

 26. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metoclopramide "Noridem", injektionsvæske, opløsning**

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

34065

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metoclopramide "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 5,27 mg metoclopramidhydrochloridmonohydrat svarende til 5 mg metoclopramidhydrochlorid, vandfri.

En ampul med 2 ml indeholder 10,54 mg metoclopramidhydrochloridmonohydrat svarende til 10 mg metoclopramidhydrochlorid, vandfri.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 3,35 mg eller 0,1455 mmol natrium.

Hver ampul med 2 ml indeholder 6,7 mg eller 0,291 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs injektionsvæske, opløsning.

pH: 3,0‑5,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Metoclopramide "Noridem" er indiceret hos voksne til:

* Forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning (PONV).
* Symptomatisk behandling af kvalme og opkastning, herunder kvalme og opkastning induceret af akut migræne.
* Forebyggelse af stråleterapiinduceret kvalme og opkastning (RINV).

Pædiatrisk population

Metoclopramide "Noridem" er indiceret hos børn og unge (i alderen 1‑18 år) til:

* Forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV) som 2. valg.
* Behandling af manifest postoperativ kvalme og opkastning (PONV) som 2. valg.

**4.2 Dosering og administration**

Opløsningen kan administreres intravenøst eller intramuskulært

Intravenøse doser skal administreres som en langsom bolus (over mindst 3 minutter).

Alle indikationer (voksne patienter)

Til forebyggelse af PONV anbefales en enkeltdosis på 10 mg.

Symptomatisk behandling af kvalme og opkastning, herunder kvalme og opkastning induceret af akut migræne, samt forebyggelse af stråleterapiinduceret kvalme og opkastning (RINV): Den anbefalede enkeltdosis er 10 mg, der kan administreres op til tre gange dagligt.

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

Varigheden af den injicerbare behandling skal være så kort som mulig, og overgang til oral eller rektal administration skal ske så hurtigt som muligt.

Alle indikationer (pædiatriske patienter i alderen 1‑18 år)

Den anbefalede dosis er 0,1 til 0,15 mg/kg legemsvægt, administreret op til tre gange dagligt intravenøst. Den maksimale dosis over 24 timer er 0,5 mg/kg legemsvægt.

*Doseringstabel*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Alder | Legemsvægt | Dosis | Hyppighed |
| 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 |
| 9‑15 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 for behandling af manifest postoperativ kvalme og opkastning (PONV) er 48 timer.

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

Administrationshyppighed

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

Særlige populationer

Ældre

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

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).

Andre lægemiddelformer kan være mere hensigtsmæssige hos denne population.

Pædiatrisk population

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

Anvendelsesmåde og administrationsvej

Opløsningen kan administreres intravenøst eller intramuskulært

Intravenøse doser skal administreres som en langsom bolus (over mindst 3 minutter).

Hver ampul (2 ml) indeholder 10 mg metoclopramid (vandfri).

På grund af den potentielle risiko for alvorlige kardiovaskulære reaktioner, herunder hjertestop, må injektionsopløsningerne kun anvendes, når der er adgang til passende genoplivningsudstyr (se pkt. 4.8).

**4.3 Kontraindikationer**

Dette lægemiddel MÅ IKKE ANVENDES i følgende tilfælde:

* 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 formodet fæokromocytom på grund af risikoen for alvorlige episoder med hypertension.
* Anamnese med neuroleptisk eller metoclopramid-induceret tardiv dyskinesi.
* Epilepsi (øget krisehyppighed og intensitet).
* Parkinsons sygdom.
* Kombination med levodopa eller dopaminerge agonister (se pkt. 4.5).
* Kendt fortilfælde af methæmoglobinæmi med metoclopramid eller NADH-cytokrom-b5-mangel.
* Anvendelse hos børn under 1 år på grund af øget risiko for ekstrapyramidale forstyrrelser (se pkt. 4.4).

Dette lægemiddel MÅ IKKE ANVENDES i kombination med alkohol (se pkt. 4.5 "Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion").

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

Dosis må ikke forøges ud over den anbefalede dosis.

*Neurologiske sygdomme*

Der kan forekomme ekstrapyramidale forstyrrelser, især hos børn og unge og/eller ved brug af høje doser. Disse reaktioner optræder sædvanligvis i starten af behandlingen og kan forekomme efter en enkelt administration. Behandlingen med metoclopramid skal seponeres øjeblikkeligt i tilfælde af ekstrapyramidale symptomer. Disse virkninger er generelt fuldt reversible efter behandlingsophør, men kan kræve symptomatisk behandling (benzodiazepiner til børn og/eller antikolinerge lægemidler til behandling af parkinsonisme hos voksne).

Tidsintervallet på mindst 6 timer, der er angivet i pkt. 4.2, skal overholdes mellem hver administration af metoclopramid, også i tilfælde af opkastning og afvisning af dosis, for at undgå overdosering.

Langvarig behandling med metoclopramid kan forårsage tardiv dyskinesi, som kan være irreversibel, særligt hos ældre. Behandlingen må ikke vare længere end 3 måneder på grund af risikoen for tardiv dyskinesi (se pkt. 4.8). Behandlingen skal seponeres, hvis der opstår kliniske tegn på tardiv dyskinesi.

Der er rapporteret om malignt neuroleptikasyndrom med metoclopramid i kombination med neuroleptika og med metoclopramid som monoterapi (se pkt. 4.8). Behandlingen med metoclopramid skal øjeblikket seponeres, hvis der opstår kliniske tegn på malignt neuroleptikasyndrom, og der skal indledes hensigtsmæssig behandling.

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

Endvidere kan symptomerne ved Parkinsons sygdom blive forværret af metoclopramid.

*Methæmoglobinæmi*

Der er rapporteret om methæmoglobinæmi, som kan være relateret til NADH-cytokrom-b5-reduktasemangel. I sådanne tilfælde skal behandlingen med metoclopramid øjeblikkeligt og permanent seponeres, og der skal indledes hensigtsmæssige tiltag (f.eks. behandling med methylenblåt).

*Hjertesygdomme*

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

Der skal udvises særlig forsigtighed ved administration af metoclopramid, især ved intravenøs administration, hos ældre, patienter med hjerteledningsforstyrrelser (herunder QT-forlængelse), patienter med ukorrigeret elektrolytubalance, bradykardi og hos patienter, der tager andre lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet.

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

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

Det anbefales at reducere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Forsigtighedsregler

Intravenøse injektioner skal foretages langsomt, over mindst 3 minutter.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

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**

Kontraindiceret kombination

Levodopa eller dopaminerge agonister og metoclopramid har en gensidig antagonistisk virkning (se pkt. 4.3).

Kombination, der skal undgås

Alkohol forstærker metoclopramids sedative virkning.

Kombination, der bør tages i betragtning

På grund af metoclopramids prokinetiske virkning kan absorptionen af visse lægemidler blive ændret.

*Antikolinergika og morfinderivater*

Antikolinergika og morfinderivater kan have en gensidig antagonistisk virkning med metoclopramid på motiliteten i fordøjelseskanalen.

*CNS-supprimerende midler (morfinderivater, anxiolytika, sedative H1-antihistaminer, sederende antidepressiva, barbiturater, clonidin og beslægtede).*

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

*Neuroleptika*

Metoclopramid kan have en additiv virkning sammen med andre neuroleptika ved 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. Der kræves omhyggelig overvågning af digoxinkoncentrationen i plasma

*Ciclosporin*

Metoclopramid øger biotilgængeligheden af ciclosporin (Cmax med 46 % og eksponering med 22 %). Der kræves omhyggelig overvågning af ciclosporinkoncentrationen i plasma. Den kliniske konsekvens er ikke klarlagt.

*Mivacurium og suxamethonium*

Metoclopramid-injektion kan forlænge varigheden af neuromuskulær blokering (via hæmning af plasma-kolinesterase).

*Potente CYP2D6‑hæmmere*

Metoclopramids eksponeringsniveau øges ved samtidig administration af potente CYP2D6‑hæmmere såsom fluoxetin og paroxetin. Selvom den kliniske signifikans er uklar, skal patienterne overvåges for bivirkninger.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1 000 eksponeringer) indikerer ingen tegn på misdannelser eller føtotoksicitet. Metoclopramid kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt. På grund af metoclopramids farmakologiske egenskaber (som andre neuroleptika) kan ekstrapyramidalt syndrom hos nyfødte ikke udelukkes, hvis metoclopramid administreres sidst i graviditeten. Metoclopramid bør undgås i slutningen af graviditeten. Såfremt metoclopramid anvendes, skal det ske under neonatal overvågning.

Amning

Metoclopramid udskilles i modermælk i små mængder. Bivirkninger hos det ammede barn kan ikke udelukkes. Derfor bør amning ophøre under behandling med metoclopramid. 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 dermed interferere med evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger anført efter systemorganklasse. Hyppigheder defineres i henhold til 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).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorgan-klasse | Hyppighed | Bivirkninger |
| Blod og lymfesystem |
|  | Ikke kendt | Methæmoglobinæmi, som kan være relateret til NADH-cytokrom-b5-reduktasemangel, særligt hos nyfødte (se pkt. 4.4).Sulfhæmoglobinæmi, særligt ved samtidig administration af svovl-frigivende lægemidler i høje doser. |
| Hjerte |
|  | Ikke almindelig | Bradykardi, særligt ved intravenøs administration. |
|  | Ikke kendt | Hjertestop, der indtræffer kort efter injektionsbrug, og som kan være en følge af bradykardi (se pkt. 4.4), atrioventrikulært blok, sinusarrest, særligt ved intravenøs administration, forlænget QT på eletrokardiogram, Torsade de pointes.Blodtryksstigning hos patienter med eller uden fæokromocytom (se pkt. 4.3). |
| Det endokrine system\* |
|  | Ikke almindelig | Amenoré, hyperprolaktinæmi |
|  | Sjælden | Galaktoré |
|  | Ikke kendt | Gynækomasti |
| Mave-tarm-kanalen |
|  | Almindelig | Diarré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |
|  | Almindelig | Asteni |
| Immunsystemet |
|  | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
|  | Ikke kendt | Anafylaktiske reaktioner (inklusive anafylaktisk chok), særligt ved intravenøs administration. |
| Nervesystemet |
|  | Meget almindelig | Somnolens |
|  | Almindelig | Ekstrapyramidale forstyrrelser (særligt hos børn og unge og/eller når den anbefalede dosis overskrides, selv efter indtagelse af en enkelt dosis af lægemidlet) (se pkt. 4.4), parkinsonisme, akatisi |
|  | Ikke almindelig | Dystoni (herunder synsforstyrrelse og okulogyr krise), dyskinesi, nedsat bevidsthedsniveau. |
|  | Sjælden | Konvultion, særligt hos epilepsipatienter. |
|  | Ikke kendt | Tardiv dyskinesi, som kan være persistent, under eller efter langvarig behandling, særligt hos ældre patienter (se pkt. 4.4), malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.4). |
| Psykiske forstyrrelser |
|  | Almindelig | Depression med lette eller svære symptomer, herunder selvmordstanker |
|  | Ikke almindelig | Hallucinationer |
|  | Sjælden | Konfusionstilstand |
|  | Ikke kendt | Selvmordstanker |
| Vaskulære sygdomme |
|  | Almindelig | Hypotension, særligt ved intravenøs administration |
|  | Ikke kendt | Shock, synkope efter injektionsbrug, forbigående blodtryksstigning |

\* Endokrine lidelser under langvarig behandling relateret til hyperprolaktinæmi (amenoré, galaktoré, gynækomasti).

Følgende reaktioner, som undertiden er forbundet, forekommer hyppigere, når der anvendes høje doser:

* Ekstrapyramidale symptomer: akut dystoni og dyskinesi, parkinsonistisk syndrom, akatisi, selv efter administration af en enkelt dosis af lægemidlet, særligt hos børn og unge (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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

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

Behandling

Ekstrapyramidale symptomer, relateret eller ikke relateret til overdosering, behandles kun symptomatisk (benzodiazepiner til børn og/eller antikolinerge lægemidler til behandling af parkinsonisme hos voksne).

Der skal indledes symptomatisk behandling og løbende overvågning af de kardiovaskulære og respiratoriske funktioner i henhold til den kliniske status.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: [Lægemidler til funktionelle gastrointestinale lidelser](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A03&showdescription=no), propulsiva, ATC-kode: A03FA01.

Metoclopramid er en neuroleptisk dopaminantagonist. Det forhindrer opkastning ved at blokere dopaminreceptorer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Metoclopramid fordeles i vid udstrækning i vævet. Fordelingsvolumenet er mellem 2,2 og 3,4 l/kg. Metoclopramid binder sig kun i begrænset omfang til plasmaproteiner. Metoclopramid krydser placentabarrieren og udskilles i modermælk.

Biotransformation

Metoclopramid har en lav metaboliseringsgrad.

Elimination

Elimineres primært i urinen, i fri form eller som sulfatkonjugater. Eliminationshalveringstiden er 5 til 6 timer. Denne øges i tilfælde af nedsat nyre- eller leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Metoclopramids clearance reduceres med op til 70 % hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion, mens plasmahalveringstiden øges (ca. 10 timer ved kreatininclearance på 10‑50 ml/minut og 15 timer ved en kreatininclearance på < 10 ml/minut).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med levercirrhose er der observeret akkumulering af metoclopramid, hvilket er forbundet med en 50 % reduktion i plasmaclearance.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Disse data viser ikke, at der er behov for yderligere forsigtighedsregler for anvendelse end dem, der er beskrevet ovenfor.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid *(til justering af pH)*

Saltsyre *(til justering af pH)*

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

Efter første åbning

Anvendes inden for 2 måneder, hvis ampullerne opbevares uden posen.

Efter blanding/fortynding
Kemisk og fysisk stabilitet under brug af blandinger med natriumchlorid 0,9 %, dextrose 5 %, Ringer-laktat og 4 % dextrose i 0,18 % natriumchlorid er stabile i 48 timer ved 15‑25 oC under kunstigt lys og i 48 timer ved 5 (±3) oC, ved en koncentration på Metoclopramide "Noridem"0,1 mg/ml.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med samme, medmindre metoden til åbning udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis opløsningen ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ampullerne opbevares i posen og den ydre karton for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevaringsforhold efter åbning og/eller blanding/rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Polypropylenampul indeholdende 2 ml opløsning, pakket i kartonæske.

Ampullerne er pakket ind i en beskyttende pose med 5 stk. i hver.

Pakningsstørrelser: 5, 10 (2×5), 20 (4×5), 50 (10×5) eller 60 (12×5) ampuller.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

Kompatabilitet

Metoclopramide "Noridem" kan tilsættes/fortyndes i 0,9 % natriumchloridopløsning, 5 % dextrose, Ringer-laktatopløsning og 4 % dextrose i 0,18 % natriumchlorid med en slutkoncentration af Metoclopramide "Noridem" på 0,1 mg/ml.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Limited

Evagorou & Markariou

Mitsi Building 3, Office 115

10 65 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71959

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. november 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-