

 27. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metoclopramide "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

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

33609

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metoclopramide "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 10,55 mg metoclopramidhydrochlorid monohydrat svarende til 10 mg metoclopramidhydrochlorid vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvid til råhvid, rund, ca. 7,0 mm ± 0,2 mm i diameter, bikonveks, filmovertrukket tablet med delekærv på begge sider.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Metoclopramide "Medical Valley" er indiceret til voksne til:

* Forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning.
* Forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med strålebehandling.
* Symptomatisk behandling af kvalme og opkastning, herunder kvalme og opkastning forårsaget af akut migræne. Metoclopramid kan kombineres med orale analgetika for at forbedre absorptionen af analgetika ved akut migræne.

Pædiatrisk population

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

- Forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning som andenvalgsbehandling.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Alle indikationer (voksne)

Den anbefalede enkeltdosis er 10 mg, gentaget op til 3 gange dagligt.

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

Den maksimale anbefalede behandlingsperiode er 5 dage.

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

Den anbefalede enkeltdosis er 0,1 til 0,15 mg/kg legemsvægt, gentaget op til 3 gange dagligt, ved oral administration. Den maksimale dosis i løbet af 24 timer er 0,5 mg/kg legemsvægt.

*Doseringstabel*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Alder | Legemsvægt | Dosis | Frekvens |
| 1‑3 år | 10‑14 kg | 1 mg | Op til 3 gange dagligt |
| 3‑5 år | 15‑19 kg | 2 mg | Op til 3 gange dagligt |
| 5‑9 år | 20‑29 kg | 2,5 mg | Op til 3 gange dagligt |
| 9‑18 år | 30‑60 kg | 5 mg | Op til 3 gange dagligt |
| 15‑18 år | Over 60 kg | 10 mg | Op til 3 gange dagligt |

Den maksimale behandlingsvarighed er 5 dage ved forebyggende behandling af forsinket kvalme og opkastning efter kemoterapi.

Tabletterne er ikke egnet til brug hos børn der vejer under 30 kg. Andre lægemiddelformer/styrker kan være mere egnede til administration hos denne population.

Særlige populationer

*Ældre*

Hos ældre patienter skal dosisreduktion overvejes, baseret på nyre- og leverfunktion og patientens generelle helbred.

*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 børn under 1 år (se pkt. 4.3).

**Administration**

Et minimumsinterval på 6 timer mellem to administrationer skal overholdes, selv i tilfælde af afvisning af dosis (f.eks. opkastning eller diarre).

**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 anfaldshyppighed og intensitet).
* Parkinsons sygdom.
* 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**

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 midler 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 afvisning af dosis (f.eks. opkastning eller diarre).

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). Behandlingen 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 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).

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 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 bolus (over mindst 3 minutter) for at reducere risikoen for bivirkninger (f.eks. hypotension, akatisi).

Skal gives med forsigtighed ved kendt hypertension.

Nedsat nyre- og leverfunktion

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

Samtidig brug af atovaquon bør undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af alkohol bør undgås (se pkt. 4.5).

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

Kontraindiceret kombination

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

Kombination, der skal undgås

Alkohol forstærker den sedative effekt af metoclopramid.

Kombination, hvor der skal tages hensyn

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

*Antikolinergika og morphinderivater*

Antikolinergika og morphinderivater kan begge have en gensidig antagonisme med metoclopramid på mave-tarmkanalens motilitet.

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

Den sedative effekt 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.

*Atovaquon*

Ved samtidig behandling med metoclopramid, er *steady state* af atovaquon i plasma reduceret med 50 %. Kombinationen bør undgås.

*Rifampicin*

I et publiceret studie udført med 12 raske frivillige personer, blev plasmaeksponering (AUC-areal under kurven) 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 antiemetisk 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 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. 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** |
|  | 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 intravenøs administration. |
|  | 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 | Galaktoré |
|  | Ikke kendt | Gynækomasti |
| **Mave-tarm-kanalen** |
|  | Almindelig | Diarré |
| **Hud- og subkutane vævslidelser** |
|  | Ikke almindelig | Hududslæt |
|  | Sjælden | Nældefeber |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
|  | Almindelig | Asteni |
| **Immunsystem** |
|  | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
|  | Ikke kendt | Anafylaktiske reaktioner (inklusive anafylaktisk shock, specielt ved intravenøs administration) |
| **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, 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 | Konfusion |
|  | Ikke kendt | Selvmordstanker |
| **Vaskulære sygdommes** |
|  | Almindelig | Hypotension (specielt efter intravenøs administration). |
|  | Ikke kendt | Shock, synkope (efter intravenøs administration), akut hypertension hos patienter med fæokromocytom (se pkt. 4.3). Forbigående forøgelse af blodtrykket. |

\* 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 lægemidlet, 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

**4.9 Overdosering**

Toksicitet

*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: Midler mod funktionelle gastrointestinale forstyrrelser, propulsives, ATC-kode: A03FA01.

Metoclopramid er et procainamidderivat. Metoclopramid virker som en dopaminreceptorblokker. Metoclopramid har en centralt virkende antiemetisk effekt og en motilitetsfremmende effekt i mavesækken, tolvfingertarmen og tyndtarmen. Metoclopramid synkroniserer antrale og duodenale kontraktioner. Hos patienter med mavesyre-reflux øger metoclopramid tonus i den kardiale lukkemuskel, øger peristaltikken i den nedre del af spiserøret og reducerer antallet af mavesyre-reflux episoder.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den orale biotilgængelighed er rapporteret til at variere mellem 32 % og 97 %. Der er store individuelle forskelle. Fordelingsvolumen for metoclopramid er cirka 3,5 l/kg. Den terminale halveringstid er 4-6 timer og kan være forlænget hos patienter med nedsat nyrefunktion. Metoclopramid udskilles primært via urinen. Cirka 85 % af dosis elimineres inden for 72 timer, hvoraf 20-30 % udskilles som uændret metoclopramid, og resten som sulfat-eller glucuronidkonjugater eller andre metabolitter. Cirka 5 % udskilles med fæces via galden.

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyrestudier viser ingen yderlig sikkerhedsrisiko for mennesker. Dette er baseret på data fra studier af sikkerhedsfarmakologi, og data på toksicitet, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktionstoksicitet efter gentagne doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Majsstivelse

Pregelatineret stivelse

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460 (i))

Kolloid, vandfri silica

Stearinsyre

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol

Titandioxid (E171)

Talcum (E533b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar PVDC/PVC/Aluminium blisterpakning, placeret i en ydre karton

Pakningsstørrelser: 20, 50, 60 og 100 filmovertrukne tabletter.

HDPE-beholder med skruelåg og foring

Pakningsstørrelser: 35, 45, 105 og 112 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70213

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-