

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metoclopramide G.L. Pharma 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull med 2 ml injektionsvätska, lösning innehåller 10 mg metoklopramidhydroklorid (som monohydrat).

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 5 mg metoklopramidhydroklorid (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös vattenlösning utan synliga partiklar.

pH 4,5 - 6,0

Osmolalitet 275 - 320 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxen population

Metoclopramide G.L. Pharma är indicerat till vuxna för:

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

Pediatrisk population

Metoclopramide G.L. Pharma är indicerat till barn och ungdomar (i åldern 1-18 år) för:

- Förebyggande av cytostatikainducerat fördröjt illamående och kräkningar som andra linjens behandlingsalternativ.
- Behandling av etablerat postoperativt illamående och kräkningar som ett andra linjens behandlingsalternativ.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

För förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar rekommenderas en engångsdos på 10 mg (2 ml).

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; är den rekommenderade engångsdosen 10 mg (2 ml), vilken kan upprepas upp till tre gånger dagligen.

Den högsta rekommenderade dagliga dosen är 30 mg (6 ml) eller 0,5 mg (0,1 ml)/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.

Pediatrisk population

Metoclopramide G.L. Pharma är kontraindicerat för barn som är yngre än ett år (se avsnitt 4.3).

Den rekommenderade dosen är 0,1 till 0,15 mg (0,02 till 0,03 ml) /kg kroppsvikt, vilken kan upprepas upp till tre gånger dagligen via intravenös administrering. Den maximala dosen under 24 timmar är 0,5 mg (0,1 ml) /kg kroppsvikt, med ett maximum på 30 mg.

Doseringstabell

Ålder	Kroppsvikt	Dos (mg)	Dos (ml)	Frekvens
1 - 3 år	10 - 14 kg	1 mg	0,2 ml	Upp till 3 gånger dagligen
3 - 5 år	15 - 19 kg	2 mg	0,4 ml	
5 - 9 år	20 - 29 kg	2,5 mg	0,5 ml	
9 - 18 år	30 - 60 kg	5 mg	1 ml	
15 - 18 år	över 60 kg	10 mg	2 ml	

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (från 65 år ålder)

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

Administreringssätt

Lösningen kan administreras intramuskulärt (i.m.) eller intravenöst (i.v.).

Intravenösa doser ska administreras som en långsam bolusinjektion (under minst 3 minuter) till patient som ligger ner.

För barn under 6 års ålder rekommenderas endast i.m. injektion.

Ett minsta intervall om 6 timmar mellan två administreringar ska respekteras (se avsnitt 4.4).

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

Administreringstid

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

Den maximala behandlingstiden är 5 dagar för förbyggande av fördröjt illamående och kräkningar inducerat av cytostatikabehandling.

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

- Tidigare tardiv dyskinesi orsakad av neuroleptika eller metoklopramid
- Epilepsi (ökad anfallsfrekvens och intensitet)
- Parkinsons sjukdom, extrapyramidala störningar
- Kombination med levodopa eller dopaminagonister (se avsnitt 4.5)
- Tidigare känd methemoglobinemi orsakad av metoklopramid eller NADH cytokrom-b5 brist
- Prolaktinberoende tumörer (som tex. bröstcancer, hypofyscancer)
- Användning hos barn yngre än ett 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.

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 4.8).

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, 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 hypotension, akatysi).

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Atovakvon

Samtidig behandling med atovakvon bör undvikas (se avsnitt 4.5).

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

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.

Atovakvon

Vid samtidig behandling med metoklopramid sjunker koncentrationen av atovakvon i plasma med ca 50%. Kombinationen bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Kombination som ska beaktas

På grund av den prokinetiska effekten av metoklopramid kan absorptionen av vissa läkemedel påverkas (t.ex. cimetidin, paracetamol, antibiotika, litium)

Absorption och effekt av orala preventivmedel kan minska om de administreras samtidigt med metoklopramid. Ytterligare preventivmedel rekommenderas.

En ömsesidig försvagning av effekten med sympatomimetika och MAO-hämmare är också möjlig.

Antikolinergika och morfinderivat

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

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

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

Mivakurium och suxameton

Metoklopramidinjektion kan förlänga den neuromuskulära blockaden (genom hämning av

plasmakolinesteras)

Starka CYP2D6 hämmare

Metoklopramid exponeringsnivåer ökar vid samtidig administrering med starka CYP2D6-hämmare såsom fluoextin 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 1000 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 extrapyramidala syndrom hos nyfödda uteslutas vid administrering av metoklopramid i slutet av graviditeten. Metoklopramid bör undvikas i slutet av graviditeten. Om metoklopramid används bör neonatal uppföljning göras.

Amning

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

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekten på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metoklopramid kan orsak 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket sällsynta	Methemoglobinemi, vilket kan vara relaterad till NADH cytokrom b5 reduktasbrist, särskilt hos nyfödda (se avsnitt 4.4). Sulfhemoglobinemi, främst med samtidig administrering av höga doser svavelfrisättande läkemedel
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Hypersensitivitet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion (inklusive anafylaktisk chock särskilt vid intravenös administrering)
<i>Endokrina systemet*</i>	Mindre vanliga	Amenorré, Hyperprolaktinemi
	Sällsynta	Galaktorré
	Ingen känd frekvens	Gynekomasti
<i>Psykiatriska tillstånd</i>	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Hallucination
	Sällsynta	Förvirringstillstånd
	Mycket vanliga	Somnolens

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Centrala och perifer nervsystemet</i>	Vanliga	Extrapyramidala störningar (särskilt hos barn och ungdomar och/eller när den rekommenderade dosen överskrids, även efter administrering av en enda dos av läkemedlet) (se avsnitt 4.4), Parkinsonism, Akatisi Huvudvärk
	Mindre vanliga	Dystoni (inklusive synstörningar och okulogyr kris) Dyskinesi Sänkt medvetandegrad
	Sällsynta	Kramper speciellt hos patienter med epilepsi Vertigo Ångest Rastlöshet
	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)
<i>Hjärtat</i>	Mindre vanliga	Bradykardi, särskilt vid intravenös administrering
	Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd, som inträffar strax efter injektion, och kan vara en följd av en bradykardi (se avsnitt 4.4) Atrioventrikulär block Sinusarrest särskilt vid intravenös administrering EKG QT-förlängning Torsade de Pointes
<i>Blodkär</i>	Vanliga	Hypotension, speciellt vid intravenös administrering
	Ingen känd frekvens	Chock, synkope efter injektion. Akut hypertoni hos patienter med feokromocytom (se avsnitt 4.3) Övergående ökning av blodtrycket
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Diarré
	Ingen känd frekvens	Xerostomi (förekommer i enstaka fall, särskilt med högdos metoklopramid)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mycket sällsynta	Exantem
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	Vanliga	Asteni
* 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, 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 till (se detaljer nedan):

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

4.9 Överdoser

Symptom

Extrapyramidala störningar, dåsighet, nedsatt medvetandenivå, förvirring, hallucinationer och irritabilitet, rastlöshet eller förvärring av rastlöshet, hyperhydros, erytem, kramper, störningar i det kardiovaskulära systemet med bradykardi och förhöjt eller sänkt blodtryck och hjärt- och andningsstillestånd kan inträffa.

I enstaka fall har methemoglobinemi rapporterats.

Behandling

I händelse av extrapyramidala symptom relaterade till överdos eller inte, ges enbart symptomatisk behandling (benzodiazepiner 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.

Behandling om symtom på ett malignt neuroleptikasyndrom uppstår

Hydrering, kylning, dantrolen och bromokriptin

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Motilitetsstimulerande medel.

ATC-kod: A03FA01

Farmakodynamisk effekt

Metoklopramid är en central dopamin D₂-receptorantagonist med ytterligare kolinerg aktivitet. Det finns två huvudeffekter:

1. antiemetisk effekt,
2. accelererad magtömning och transittid i tunntarmen.

Vidare fungerar metoklopramidhydroklorid som en 5-HT₃-receptorantagonist och en 5-HT₄-receptorantagonist.

Den antiemetiska effekten är troligen baserad på en hämning av dopaminerga neuroner som leder till en ökad känslighetströskel i kemoreceptorerna i triggerzon i hjärnstammen. Den ökade motiliteten i magtarmkanalen kontrolleras både av överordnade centra i hjärnan och perifer stimulering av neuronala postganglioniska kolinerga receptorer. Hämningen av dopaminerga receptorer i mage och tarm kan möjligen spela en roll.

Biverkningar är främst extrapyramidala symtom (ofrivilliga kramper) orsakade av den dopaminreceptorblockerande effekten av metoklopramidhydroklorid i CNS.

Långvarig användning kan leda till en ökning av prolaktinkoncentrationen i serum på grund av att den dopaminerga hämningen av prolaktinutsöndringen misslyckas. Galaktorré och störningar i menstruationscykeln hos kvinnor och gynekomasti hos män har beskrivits; de löser sig efter att ha avslutat medicineringsperioden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Distributionsvolymen för metoklopramid är mellan 2,2 och 3,4 l/kg.

Det är svagt bundet till plasmaproteiner.

Metoklopramid passerar blod-hjärnbarriären.
Metoklopramid passerar placentan och utsöndras i bröstmjölks.

Metabolism

Inom 24 timmar uppträder 78 % av radioaktivt märkt metoklopramidhydroklorid i mänsklig urin som oförändrad metoklopramidhydroklorid, konjugerad (som sulfat- eller glukuronidkonjugat) och som 2-(2-metoxi-4-amino-5-klor-bensoyl)-aminoättiksyra.

Eliminering

Hos människor är den huvudsakliga utsöndringen av metoklopramidhydroklorid och dess metaboliter via njurarna. Halveringstiden är mellan 2,6 och 4,6 timmar beroende på läkemedelsform. Långtidsbehandling orsakar inte ackumulering av metoklopramidhydroklorid.

Nedsatt njurfunktion

Clearance av metoklopramid reduceras med upp till 70 % hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, medan plasma halveringstiden är ökad (cirka 10 timmar för en 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

Icke-kliniska data visar ingen speciell risk för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering och reproduktionstoxicitet.

De genotoxiska effekterna av metoklopramidhydroklorid har inte studerats omfattande.

Undersökningar av mutagenicitet i 3 bakteriestammar (salmonella) visade inga indikationer på mutagena egenskaper.

En cancermodell inducerad hos råttor med 40 gånger högre orala doser än som användes för human terapi indikerade inga signifikanta avvikelser förutom ökade prolaktinnivåer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxidlösning (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

I avsaknad av kompatibilitetsstudier får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

När ampullen har öppnats, använd den omedelbart och kassera eventuell oanvänd lösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvars i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar, färglös glasampull (typ 1) innehållande 2 ml injektionslösning.
Förpackningsstorlekar: 3, 5 och 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd endast om lösningen är klar och inte innehåller någon fällning.

Anmärkning om att öppna OPC-ampuller (= enpunktssnitt):

Öppna ampullen korrekt genom att placera tummen på spetsen och ta bort änden genom att vika den åt sidan. Använd helst en ampullöpnare.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64804

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-12-18

Datum för förnyat godkännande: 2024-12-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-10