

# 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.

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).

Peditriset potilaat

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

Antotapa

Annosvälin on oltava vähintään 6 tuntia, huolimatta oksentamisesta tai annoksen hylkäämisestä (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

- 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 kestäväna 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).

#### Apuaineita koskeva varoitus

Metoclopramide Accord -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä 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.

### Rifampisiini

Julkaistussa tutkimuksessa 12 terveelle vapaaehtoiselle annettiin 600 mg:n rifampisiiniannoksia 6 päivän ajan, mikä pienensi plasman metoklopramidialtistusta (AUC) 68 % ja metoklopramidin huippupitoisuutta plasmassa (C<sub>max</sub>) 35 %.

Vaikka havainnon kliininen merkitys on epävarma, potilaita on tarkkailtava puutteellisen pahoinvointia ehkäisevän vaikutuksen varalta, jos metoklopramidia käytetään samanaikaisesti rifampisiin tai jonkin muun voimakkaan induktorin (esim. karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin) kanssa.

## 4.6 HedeImällisyys, 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>Immuunijärjestelmä</b>		
	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen sokki etenkin laskimonsisäisesti annettaessa)
<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 lääkeaineita.
<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>Hermosto</b>		
	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)
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		
	Yleinen	Masennus
	Melko harvinainen	Hallusinaatiot
	Harvinainen	Sekavuustila
	Tuntematon	Itsemurha-ajatukset
<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 ammattilaisia 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

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: suolen liikkuvuutta lisäävät lääkeaineet, ATC-koodi: A03FA01

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
- serotonergisten 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 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 kreatiinipuhdistuma on 10–50 ml/min ja 15 tuntiin, kun kreatiinipuhdistuma 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 hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MTnr: 33740

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



Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.04.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.07.2024

# 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*

<b>Ålder</b>	<b>Kroppsvikt</b>	<b>Dos</b>	<b>Frekvens</b>
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.

#### 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  $\leq 15$  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 är kontraindicerat för barn 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 eller diarré), (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
- 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 måste 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).

#### *Varning avseende hjälpämnen*

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.

#### *Rifampicin*

I en publicerad studie på 12 friska frivilliga administrerades 600 mg rifampicin i 6 dagar, vilket minskade exponeringen av metoklopramid i plasma (AUC) med 68 % och den maximala koncentrationen av metoklopramid i plasma (C<sub>max</sub>) med 35 %.

Även om den kliniska signifikansen av detta är osäker ska patienter övervakas avseende bristande antiemetisk effekt när metoklopramid används i kombination med rifampicin eller andra starka inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin).

#### 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 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
<b>Immunsystemet</b>		
	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion (inklusive anafylaktisk chock, särskilt vid intravenös administrering)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		
	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
<b>Hjärtat</b>		
	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
<b>Endokrina system*</b>		

	Mindre vanliga	Amenorré, hyperprolaktinemi
	Sällsynta	Galaktorré
	Ingen känd frekvens	Gynekomasti
<b>Magtarmkanalen</b>		
	Vanliga	Diarré
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		
	Vanliga	Asteni

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		
	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)
<b>Psykiska störningar</b>		
	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Hallucination
	Sällsynta	Förvirringstillstånd
	Ingen känd frekvens	Självordstankar
<b>Blodkärl</b>		
	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).
- Dåsigheit, 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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### *Symtom*

Extrapyramidala störningar, dåsigheit, nedsatt medvetandegrad, förvirring, hallucinationer samt hjärt- och andningsstillstånd 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 apomorf-inducerade kräkningar
- antagonism av de serotoninerga 5HT<sub>3</sub>-receptorerna och agonistisk effekt på 5HT<sub>4</sub>-receptorerna som påverkas vid cytostatikainducerade 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 acetylcolin. 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/aluminiumblister.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Metoclopramide Accord är förpackade i PVC/PVDC/aluminiumblister. 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**

11.07.2024