

 2. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metoclopramide "G.L. Pharma", injektionsvæske, opløsning**

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

33473

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metoclopramide "G.L. Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ampul med 2 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 10 mg metoclopramid­hydrochlorid (som monohydrat).

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 5 mg metoclopramidhydrochlorid (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs, vandig opløsning, fri for synlige partikler

pH 4,5 til 6,0

Osmolalitet 275 til 320 mOsm/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Voksne*

Metoclopramide "G.L. Pharma" til voksne til:

* Forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning (PONV).
* Symptomatisk behandling af kvalme og opkastning, herunder kvalme og opkastning forårsaget af akut migræne.
* Forebyggelse af kvalme og opkastning (RINV) i forbindelse med strålebehandling.

*Pædiatrisk population*

Metoclopramide "G.L. Pharma" er indiceret til børn og unge (i alderen 1-18 år) til:

* Forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV) som an-denvalgsbehandling.
* Behandling af manifest postoperativ kvalme og opkastning (PONV) som andenvalgsbehandling.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Til forebyggelse af PONV anbefales en enkelt dosis på 10 mg (2 ml).

Symptomatisk behandling af kvalme og opkastning, herunder kvalme og opkastning forårsaget af akut migræne, samt forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med strålebehandling (RINV):

Den anbefalede enkeltdosis er 10 mg (2 ml), der kan administreres op til tre gange dagligt.

Den maksimale anbefalede daglige dosis er 30 mg (6 ml) eller 0,5mg (0,1 ml)/kg legemsvægt.

Varigheden af injektionsbehandling skal være så kort som mulig, og skift til oral eller rektal administration skal ske så hurtigt som muligt.

*Pædiatrisk population*

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

Den anbefalede dosis er 0,1 til 0,15 mg (0,02 til 0,03 ml)/kg legemsvægt, administreret op til tre gange dagligt ved intravenøs administration. Den maksimale dosis i løbet af 24 timer er 0,5 mg (0,1 ml)/kg legemsvægt med et maksimum på 30 mg.

*Doseringstabel*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Alder** | **Legemsvægt** | **Dosis (mg)** | **Dosis (ml)** | **Frekvens** |
| 1-3 år | 10-14 kg | 1 mg | 0,2 ml | Op til 3 gange dagligt |
| 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 | over 60 kg | 10 mg | 2 ml |

Særlige populationer

*Ældre (fra 65 år)*

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).

Administrationsmetode

Intramuskulær (i.m.) eller intravenøs (i.v.) brug.

Intravenøse doser skal gives som en langsom bolusinjektion (over en periode på mindst 3 minutter) til den liggende patient.

For børn under 6 år anbefales kun i.m. injektion.

Et minimumsinterval på 6 timer mellem to administrationer skal overholdes (se pkt. 4.4).

På grund af den potentielle risiko for alvorlige kardiovaskulære reaktioner, herunder hjertestop, bør metoclopramid-injektionen kun anvendes, når passende genoplivningsudstyr er tilgængeligt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Administrationsvarighed

Den maksimale behandlingsvarighed er 48 timer ved behandling af manifest postoperativ kvalme og opkastning (PONV).

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

**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
* Bekræftet eller mistænkt fæokromocytom på grund af risikoen for svære hypertensive episoder
* Tidligere tilfælde af neuroleptisk eller metoclopramid-induceret tardiv dyskinesi
* Epilepsi (øget krisehyppighed og intensitet)
* Parkinsons sygdom, ekstrapyramidale bevægelsesforstyrrelser
* Kombination med levodopa eller dopaminerge agonister (se pkt. 4.5)
* Kendt methæmoglobinæmi med metoclopramid eller NADH-cytokrom-b5-mangel
* Prolactinafhængige tumorer (f.eks. mammakarcinom, hypofyseadenom)
* Børn under 1 år på grund af øget risiko for ekstrapyramidale forstyrrelser (se pkt. 4.4)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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 antiparkinson lægemidler hos voksne).

Tidsintervallet på mindst 6 timer, angivet i pkt. 4.2, skal overholdes mellem hver administration af metoclopramid for at undgå overdosering.

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

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

Hjertesygdomme

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 bør udvises, når der gives metoclopramid til patienter med ledningsforstyrrelser (herunder QT-forlængelse), patienter med ukorrigerede elektrolyt-forstyrrelser, bradykardi og til patienter, der tager andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, især intravenøst til den ældre population.

Intravenøse doser bør indgives som langsom bolus (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).

Atovaquon

Samtidig behandling med atovaquon anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Kontraindicerede kombinationer

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

Kombination, der bør undgås

Alkohol forstærker den sedative effekt af metoclopramid.

*Atovaquon*

Samtidig behandling med metoclopramid er blevet forbundet med et signifikant fald (ca. 50 %) i plasmakoncentrationer af atovaquon. Denne kombination bør undgås (se pkt. 4.4).

Kombinationer, hvor der skal tages hensyn

På grund af metoclopramids prokinetiske virkning kan absorptionen af visse lægemidler ændres (f.eks. cimetidin, paracetamol, antibiotika, lithium).

Absorption og effekt af orale præventionsmidler kan reduceres, hvis de administreres samtidig med metoclopramid. Yderligere præventionsforanstaltninger anbefales.

En gensidig svækkelse af virkningen med sympatomimetika og MAO-hæmmere er også mulig.

*Antikolinergika og morfinderivater*

Antikolinergika 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)*

Sedative virkninger af CNS-supprimerende stoffer og metoclopramid forstærkes.

*Neuroleptika*

Metoclopramid kan have en additiv effekt 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 plasmakolinesterase).

*Stærke CYP2D6-hæmmere*

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

**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 med andre neuroleptika) kan ekstrapyramidalt syndrom hos nyfødte ikke udelukkes, hvis metoclopramid administreres sidst i graviditeten. Metoclopramid bør undgås i slutningen af graviditeten. Hvis metoclopramid benyttes, bør der foretages neonatal monitorering.

Amning

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

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige kliniske data om virkningen på mandlig eller kvindelig fertilitet. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger.

**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. Frekvenserne er defineret ved hjælp af følgende konvention:

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000 til <1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| *Blod og lymfesystem* | Meget sjælden | 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 |
| *Immunsystemet* | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| Ikke kendt | Anafylaktiske reaktioner (inklusive anafylaktisk chok, specielt ved intravenøs administration) |
| *Det endokrine system\** | Ikke almindelig | Amenoré, hyperprolaktinæmi |
| Sjælden | Galaktoré |
| Ikke kendt | Gynækomasti |
| *Psykiske forstyrrelser* | Almindelig | Depression |
| Ikke almindelig | Hallucinationer |
| Sjælden | Konfusion |
| *Nervesystemet* | Meget almindelig | Døsighed |
| 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, AkatisiHovedpine |
| Ikke almindelig | Dystoni (herunder synsforstyrrelse og okulogyr krise), Dyskinesi, Nedsat bevidsthedsniveau |
| Sjælden | Kramper, især hos epilepsipatienterSvimmelhedAngstRastløshed |
| Ikke kendt | Tardiv dyskinesi, som kan være persistent, under eller efter langvarig behandling, især hos ældre patienter (se pkt. 4.4), Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4). |
| *Hjerte* | Ikke almindelig | Bradykardi, takykardi specielt ved intravenøs administration. |
| Ikke kendt | Hjertestop, forekommende kort tid efter injektion og potentielt forudgået af bradykardi (se pkt. 4.4); Atrioventrikulært blokBihulestop, især med intravenøs formuleringElektrokardiogram QT forlængetTorsade de pointes |
| *Vaskulære sygdomme* | Almindelig | Hypotension, specielt ved intravenøs administration |
| Ikke kendt | Chok, synkope efter injicerbar brugAkut hypertension hos patienter med fæokromocytom (se pkt. 4.3)Forbigående stigning i blodtrykket  |
| *Mave-tarm-kanalen*  | Almindelig | Diarré |
| Ikke kendt | Xerostomi (forekommer i isolerede tilfælde, især ved højdosis metoclopramid) |
| *Hud og subkutane væv* | Meget sjælden | Eksantem |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Almindelig | Asteni |
| \*Endokrine lidelser under forlænget behandling i forbindelse med hyperprolaktinæmi (amenoré, galaktoré, gynækomasti) |

De følgende reaktioner, som der sommetider er forbundne, forekommer hyppigere, når der anvendes høje doser:

* Ekstrapyramidale symptomer: akut dystoni og dyskinesi, parkinsonsyndrom, akatisi, selv efter administration af en enkelt dosis af lægemidlet, især hos børn og unge voksne (se pkt. 4.4).
* Døsighed, nedsat bevidsthedsniveau, forvirring, 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

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Ekstrapyramidale lidelser, døsighed, nedsat bevidsthedsniveau, forvirring, hallucinationer og irritabilitet, rastløshed eller forværring af rastløshed, hyperhydrose, erytem, kramper, lidelser i det kardiovaskulære system med bradykardi og stigning eller fald i blodtryk og hjerte-respirationsstop kan forekomme.

I isolerede tilfælde er methæmoglobinæmi blevet rapporteret.

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.

Behandling, hvis der opstår symptomer på et malignt neuroleptikasyndrom

Hydrering, afkøling, dantrolen og bromocriptin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Peristaltikfremmende, antiemetisk middel, ATC-kode: A03FA01.

Farmakodynamisk virkning

Metoclopramidhydrochlorid er en central dopamin D2-receptorantagonist med yderligere kolinerg aktivitet. Der er to hovedeffekter:

1. antiemetisk effekt,

2. accelereret gastrisk tømning og tyndtarmens transittid.

Yderligere virker metoclopramidhydrochlorid som en 5-HT3-receptorantagonist og en 5-HT4-receptoragonist.

Den antiemetiske effekt er sandsynligvis baseret på en hæmning af dopaminerge neuroner, der fører til en øget følsomhedstærskel i kemoreceptorens triggerzone i hjernestammen. Den øgede motilitet af mave-tarm-kanalen styres både af overordnede centre i hjernen og perifer stimulering af neuronale postganglioniske kolinerge receptorer. Hæmningen af dopaminerge receptorer i mave og tarm kan muligvis spille en rolle.

Bivirkninger er hovedsageligt ekstrapyramidale symptomer (ufrivillige kramper) forårsaget af dopaminreceptorblokerende virkning af metoclopramidhydrochlorid i centralnerve­systemet.

Forlænget brug kan føre til en stigning i prolaktinkoncentrationen i serum på grund af svigt af den dopaminerge hæmning af prolaktinsekretionen. Galaktoré og forstyrrelser i menstruationscyklussen hos kvinder og gynækomasti hos mænd er blevet beskrevet; de forsvinder efter at have stoppet den medicinske behandling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Fordelingsvolumen af metoclopramidhydrochlorid er mellem 2,2 og 3,4 l/kg.

Det er svagt bundet til plasmaproteiner.

Metoclopramid krydser blod-hjerne-barrieren.

Metoclopramid krydser placenta og udskilles i modermælken.

Biotransformation

Inden for 24 timer vises 78 % af radioaktivt mærket metoclopramidhydrochlorid i human urin som uændret metoclopramidhydrochlorid, konjugeret (som sulfat- eller glucuronidkonjugater) og som 2-(2-methoxy-4-amino-5-klor-benzoyl)-amino-eddikesyre.

Elimination

Hos mennesker er den vigtigste udskillelsesvej for metoclopramidhydrochlorid og dets metabolitter via nyrerne. Eliminationshalveringstiden er mellem 2,6 og 4,6 timer afhængigt af lægemiddelformen. Langtidsbehandling forårsager ikke akkumulering af metoclopramid­hydrochlorid.

*Nedsat nyrefunktion*

Metoclopramids clearance reduceres med op til 70 % hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion og plasmahalveringstiden øget (ca. 10 timer ved kreatininclearance med 10-50 ml/minut og 15 timer ved en 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**

Ikke-kliniske data viser ingen særlig fare for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosis og reproduktionstoksicitet.

De genotoksiske virkninger af metoclopramidhydrochlorid er ikke blevet undersøgt grundigt. Undersøgelser af mutageniciteten i 3 bakteriestammer (salmonella) viste ingen tegn på mutagene egenskaber.

En cancermodel induceret hos rotter med 40 gange højere orale doser end anvendt til human terapi indikerede ingen signifikante afvigelser bortset fra øgede prolaktinniveauer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

I mangel af kompatibilitetsundersøgelser må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter åbning af ampullen skal du straks bruge og kassere al ubrugt opløsning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar, farveløs (Type I) glasampul indeholdende 2 ml opløsning.

Pakningsstørrelser: 3, 5 og 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Brug kun, hvis opløsningen er klar og ikke indeholder bundfald.

Bemærk om åbning af OPC (= one-point-cut) ampuller:

Åbn venligst ampullen ordentligt ved at placere tommelfingeren på punktet, og løse hovedet ved at bøje det til siden. Ideelt set skal du bruge en ampulåbner.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Østrig

**Repræsentant**

G.L. Pharma Nordic Aktiebolag

Övägen 1

21647 Limhamn

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69608

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-