

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 cytostatikainducerat 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 administreringssätt

På grund av den eventuella risken för allvarliga kardiovaskulära reaktioner inklusive hjärtstillestånd 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 förbyggande 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 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

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.

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 symptom på malignt neuroleptikasyndrom och lämplig behandling initieras.

Särskild försiktighet bör iakttas 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 iakttas 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, akatysi).

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

Särskild försiktighet ska iakttas 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 H_1 -antihistaminer, sedativa antidepressiva, barbiturater, klonidin och relaterade produkter)

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 bröstmjölks 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). Sulfhemoglobinemi, 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 administreringsstället		
	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, akatysi.
	Mindre vanliga	Dystoni (inklusive synstörningar och okulogyr kris), 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	Själv mordstankar.
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, 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:

Läkemedelsverket

Box 26, 751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 injektions-/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

51802

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-06-05

Datum för förnyat godkännande: 2022-02-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-30