltu kerta-annos on 10 mg. Pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaiseen hoitoon, mukaan lukien migreenikohtauksen aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu sekä sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn (RINV): suositeltu kerta-annos on 10 mg korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa.

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

Pistoshoiton tulee olla mahdollisimman lyhytkestoista, ja oraaliseen tai rektaaliseen hoitoon on siirryttävä mahdollisimman pian.

Kaikki käyttöaiheet (1–18-vuotiaat pediatriiset potilaat)

Suosittelun annos on 0,1–0,15 mg/kg laskimoon 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

Leikkauksen jälkeisen todennetun pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) hoito saa kestää korkeintaan 48 tuntia.

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta:

Vuorokausiannosta on pienennettävä 75 % potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma ≤ 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).

Pediatriiset potilaat

Metoklopramid Baxter -valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 1-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

Antotapa:

Antovälin on oltava vähintään 6 tuntia, vaikka potilas oksentaisi tai hylkisi annosta (ks. kohta 4.4).

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.
- Todettu tai epäilty feokromosytooma, koska siihen liittyy vaikeiden hypertensiojaksojen riski.
- Neuroleptien ja metoklopramidin käytön yhteydessä esiintynyt tardiivi dyskinesia.
- Epilepsia (kohtausten tiheys ja voimakkuus lisääntynyt).
- Parkinsonin tauti.
- 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

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 4.2 ja 4.8).

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun metoklopramidia annetaan etenkin laskimonsisäisesti iäkkäille tai potilaille, joilla on sydämen johtumishäiriötä (mukaan lukien pidentynyt QT-aika), tai joilla on korjaamaton elektrolyyttihäiriö, tai bradykardia sekä potilaille, jotka käyttävät muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (kuten luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet (ks. kohta 4.8)).

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Muut varotoimet

Metoklopramidi saattaa suurentaa seerumin prolaktiinipitoisuutta.

Varovaisuutta on noudatettava metoklopramidin käytössä, jos potilaalla on joskus aiemmin ollut atopiaa (mukaan lukien astmaa) tai porfyria.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava metoklopramidin annossa laskimoon potilaalle, jolla on sairaan sinuksen oireyhtymä tai jokin muu sydämen johtumishäiriö.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäyttö, joka on vasta-aiheista

Levodopan tai dopaminergisten agonistien ja metoklopramidin yhteiskäyttö on vasta-aiheista keskinäisen antagonismin vuoksi (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 motoriikkaan.

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet (morfiinijohdokset, anksiolyytit, sedatiiviset H1-antihistamiinit, sedatiiviset masennuslääkkeet, barbituraatit, klonidiini ja muut samankaltaiset valmisteet)

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_{max} suurenee 46 % ja altistus 22 %). Siklosporiinin pitoisuutta plasmassa tulee seurata huolellisesti. Kliininen merkitys on epävarma.

Mivakurium ja suksametoni

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä		
	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen sokki etenkin laskimonsisäisesti annettaessa)
Veri ja imukudos		
	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.
Sydän		
	Melko harvinainen	Bradykardia, etenkin laskimonsisäisesti annettaessa
	Tuntematon	Sydänpysähdys, joka ilmenee nopeasti injektoidun annoksen jälkeen, ja jota voi edeltää bradykardia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4); eteis-kammiokatkos, sinuspysähdys etenkin laskimonsisäisesti annettaessa; QT-ajan piteneminen EKG:ssä; Torsade de Pointes.
Umpieritys*		
	Melko harvinainen	Amenorrea, hyperprolaktinemia
	Harvinainen	Galaktorrea
	Tuntematon	Gynekomastia
Ruoansulatuselimistö		
	Yleinen	Ripuli
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Yleinen	Voimattomuus
Hermosto		
	Hyvin yleinen	Uneliaisuus
	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)
Psyykkiset häiriöt		
	Yleinen	Depressio
	Melko harvinainen	Hallusinaatiot
	Harvinainen	Sekavuus
	Tuntematon	Itsemurha-ajatukset
Verisuonisto		
	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 ja hallusinaatiot.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Estrapyramidaalioireita, 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

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkeaineet.

ATC-koodi: A03F(A).

Metoklopramidi on substituoitu bentsamidi. Sitä käytetään mm. antiemeettisten ominaisuuksiensa vuoksi.

Antiemeettinen vaikutus perustuu kahteen keskushermostoon kohdistuvaan mekanismiin:

- dopamiini-D₂-reseptoreihin kohdistuva antagonismi kemoreseptoreita stimuloivalla alueella ja medullan oksennuskeskuksessa, joka osallistuu apomorfiinin aikaansaamaan oksentamiseen
- serotonergisten 5-HT₃-reseptoreiden antagonismi ja kemoterapian aikaansaamaan oksentamiseen osallistuvien 5-HT₄-reseptoreiden agonismi.

Keskushermostovaikutuksen lisäksi metoklopramidi stimuloi ruoansulatuskanavan motiliteettia perifeerisen vaikutusmekanismin kautta. Se on antidopaminerginen ja vahvistaa asetyylikoliinin vaikutusta. Tämän seurauksena mahalaukun tyhjeneminen nopeutuu ja ruokatorven alasulkijaan kohdistuva paine kasvaa. Metoklopramidi ei vaikuta mahalaukun eritystoimintaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Lihakseen annetun metoklopramidin suhteellinen biologinen hyötyosuus on 60–100 % verrattuna laskimoon antoon. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–2 tunnissa.

Jakautumistilavuus on 2–3 l/kg; 13–22 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Metoklopramidi erittyy ensisijaisesti virtsaan sekä luonnollisessa muodossaan että sulfaatti- tai glukuronidimuodossa. Päämetaboliitti on N-4-rikkikonjugaatti.

Plasman eliminaation puoliintumisaika on 5–6 tuntia antoreitistä riippumatta.

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 löydöksiä, 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

Sitruunahappomonohydraatti (E330)
Natriumsitraatti (E331)
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta.

Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti 25 °C:ssa. Mikrobiologisesti kannalta katsottuna tämä valmiste on käytettävä heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa normaalisti ylittää 24:tä tuntia 2–8 °C:ssa, jollei valmistetta ole saatettu käyttökuuntoon valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä ampulli alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kirkkaasta tyyppin I lasista valmistettu ampulli. Kaksi täyttötilavuutta: 2 ml ja 10 ml.

Metoclopramide Baxter on saatavana lasiampullissa, joka sisältää liuosta joko 2 ml tai 10 ml. Lämpöpainopakkausissa olevat ampullit on pakattu pahvikoteloon seuraavasti:

5 x 2 ml, 10 x 2 ml ja 25 x 2 ml
5 x 10 ml ja 10 x 10 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Vaikka ampullista käytettäisiin vain osa, hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

Avaamisen jälkeen: Mikrobiologiselta kannalta katsottuna tämä valmiste on käytettävä heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Metoclopramide Baxter on yhteensopiva seuraavien infuusioliuosten kanssa 24 tunnin ajan:

- 1) 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuos
- 2) 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektio-liuos
- 3) 40 mg/ml (4 %) glukoosi-injektio-liuos 1,8 mg/ml (0,18 %) natriumkloridi-injektio-liuoksessa
- 4) Ringerin laktaattiliuos.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542CE Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32652

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07.02.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metoclopramide Baxter 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull om 2 ml injektionsvätska, lösning innehåller metoklopramidhydroklorid monohydrat motsvarande 10 mg vattenfri metoklopramidhydroklorid.

En ampull om 10 ml injektionsvätska, lösning innehåller metoklopramidhydroklorid monohydrat motsvarande 50 mg vattenfri metoklopramidhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös, steril lösning.

Osmolalitet: mellan 280 mOsmol/l och 320 mOsmol/l.

pH: 3,00–5,00.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxen population

Metoclopramide Baxter är indicerat till vuxna för:

- Förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar (PONV)
- Symptomatisk behandling av illamående och kräkningar, inklusive illamående och kräkningar inducerat av akut migrän
- Förebyggande av illamående och kräkningar inducerat av strålbehandling (RINV).

Pediatrisk population

Metoclopramide Baxter är indicerat till barn (i åldern 1–18 år) för:

- Förebyggande av cytotatikainducerat fördröjt illamående och kräkningar (CINV) som andra linjens behandlingsalternativ
- Behandling av etablerat postoperativt illamående och kräkningar (PONV) som ett andra linjens behandlingsalternativ.

4.2 Dosering och administreringsätt

På grund av den eventuella risken för allvarliga kardiovaskulära reaktioner inklusive hjärtstillstånd ska injektionsvätskorna endast användas då lämplig utrustning för återupplivning finns tillgänglig (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Lösningen kan administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Intravenösa doser ska administreras som en långsam bolusinjektion (under minst 3 minuter).

Alla indikationer (vuxna patienter)

För förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar (PONV) rekommenderas en engångsdos på 10 mg.

För symptomatisk behandling av illamående och kräkningar, inklusive illamående och kräkningar inducerat av akut migrän och för förebyggande av illamående och kräkningar inducerat av strålbehandling (RINV): är den rekommenderade engångsdosen 10 mg, vilken kan upprepas upp till tre gånger dagligen.

Den högsta rekommenderade dagliga dosen är 30 mg eller 0,5 mg/kg kroppsvikt.

Den totala behandlingstiden med injektioner bör vara så kort som möjligt och övergången till peroral eller rektal behandling bör göras så snart som möjligt.

Samtliga indikationer (pediatriska patienter i åldrarna 1-18 år)

Den rekommenderade dosen är 0,1 till 0,15 mg/kg kroppsvikt, vilken kan upprepas upp till tre gånger dagligen via intravenös administrering. Den maximala dosen under 24 timmar är 0,5 mg/kg kroppsvikt.

Doseringstabell

Ålder	Kroppsvikt	Dos	Frekvens
1–3 år	10–14 kg	1 mg	Upp till 3 gånger dagligen
3–5 år	15–19 kg	2 mg	Upp till 3 gånger dagligen
5–9 år	20–29 kg	2,5 mg	Upp till 3 gånger dagligen
9–18 år	30–60 kg	5 mg	Upp till 3 gånger dagligen
15–18 år	Över 60 kg	10 mg	Upp till 3 gånger dagligen

Den maximala behandlingstiden är 48 timmar för behandling av etablerat postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Den maximala behandlingstiden är 5 dagar för förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar inducerat av cytostatikabehandling (CINV).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Hos äldre patienter ska en dosreduktion övervägas baserat på njur- och leverfunktionen samt efter bedömning av patientens svaga allmäntillstånd.

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance ≤ 15 ml/min) bör den dagliga dosen reduceras med 75 %.

Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–60 ml/min) bör dosen reduceras med 50 % (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion:

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska dosen reduceras med 50 % (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Metoklopramid Baxter är kontraindicerat för barn som är yngre än 1 år (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt:

Ett minsta intervall om 6 timmar mellan två administreringar ska respekteras, även om dosen inte får behållas (t.ex. vid kräkning) (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gastrointestinal blödning, mekanisk obstruktion eller gastrointestinal perforation där stimulering av gastrointestinal motilitet utgör en risk.
- Bekräftad eller misstänkt feokromocytom, på grund av risken för svåra hypertoniepisoder.
- Anamnes av neuroleptisk eller metoklopramidinducerad tardiv dyskinesi.
- Epilepsi (ökad anfallsfrekvens och intensitet).
- Parkinsons sjukdom.
- Kombination med levodopa eller dopaminagonister (se avsnitt 4.5).
- Tidigare känd methemoglobinemi orsakad av metoklopramid eller NADH cytokrom-b₅ reduktasbrist.
- Användning hos barn yngre än 1 år, på grund av ökad risk för extrapyramidala störningar (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Neurologiska sjukdomar

Extrapyramidala störningar kan förekomma särskilt hos barn och ungdomar och/eller när höga doser används. Dessa reaktioner inträffar vanligtvis i början av behandlingen och kan förekomma efter en enda administrering. Metoklopramid ska sättas ut omedelbart vid extrapyramidala symptom. Dessa effekter är i allmänhet helt reversibla efter utsättande av behandling men kan kräva en symptomatisk behandling (bensodiazepiner till barn och/eller antikolinerga läkemedel mot Parkinsons sjukdom till vuxna).

För att undvika överdosering ska tidsintervallet som anges i avsnitt 4.2 om 6 timmar mellan varje metoklopramidadministrering respekteras, även om dosen inte får behållas eller vid kräkning.

Långvarig behandling med metoklopramid kan orsaka tardiv dyskinesi, vilken potentiellt kan vara irreversibel, särskilt hos äldre. Behandlingen bör inte överstiga 3 månader p.g.a. risken för tardiv dyskinesi (se avsnitt 4.8). Behandlingen måste sättas ut om kliniska tecken på tardiv dyskinesi uppträder.

Maligt neuroleptikasyndrom har rapporterats med metoklopramid i kombination med neuroleptika samt med metoklopramid som monoterapi (se avsnitt 4.8). Metoklopramid ska sättas ut omedelbart vid symptom på maligt neuroleptikasyndrom och lämplig behandling initieras.

Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med underliggande neurologiska tillstånd och för patienter som behandlas med andra centralt verkande läkemedel (se avsnitt 4.3).

Symptomen vid Parkinsons sjukdom kan också förvärras av metoklopramid.

Methemoglobinemi

Methemoglobinemi som kan vara relaterat till NADH cytokrom b₅-reduktasbrist har rapporterats. Om det inträffar ska metoklopramid omedelbart och permanent sättas ut och lämpliga åtgärder initieras (såsom behandling med metylenblått).

Hjärtproblem

Det har förekommit rapporter om allvarliga kardiovaskulära biverkningar inklusive fall av cirkulationskollaps, svår bradykardi, hjärtstillestånd och QT-förlängning efter administrering av metoklopramid genom injektion, särskilt vid intravenös administrering (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Särskild försiktighet bör iakttagas vid administrering av metoklopramid, särskild vid intravenös administrering till den äldre populationen, till patienter med kardiella överledningsrubbningar (inklusive QT-förlängning), till patienter med okorrigerad elektrolytrubbning, bradykardi och till de patienter som tar andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (såsom klass IA och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva medel, makrolider, antipsykotika (se avsnitt 4.8)).

Intravenösa doser ska administreras som en långsam bolusinjektion (under minst 3 minuter) för att minska risken för biverkningar (t.ex. hypotension, akatisi).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med gravt nedsatt leverfunktion, rekommenderas en dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Andra försiktighetsåtgärder

Metoklopramid kan orsaka förhöjda nivåer av prolaktin i serum.

Försiktighet ska iakttagas vid användning av metoklopramid till patienter med tidigare atopi (inklusive astma) eller porfyri.

Särskild försiktighet ska iakttagas vid intravenös administrering av metoklopramid till patienter med ”sick sinus syndrome” eller andra överledningsrubbningar.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerad kombination

Samtidig användning av levodopa eller dopaminerga agonister och metoklopramid är kontraindicerat på grund av ömsesidig antagonism (se avsnitt 4.3).

Kombination som bör undvikas

Alkohol förstärker den sedativa effekten av metoklopramid.

Kombination som ska beaktas

På grund av den prokinetiska effekten av metoklopramid kan absorptionen av vissa läkemedel påverkas.

Antikolinergika och morfinderivat

Antikolinergika och morfinderivat kan båda ha en ömsesidig antagonistisk effekt med metoklopramid på mag-tarmkanalens motilitet.

CNS-dämpande läkemedel (morfinderivat, anxiolytika, sedativa H₁-antihistaminer, sedativa antidepressiva, barbiturater, klonidin och relaterade producter)

Tillsammans med metoklopramid förstärks den sedativa effekten av CNS-dämpande medel.

Neuroleptika

Metoklopramid kan ha en additiv effekt till andra neuroleptika med avseende på extrapyramidala störningar.

Serotonerga läkemedel

Användningen av metoklopramid med serotonerga läkemedel såsom SSRI kan öka risken för serotonergt syndrom.

Digoxin

Metoklopramid kan minska biotillgängligheten av digoxin. Noggrann uppföljning av plasmakoncentrationen för digoxin är nödvändig.

Ciklosporin

Metoklopramid ökar biotillgängligheten av ciklosporin (C_{max} ökar med 46 % och exponeringen med 22 %). Noggrann övervakning av plasmakoncentrationen för ciklosporin är nödvändig. Den kliniska konsekvensen är osäker.

Mivakurium och suxameton

Metoklopramid Baxter kan förlänga den neuromuskulära blockaden (genom hämning av plasmakolinesteras).

Starka CYP2D6 hämmare

Metoklopramids exponeringsnivåer ökar vid samtidig administrering med starka CYP2D6-hämmare såsom fluoxetin och paroxetin. Även om den kliniska signifikansen är oklar, bör patienter övervakas avseende biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på fostertoxicitet. Metoklopramid kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt. På grund av de farmakologiska egenskaper (som andra neuroleptika) kan inte extrapyramidala syndrom hos nyfödda uteslutas vid administrering av metoklopramid i slutet av graviditeten. Metoklopramid bör undvikas i slutet av graviditeten. Om metoklopramid används bör neonatal uppföljning göras.

Amning

Metoklopramid utsöndras i bröstmjolk i låga nivåer. Biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Metoklopramid rekommenderas därför inte under amning. Utsättning av metoklopramid hos ammande kvinnor bör övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metoklopramid Baxter kan orsaka dåsighet, yrsel, dyskinesi och dystoni som kan påverka synen och även påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar klassificerade efter organsystem. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet		
	Mindre vanliga	Hypersensitivitet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion (inklusive anafylaktisk chock särskilt vid intravenös administrering)
Blodet och lymfsystemet		
	Ingen känd frekvens	Methemoglobinemi, vilket kan vara relaterad till NADH

		cytokrom b ₅ reduktasbrist, särskilt hos nyfödda (se avsnitt 4.4). Sulphemoglobinemi, främst med samtidig administrering av höga doser svavelfrisättande läkemedel.
Hjärtat		
	Mindre vanliga	Bradykardi, särskilt vid intravenös administrering.
	Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd, som inträffar strax efter injektion och som kan vara en följd av bradykardi (se avsnitten 4.2 och 4.4); atrioventrikulär block, sinusarrest särskilt vid intravenös administrering, EKG QT-förlängning; Torsades de Pointes.
Endokrina systemet*		
	Mindre vanliga	Amenorré, hyperprolaktinemi.
	Sällsynta	Galaktorré.
	Ingen känd frekvens	Gynekomasti.
Magtarmkanalen		
	Vanliga	Diarré.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		
	Vanliga	Asteni.
Centrala och perifera nervsystemet		
	Mycket vanliga	Somnolens.
	Vanliga	Extrapyramidala störningar (särskilt hos barn och unga vuxna och/eller när den rekommenderade dosen överskrids, även efter administrering av en enda dos av läkemedlet) (se avsnitt 4.4), parkinsonism, akatisi.
	Mindre vanliga	Dystoni (inklusive synstörningar och okulogyrkris), dyskinesi, sänkt medvetandegrad.
	Sällsynta	Kramper speciellt hos patienter med epilepsi.
	Ingen känd frekvens	Tardiv dyskinesi som kan vara ihållande under eller efter långvarig behandling, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4), malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4).
Psykiska störningar		
	Vanliga	Depression.

	Mindre vanliga	Hallucinationer.
	Sällsynta	Förvirringstillstånd.
	Ingen känd frekvens	Självordstankar.
Blodkärl		
	Vanliga	Hypotension, särskilt vid intravenös administrering.
	Ingen känd frekvens	Chock, synkope (svimning) efter injektion. Akut hypertension hos patienter med feokromocytom (se avsnitt 4.3). Övergående blodtrycksförhöjning.

* Endokrina störningar under förlängd behandling i association till hyperprolaktinemi (amenorré, galaktorré, gynekomasti).

Följande reaktioner, ibland associerade, förekommer oftare när höga doser används:

- Extrapyramidala symptom: akut dystoni och dyskinesi, parkinsonism, akatisi, även efter administrering av en enda dos av läkemedlet, särskilt hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4).
- Dåsighet, nedsatt medvetandegrad, förvirring och hallucination.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Extrapyramidala störningar, dåsighet, nedsatt medvetandegrad, förvirring, hallucinationer och hjärt- och andningsstillestånd kan inträffa.

Behandling

I händelse av extrapyramidala symptom relaterade till överdos eller inte, ges enbart symptomatisk behandling (bensodiazepiner till barn och/eller antikolinerga läkemedel mot Parkinsons sjukdom till vuxna).

Symptomatisk behandling och en kontinuerlig övervakning av kardiovaskulära och respiratoriska funktioner ska utföras med hänsyn till den kliniska bilden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Motilitetsstimulerande medel.

ATC-kod: A03F(A).

Metoklopramid är en substituerad benzamid. Det används bland annat på grund av sina antiemetiska egenskaper. Den antiemetiska effekten beror på två centrala mekanismer:

- dopamin D₂-receptorantagonism i kemoreceptor-triggerzonen och i kräkcentrum i medulla som är involverade i kräkning inducerad av apomorfin
- serotonerg 5HT₃-receptorantagonism och 5HT₄-receptoragonism som är involverade i kräkning inducerad av kemoterapi.

Förutom att verka i det centrala nervsystemet har metoklopramid en stimulerande effekt på magtarmkanalens motilitet genom en perifer verkningsmekanism. Det har en antidopaminerg effekt och en förstärkande effekt på acetylcholin. Som ett resultat av detta töms magsäcken snabbare och trycket på den nedre esofageala sfinktern ökar. Metoklopramid påverkar inte tarmsekretet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intramuskulär administrering är den relativa biotillgängligheten jämfört med intravenös användning 60–100 %. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 0,5–2 timmar.

Distributionsvolymen är 2–3 l/kg; 13–22 % är bundet till plasmaproteiner.

Metoklopramid utsöndras huvudsakligen i urinen, både i naturlig form och som sulfat- eller glukuronidkonjugat. Den huvudsakliga metaboliten är N-4 svavelkonjugat.

Halveringstiden i plasma är 5–6 timmar, oberoende av administreringsväg.

Nedsatt njurfunktion

Clearance av metoklopramid reduceras med upp till 70 % hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, medan halveringstid i plasma ökas (cirka 10 timmar för kreatininclearance 10–50 ml/minut och 15 timmar för kreatininclearance < 10 ml/minut).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros har ackumulering av metoklopramid i levern observerats i samband med en 50 % minskning av plasmaclearance.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data från djurstudier visar inte på några särskilda risker för människa. Detta baseras på data från studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat (E330)

Natriumcitrat (E331)

Natriumklorid

Natriumhydroxid (E524) (för justering av pH-värdet)

Saltsyra (E507) (för justering av pH-värdet)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Före öppnandet: 2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats under 24 timmar vid 25 °C.

Ur en mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid under användning och omständigheter före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullen i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

För förvaringsförhållanden efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av genomskinligt typ-I glas med fyllnadsvolym 2 ml och 10 ml.

Metoclopramide Baxter finns i glasampuller som innehåller 2 ml eller 10 ml lösning. Ampullerna är förpackade i blister och kartonger:

5 x 2 ml, 10 x 2 ml och 25 x 2 ml.

5 x 10 ml och 10 x 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Om bara en del av ampullen används, kassera kvarbliven lösning.

Efter öppnandet: ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och omständigheter vid användning användarens ansvar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Metoclopramide Baxter är kompatibel med följande infusionsvätskor under 24 timmar:

- 1) 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska
- 2) 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska
- 3) 40 mg/ml (4 %) glukos i 1,8 mg/ml (0,18 %) natriumklorid
- 4) Ringer laktat-lösning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32652

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.12.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 07.02.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.08.2022