

 18. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metoclopramide Accord, tabletter (Nordic Prime)**

**0. D.SP.NR.**

30018

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metoclopramide Accord

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder metoclopramidhydrochlorid svarende til 10 mg metoclopramidhydrochlorid, vandfri.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 101,24 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter (Nordic Prime)

Tabletten kan deles i to lige store halvdele.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Metoclopramid er indiceret til voksne til:

- Forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV).

- Forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med strålebehandling (RINV).

- Symptomatisk behandling af kvalme og opkastning, herunder kvalme og opkastning forårsaget af akut migræne. Metoclopramid kan anvendes i kombination med orale analgetika for at forbedre absorptionen af analgetika ved akut migræne.

Pædiatrisk population

Metoclopramide er indiceret til børn (i alderen 1-18 år) til:

- Forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV) som andenvalgsbehandling.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

Den anbefalede enkeltdosis er 10 mg, administreret op til tre gange daglig.

Den maksimale anbefalede daglige dosis er 30 mg eller 0,5 mg/kg legemsvægt.

Den maksimale anbefalede behandlingsvarighed er 5 dage.

Forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV) (pædiatriske patienter i alderen 1-18 år)

Den anbefalede dosis er 0,1 til 0,15 mg/kg legemsvægt, administreret oralt op til tre gange daglig. Den maksimale dosis inden for 24 timer er 0,5 mg/kg legemsvægt.

*Doseringstabel*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Alder | Kropsvægt | Dosis | Hyppighed |
| 1-3 år | 10-14 kg | 1 mg | Op til 3 gange daglig |
| 3-5 år | 15-19 kg | 2 mg | Op til 3 gange daglig |
| 5-9 år | 20-29 kg | 2,5 mg | Op til 3 gange daglig |
| 9-18 år | 30-60 kg | 5 mg | Op til 3 gange daglig |
| 15-18 år | Over 60 kg | 10 mg | Op til 3 gange daglig |

Den maksimale behandlingsvarighed er 5 dage ved forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV).

Tabletter er ikke egnede til børn, der vejer mindre end 30 kg.

Andre lægemiddelformer/styrker kan være mere egnede til behandling af denne population.

Særlige populationer

*Ældre*

Hos ældre patienter skal dosisreduktion overvejes, baseret på nyre- og leverfunktion og generel skrøbelighed.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance ≤ 15 ml/min) skal den daglige dosis reduceres med 75 %.

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) skal dosis reduceres med 50 % (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion skal dosis reduceres med 50 % (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Metoclopramid er kontraindiceret til nyfødte og børn under 1 år (se pkt. 4.3).

**Administrationsmåde**

Et minimumsinterval på 6 timer mellem to administrationer skal overholdes, selv i tilfælde af opkastning eller afvisning af dosis (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Gastrointestinal blødning, mekanisk obstruktion eller gastrointestinal perforation, hvor stimulering af gastrointestinal motilitet udgør en risiko.
* Tidligere tilfælde af neuroleptisk eller metoclopramid-induceret tardiv dyskinesi
* Epilepsi (øget krisehyppighed og intensitet)
* Parkinsons sygdom
* Bekræftet eller mistænkt fæokromocytom på grund af risikoen for svære hypertensive episoder
* Kombination med levodopa eller dopaminerge agonister (se pkt. 4.5)
* Kendt methæmoglobinæmi med metoclopramid eller NADH-cytokrom-b5-mangel.
* Børn under 1 år på grund af øget risiko for ekstrapyramidale forstyrrelser (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Særlige advarsler**

Neurologiske sygdomme

Ekstrapyramidale forstyrrelser kan forekomme, især hos børn og unge voksne og/eller ved anvendelse af høje doser. Disse reaktioner forekommer sædvanligvis i starten af behandlingen og kan forekomme efter en enkelt administration. Metoclopramid skal seponeres øjeblikkeligt i tilfælde af ekstrapyramidale symptomer. Disse er generelt fuldstændig reversible efter behandlingsophør, men kan kræve symptomatisk behandling (benzodiazepiner hos børn og/eller antikolinerge antiparkinsonmidler hos voksne).

For at undgå overdosering skal tidsintervallet på mindst 6 timer, angivet i pkt. 4.2, overholdes mellem hver administration af metoclopramid, selv i tilfælde af opkastning og afvisning af dosis.

Langvarig behandling med metoclopramid kan forårsage tardiv dyskinesi, potentielt irreversibelt, især hos ældre patienter. Behandling må ikke overskride 3 måneder på grund af risikoen for tardiv dyskinesi (se pkt. 4.8). Metoclopramid skal seponeres, hvis der opstår kliniske tegn på tardiv dyskinesi.

Der er rapporteret malignt neuroleptikasyndrom med metoclopramid i kombination med neuroleptika og med metoclopramid-monoterapi (se pkt. 4.8). Metoclopramid skal seponeres øjeblikkeligt i tilfælde af symptomer på malignt neuroleptikasyndrom, og passende behandling initieres.

Særlig forsigtighed skal udvises hos patienter med underliggende neurologiske tilstande samt hos patienter, der behandles med andre centralt virkende lægemidler (se pkt. 4.3).

Symptomer på Parkinsons sygdom kan også blive forværret af metoclopramid.

Methæmoglobinæmi

Methæmoglobinæmi, som kan være relateret til NADH-cytokrom-b5-reduktasemangel, er rapporteret. I sådanne tilfælde skal metoclopramid seponeres øjeblikkeligt og permanent og passende foranstaltninger indledes (såsom behandling med methylthionin).

Hjerte

Der er rapporteret om alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, herunder tilfælde af kredsløbskollaps, svær bradykardi, hjertestop og QT-forlængelse efter administration af metoclopramid ved injektion, især ved intravenøs administration (se pkt. 4.8).

Særlig forsigtighed skal udvises, når der gives metoclopramid, især intravenøst, til ældre, til patienter med ledningsforstyrrelser (herunder QT-forlængelse), ukorrigerede elektrolytforstyrrelser eller bradykardi og til patienter, der tager andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet.

Intravenøse doser skal indgives som langsom bolusinjektion (over mindst 3 minutter) for at reducere risikoen for bivirkninger (f.eks. hypotension, akatisi).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Dosisreduktion anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion eller med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

Metoclopramide Accord tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Kontraindicerede kombinationer**

Levodopa eller dopaminerge agonister og metoclopramid udviser gensidig antagonisme (se pkt. 4.3).

**Kombinationer, der skal undgås**

Alkohol forstærker den sedative virkning af metoclopramid.

**Kombinationer, hvor der skal tages hensyn**

På grund af metoclopramids prokinetiske virkning kan absorptionen af visse lægemidler ændres.

Anticholinergika og morphinderivater

Anticholinergika og morphinderivater kan begge have en gensidig antagonisme med metoclopramid på mave-tarm-kanalens motilitet.

CNS-supprimerende stoffer (morphinderivater, anxiolytika, sedative H1-antihistaminer, sederende antidepressiva, barbiturater, clonidin og beslægtede stoffer)

De sedative virkninger af CNS-supprimerende stoffer og metoclopramid forstærkes.

Neuroleptika

Metoclopramid kan have en additiv virkning sammen med andre neuroleptika på forekomsten af ekstrapyramidale forstyrrelser.

Serotonerge lægemidler

Anvendelse af metoclopramid sammen med serotonerge lægemidler såsom SSRI’er kan øge risikoen for serotoninsyndrom.

Digoxin

Metoclopramid kan nedsætte biotilgængeligheden af digoxin. Omhyggelig monitorering af digoxins plasmakoncentration er påkrævet.

Ciclosporin

Metoclopramid øger biotilgængeligheden af ciclosporin (Cmax med 46 % og eksponeringen med 22 %). Omhyggelig monitorering af ciclosporins plasmakoncentration er påkrævet. Den kliniske konsekvens er usikker.

Mivacurium og suxamethonium

Metoclopramidinjektion kan forlænge varigheden af neuromuskulær blokade (ved hæmning af plasma-kolinesterase).

Stærke CYP2D6-hæmmere

Metoclopramids eksponeringsniveau øges ved samtidig administration af stærke CYP2D6-hæmmere såsom fluoxetin og paroxetin. Selv om den kliniske signifikans er usikker, skal patienterne overvåges for bivirkninger.

*Rifampicin*

I et publiceret studie udført med 12 raske frivillige personer blev plasmaeksponering (AUC) og den maksimale koncentration (Cmax) af metoclopramid reduceret med henholdsvis 68 % og 35 % efter administration af 600 mg rifampicin over 6 dage.

Selvom den kliniske betydning er uvis, bør patienter overvåges for manglende anti-emetisk virkning, når metoclopramid kombineres med rifampicin eller med andre stærke inducere (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 eksponeringer) viser ingen misdannelser eller føtotoksicitet. Metoclopramid kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt. På grund af de farmakologiske egenskaber (som andre antipsykotika) kan ekstrapyramidalt syndrom hos nyfødte ikke udelukkes, hvis metoclopramid administreres sidst i graviditeten. Metoclopramid bør undgås i slutningen af graviditeten. Hvis metoclopramid benyttes, skal der foretages neonatal monitorering.

Amning

Metoclopramid udskilles i modermælk i lav grad. Bivirkninger hos det ammede barn kan ikke udelukkes. Derfor frarådes brug af metoclopramid under amning. Seponering af metoclopramid hos ammende kvinder skal overvejes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Metoclopramid kan forårsage døsighed, svimmelhed, dyskinesi og dystoni, som kan påvirke synet og også interferere med evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er anført efter systemorganklasse. Hyppighederne er defineret ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Immunsystemet |
|  | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
|  | Ikke kendt | Anafylaktiske reaktioner (inkl. anafylaktisk chok), især ved intravenøs administration |
| **Blod- og lymfesystem** |
|  | Ikke kendt | Methæmoglobinæmi, som kan være relateret til NADH- cytokrom-b5-reduktasemangel, især hos nyfødte (se pkt. 4.4)Sulfhæmoglobinæmi, især ved samtidig administration af svovl-frigivende lægemidler i høje doser. |
| **Hjerte** |
|  | Ikke almindelig | Bradykardi, specielt ved intravenøse formuleringer |
|  | Ikke kendt | Hjertestop, forekommende kort tid efter injektion og potentielt forudgået af bradykardi (se pkt. 4.4);AV-blok, sinusarrest, især ved intravenøs administration; QT-forlængelse; torsades de pointes. |
| **Det endokrine system** |
|  | Ikke almindelig | Amenoré, hyperprolaktinæmi, |
|  | Sjælden | Galaktorré |
|  | Ikke kendt | Gynækomasti |
| **Mave-tarmkanalen** |
|  | Almindelig | Diarré |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
|  | Almindelig | Asteni |
| **Nervesystemet** |  |  |
|  | Meget almindelig | Somnolens |
|  | Almindelig | Ekstrapyramidale forstyrrelser (især hos børn og unge voksne og/eller når den anbefalede dosis overskrides, selv efter administration af en enkelt dosis af lægemidlet) (se pkt. 4.4), parkinsonisme, akatisi. |
|  | Ikke almindelig | Dystoni (herunder synsforstyrrelse og okulogyr krise), dyskinesi, nedsat bevidsthedsniveau |
|  | Sjælden | Kramper, især hos epilepsipatienter |
|  | Ikke kendt | Tardiv dyskinesi, som kan være persisterende, under eller efter langvarig behandling, især hos ældre patienter (se pkt. 4.4), malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4) |
| **Psykiske forstyrrelser** |
|  | Almindelig | Depression |
|  | Ikke almindelig | Hallucinationer |
|  | Sjælden | Konfusionsstadie |
|  | Ikke kendt | Selvmordstanker |
| **Vaskulære sygdomme** |
|  | Almindelig | Hypotension, specielt efter intravenøs administration |
|  | Ikke kendt | Chok, synkope (besvimelse) efter injektion, akut hypertension hos patienter med fæokromocytom (se pkt. 4.3), forbigående stigning i blodtryk |

\* Endokrine forstyrrelser under langvarig behandling i relation til hyperprolaktinæmi (amenoré, galaktoré, gynækomasti).

Følgende reaktioner, nogle gange forbundet, forekommer hyppigere, når der er anvendt høje doser:

- Ekstrapyramidale symptomer: Akut dystoni og dyskinesi, parkinsonsyndrom, akatisi, selv efter administration af en enkelt dosis af dette lægemiddel, især hos børn og unge voksne (se pkt. 4.4).

- Døsighed, nedsat bevidsthedsniveau, konfusion, hallucinationer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Ekstrapyramidale forstyrrelser, døsighed, nedsat bevidsthedsniveau, konfusion, hallucinationer og hjerte-/respirationsstop kan forekomme.

Behandling

I tilfælde af ekstrapyramidale symptomer, relateret eller ikke relateret til overdosering, er behandlingen udelukkende symptomatisk (benzodiazepiner hos børn og/eller antikolinerge antiparkinsonmidler hos voksne).

Symptomatisk behandling og kontinuerlig overvågning af de kardiovaskulære og respiratoriske funktioner skal udføres i henhold til klinisk status.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation:Præparater til bekæmpelse af kvalme/opkastning, ATC-kode: A03FA01.

Metoclopramid er et substitueret benzamid. Det anvendes blandt andet på grund af dets anti-emetiske egenskaber. Den antiemetiske virkning er resultatet af to virkningsmekanismer, der involverer centralnervesystemet:

* antagonisme af de dopaminerge D2-receptorer i kemoreceptorernes triggerzone og i medullas opkastningscenter, som påvirkes ved apomorfin-induceret opkastning;
* de serotonerge 5HT3-receptorers antagonisme og agonisteffekt på 5HT4 receptorer, der er berørt af kemoterapi-induceret opkastning.

Ud over den centrale handling, har metoclopramid en stimulerende virkning på den gastrointestinale motilitet via en perifer virkningsmekanisme. Der er en antidopaminerg virkning og potentiering af virkningen af ​​acetylcholin. Dette forårsager fremskyndet tømning af maven, og der er en stigning i trykket, der udøves af den nedre øsofageale sfincter. Metoclopramid har ingen effekt på mavesekretioner.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter oral administration er den relative biotilgængelighed sammenlignet med intravenøs administration 60 til 100 %. De maksimale plasmakoncentrationer nås inden for 30 minutter til 2 timer.

Fordelingsvolumen er 2-3 l/kg. 13-22 % er bundet til plasmaproteiner. Metoclopramid udskilles primært i urinen, både i uændret form og i sulfat- eller glukuronidkonjugat form. Hovedmetabolitten er en N-4 svovlkonjugat.

Plasmahalveringstiden er 5 til 6 timer, uanset administrationsvej.

Særlige patientpopulationer

*Nedsat nyrefunktion*

Metoclopramids clearance er reduceret med op til 70 % hos patienter med svær nyreinsufficiens og plasmahalveringstiden er øget (ca. 10 timer ved kreatininclearance 10-50 ml/minut og 15 timer ved kreatininclearance < 10 ml/minut).

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med levercirrose er akkumulation af metoclopramid observeret i forbindelse med 50 % reduktion i plasmaclearance.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke fundet abnormiteter i dyreforsøg, der angiver en sikkerhedsrisiko hos mennesker. Dette er baseret på data fra farmakologiske undersøgelser vedrørende sikkerhed, og data om toksicitet efter gentagen administration, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Prægelatineret stivelse

Majsstivelse

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

-

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares under 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

72968

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-