

VALMISTEYHTEENVETO

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 jakouurre.

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 peditriset 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 ≤ 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).

Peditriset 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 metoklopramidianoksen 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 kestäväna injektiona), jotta vähennetään haittavaikutusten (esim. hypotension ja akatisian) riskiä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Suosittelaaan, 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 motoriikkaan.

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet (morfiinijohdokset, anksiolyytit, sedatiiviset H₁-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_{\max} 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
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. kohta 4.4); eteiskammiokatkos, sinuspysähdys etenkin laskimonsisäisesti annettaessa; QT-ajan piteneminen EKG:ssä; kääntyvien kärkien takykardia.
Umpieritys*		
	Melko harvinainen	Amenorrea, hyperprolaktinemia
	Harvinainen	Galaktorrea
	Tuntematon	Gynekomastia
Ruoansulatuselimistö		
	Yleinen	Ripuli
Yleisoireet 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	Masennus
	Melko harvinainen	Hallusinaatiot
	Harvinainen	Sekavuustila
	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, hallusinaatiot.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

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

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

- dopaminergisten D₂-reseptorien salpaus kemoreseptoriväyhykkeellä ja ydinjatkeen oksennuskeskuksessa apomorfiinin aiheuttamassa oksentelussa
- serotonergisten 5HT₃-reseptorien salpaus ja 5HT₄-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 alempaan 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 Kestoaika

Kestoaika on 2 vuotta PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkauksissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (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

20.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metoclopramide Accord 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller:
metoklopramidhydroklorid monohydrat motsvarande 10 mg vattenfri metoklopramidhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 101,24 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit till benvit, rund bikonvex tablett, märkt med "BD" på den ena sidan och brytskåra på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxen population

Metoclopramide Accord är indicerat till vuxna för:

- Förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar inducerat av cytostatikabehandling (CINV).
- Förebyggande av illamående och kräkningar inducerat av strålbehandling (RINV).
- Symtomatisk behandling av illamående och kräkningar, inklusive illamående och kräkningar inducerat av akut migrän. Metoklopramid kan användas i kombination med orala analgetika för att förbättra absorptionen av analgetika vid akut migrän.

Pediatrisk population

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

- Förebyggande av cytostatikainducerat fördröjt illamående och kräkningar (CINV) som andra linjens behandlingsalternativ.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxen population

Den rekommenderade engångsdosen är 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 maximala rekommenderade behandlingstiden är 5 dagar.

Förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar inducerat av cytostatikabehandling (CINV) (för patienter i åldern 1–18 år)

Den rekommenderade dosen är 0,1 till 0,15 mg/kg kroppsvikt, vilken kan upprepas upp till tre gånger dagligen via oral 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 5 dagar för förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar inducerat av cytostatikabehandling (CINV).

Tabletter är inte lämpliga för användning till barn som väger mindre än 30 kg. Andra beredningsformer/styrkor kan vara mer lämpliga för administrering till denna population.

Administreringssätt

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

Särskilda patientpopulationer

Äldre

Hos äldre patienter ska en dosreduktion övervägas baserat på njur- och leverfunktion samt patientens 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).

Pediatrik population

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

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
- Tidigare tardiv dyskinesi orsakad av neuroleptika eller metoklopramid
- Epilepsi (ökad anfallsfrekvens och intensitet)
- Parkinsons sjukdom
- Bekräftad eller misstänkt feokromocytom på grund av risken för svåra hypertoniepisoder
- Kombination med levodopa eller dopaminagonister (se avsnitt 4.5)
- Tidigare känd methemoglobinemi orsakad av metoklopramid eller NADH cytokrom-b5-brist.

- Användning hos barn yngre än 1 år på grund av ökad risk för extrapyramidala störningar (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Neurologiska sjukdomar

Extrapyramidala störningar kan förekomma, särskilt hos barn eller 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 symtom. Dessa effekter är i allmänhet helt reversibla efter utsättande av behandling men kan kräva symtomatisk 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 som vid exempelvis kräkning.

Långvarig behandling med metoklopramid kan orsaka tardiv dyskinesi, vilken potentiellt kan vara irreversibel, särskilt hos äldre. Behandlingen bör inte överskrida 3 månader på grund av risken för tardiv dyskinesi (se avsnitt 4.8). Behandlingen måste avbrytas om kliniska tecken på tardiv dyskinesi uppträder.

Malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats med metoklopramid i kombination med neuroleptika samt med metoklopramid som monoterapi (se avsnitt 4.8). Metoklopramid ska sättas ut omedelbart vid symtom på malignt neuroleptikasyndrom och lämplig behandling sätts in.

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

Symtomen vid Parkinsons sjukdom kan också förvärras av metoklopramid.

Methemoglobinemi

Methemoglobinemi som kan vara relaterat till NADH cytokrom-b5-reduktasbrist har rapporterats. Om detta 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 4.8).

Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av metoklopramid, särskilt vid intravenös administrering till den äldre populationen, till patienter med kardiella överledningsrubbningar (inklusive QT-förlängning), till patienter med okorrigerad elektrolytrubbning och bradykardi, och till de patienter som tar andra läkemedel som förlänger QT-intervallet.

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Metoclopramide Accord innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerad kombination:

Levodopa eller dopaminerga agonister och metoklopramid har en ömsesidig antagonistisk effekt (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 magtarmkanalens motilitet.

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

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 som SSRI-preparat kan öka risken för serotonergt syndrom.

Digoxin

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

Ciklosporin

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

Mivakurium och suxameton

Metoklopramidinjektion 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 metoklopramids farmakologiska egenskaper (som andra neuroleptika) kan inte extrapyramidalt 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 kan orsaka dåsigheit, 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet		
	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion (inklusive anafylaktisk chock, särskilt vid intravenös administrering)
Blodet och lymfsystemet		
	Ingen känd frekvens	Methemoglobinemi som kan vara relaterat till NADH cytokrom-b5-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 kan vara en följd av bradykardi (se avsnitt 4.4); atrioventrikulärt block, sinusarrest, särskilt vid intravenös administrering, QT-förlängning på EKG, torsade de pointes
Endokrina system*		
	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 ungdomar och/eller när den rekommenderade dosen överskrids, även efter administrering av en engångsdos av läkemedlet) (se avsnitt 4.4), parkinsonism, akatysi
	Mindre vanliga	Dystoni (inklusive synstörningar och okulogyr kris), dyskinesi, sänkt medvetandegrad
	Sällsynta	Kramper, särskilt 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	Hallucination
	Sällsynta	Förvirringstillstånd
	Ingen känd frekvens	Självordstankar
Blodkärl		
	Vanliga	Hypotoni, särskilt vid intravenös administrering
	Ingen känd frekvens	Chock, synkope (svimning) efter injektion. Akut hypertoni hos patienter med feokromocytom (se avsnitt 4.3), övergående ökning av blodtrycket

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

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

- Extrapyramidala symtom: akut dystoni och dyskinesi, parkinsonsyndrom, akatysi, även efter administrering av en engångsdos av läkemedlet, särskilt hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4).
- Dåsighet, nedsatt medvetandegrad, förvirring, hallucinationer.

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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

Symtomatisk behandling och 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: A03FA01.

Metoklopramid är en substituerad bensamid. Det används bland annat på grund av dess antiemetiska egenskaper. Den antiemetiska effekten är resultatet av två verkningsmekanismer i det centrala nervsystemet:

- antagonism av de dopaminerga D2-receptorerna i triggerzonen för kemoreceptorer och i kräkcentrum i medulla, som påverkas vid apomorfin-inducerade kräkningar
- antagonism av de serotoninerga 5HT3-receptorerna och agonistisk effekt på 5HT4-receptorerna som påverkas vid cytotatika-inducerade kräkningar.

Utöver den centralt verkande effekten har metoklopramid en motilitetsfrämjande effekt i magtarmkanalen genom en perifer verkningsmekanism. Det föreligger en antidopaminerg effekt och potentiering av effekten av acetylkolin. Detta ger upphov till påskyndad tömning av magsäcken och det tryck som utövas av den nedre esofagussfinktern ökar. Metoklopramid har ingen effekt på magsyrasekretion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter peroral administrering är den relativa biotillgängligheten 60–100 %, jämfört med efter intravenös administrering. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 0,5 till 2 timmar.

Distributionsvolymen är 2–3 l/kg; 13–22 % binds till plasmaproteiner. Metoklopramid utsöndras primärt via urinen, både i oförändrad form och som sulfat- eller glukuronidkonjugat. Den huvudsakliga metaboliten är ett N4-svavelkonjugat.

Elimineringshalveringstiden i plasma är 5 till 6 timmar, oberoende av administreringsväg.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Clearance av metoklopramid reduceras med upp till 70 % hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, medan halveringstiden 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 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

Tabletterna innehåller följande hjälpämnen:

Laktosmonohydrat
Pregelatiniserad stärkelse
Majsstärkelse
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år i PVC/PVDC/aluminiumblistor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Metoclopramide Accord är förpackade i PVC/PVDC/aluminiumblistor. Kartongen innehåller 20, 24, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100 eller 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 33740

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.04.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.06.2022