

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 administreringssätt

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.

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).

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 iakttas 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 iakttas 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, akatysi).

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_{max}) 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 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), 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
Immunsystemsjukdomar		
	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) Sulfhemoglobinemi, främst med samtidig administrering av höga doser svavelfrisättande läkemedel
Hjärtsjukdomar		
	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, sinuserrest, särskilt vid intravenös administrering, QT-förlängning på EKG, torsade de pointes
Endokrina systemet*		
	Mindre vanliga	Amenorré, hyperprolaktinemi

	Sällsynta	Galaktorré
	Ingen känd frekvens	Gynekomasti
Magtarmkanalen		
	Vanliga	Diarré
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		
	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)
Psykiatriska sjukdomar		
	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Hallucination
	Sällsynta	Förvirringstillstånd
	Ingen känd frekvens	Självmodstankar
Vaskulära sjukdomar		
	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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via adress nedan:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Extrapyramidala störningar, dåsighet, 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 5HT₃-receptorerna och agonistisk effekt på 5HT₄-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 acetylkin. Detta ger upphov till påskyndad tömning av magsäcken och det tryck som utövas av den nedre esofagusfinktern 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 : 53587

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-03-17/2016-03-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-08