****

9. november 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metoclopramide "Orion", filmovertrukne tabletter**

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

29415

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metoclopramide "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 10 mg metoclopramidhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7 mm og delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Metoclopramide "Orion" er indiceret til voksne til

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

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

- 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 "Orion" er indiceret til børn (i alderen 1-18 år) til

* forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV) som andenvalgsbehandling.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Alle indikationer (voksne patienter)

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 | Legemsvægt | Dosis | Frekvens |
| 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.

**Administration**

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

Særlige populationer

*Ældre patienter*

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

*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).

**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

- 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 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), og metoclopramid 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 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).

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

Kontraindiceret kombination

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

Kombination, der skal undgås

Alkohol forstærker den sedative virkning af metoclopramid.

Kombination, 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.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Data fra anvendelse af metoclopramid hos et stort antal gravide kvinder (mere end 1.000 eksponeringer) indikerer ingen misdannelser eller føtotoksicitet. Metoclopramid kan anvendes under graviditeten, hvis det er nødvendigt klinisk. 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 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller 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** |
| **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 væv** | | | |
|  | | Ikke almindelig | Eksantem. |
|  | | Sjælden | Urticaria. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | | | |
|  | | Almindelig | Asteni. |
| **Immunsystemet** | | | |
|  | | Ikke almindelig | Overfølsomhed. |
|  | | Ikke kendt | Anafylaktiske reaktioner (inkl. 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 sygdomme** | | | |
|  | Almindelig | | Hypotension, specielt efter  intravenøs administration. |
|  | Sjælden | | Hypertension\*’ |
|  | Ikke kendt | | Shock, synkope (efter injektion). |

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

\*\* Hyppigheden af hypertension hos patienter med fæokromocytom er ikke kendt (se pkt 4.3).

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**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Metoclopramid er et procainomidderivat. Metoclopramid er en dopaminreceptorblokker. Metoclopramid har en centralt virkende antiemetisk virkning og en motilitetsforstærkende virkning i mavesækken, duodenum og tyndtarmen. Metoclopramid synkroniserer de antrale og duodenale kontraktioner. Hos patienter med gastroøsofageal refluks forstærker metoclopramid tonus i sfinkterfunktionen og øger peristaltikken i den nedre del af øsofagus og reducerer antallet af reflukshændelser.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Biotilgængeligheden efter oral administration er rapporteret som værende fra 32-97 %. Der er store individuelle forskelle. Fordelingsvolumen for metoclopramid er omkring 3,5 l/kg.

Den terminale halveringstid er 4 til 6 timer og kan være forlænget hos patienter med nedsat nyrefunktion. Metoproclamid udskilles primært i urinen. Ca. 85 % af dosis elimineres i løbet af 72 timer. 20-30 % er uomdannet metoclopramid, og resten er sulfat- eller glucoronidkonjugater eller andre metabolitter. Ca. 5 % udskilles i fæces via galden.

Nedsat nyrefunktion

Metoclopramids clearance er reduceret med op til 70 % hos patienter med svær nyreinsufficiens og plasmahalveringstiden 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 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen non-kliniske data med relevans for sikkerhedsvurderingen ud over de data, der er indeholdt i de andre afsnit i dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Majsstivelse

Stivelse, prægelatiniseret

Cellulose, mikrokrystallinsk

Silica, kolloid vandfri

Stearinsyre

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol

Titandioxid (E171)

Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC/aluminiumsblister med transparent PVDC coating.

Pakningsstørrelser: 20, 30, 40, 50, 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

54628

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. september 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. november 2020