1. LEGEMIDLETS NAVN

Metoclopramide Accord 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder
Metoklopramidhydroklorid tilsvarende 10 mg vannfritt metoklopramidhydroklorid

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hver tablett inneholder 101,24 mg laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett
Hvite til off-white, runde, bikonvekse tabletter med "BD" trykt på én side og en delestrek på den andre.

Tabletten kan deles inn i like halvdeler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksen populasjon
Metoklopramid er indisert hos voksne for:
- Forebygging av forsinket kjemoterapiindusert kvalme og brekninger (CINV)
- Forebygging av stråleterapiindusert kvalme og brekninger (RINV).
- Symptomatisk behandling av kvalme og brekninger, inkludert akutt migreneindusert kvalme og brekninger. Metoklopramid kan brukes i kombinasjon med perorale analgetika for å forbedre absorpsjonen av analgetika ved akutt migrene.

Pediatrisk populasjon
Metokloramid er indisert hos barn (i alderen 1–18 år) for:
- Forebygging av forsinket kjemoterapiindusert kvalme og brekninger (CINV) som en andrelinjebehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksen populasjon

Anbefalt enkeltdose er 10 mg opptil tre ganger daglig.

Maksimal anbefalt døgndose er 30 mg eller 0,5mg/kg kroppsvekt.
Maksimal anbefalt behandlingsvarighet er 5 dager.

Forebygging av forsinket kjemoterapiindusert kvalme og brekninger (CINV) (pediatriske pasienter i alderen 1–18 år)

Anbefalt dose er 0,1 til 0,15 mg/kg kroppsvekt opptil tre ganger daglig ved peroral administrering. Maksimal døgndose er 0,5 mg/kg kroppsvekt.

Doseringstabell

Alder	Kroppsvekt	Dose	Hyppighet
1–3 år	10–14 kg	1 mg	Opptil 3 ganger daglig
3–5 år	15–19 kg	2 mg	Opptil 3 ganger daglig
5–9 år	20–29 kg	2,5 mg	Opptil 3 ganger daglig
9–18 år	30–60 kg	5 mg	Opptil 3 ganger daglig
15–18 år	Over 60 kg	10 mg	Opptil 3 ganger daglig

Maksimal behandlingsvarighet er 5 dager for forebygging av forsinket kjemoterapiindusert kvalme og brekninger (CINV).

Tabletter er ikke egnet for bruk hos barn under 30 kg.
Andre legemiddelformer/-styrker kan være mer egnet for administrering til denne populasjonen.

Spesielle populasjoner
Eldre
Hos eldre pasienter bør en dosereduksjon overveies basert på nyre- og leverfunksjon og generell helsetilstand.

Nedsatt nyrefunksjon:
Hos pasienter med nyresykdom i sluttstadiet (kreatininclearance ≤ 15 ml/min.), skal døgndosen reduseres med 75 %.
Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15–60 ml/min.), skal dosen reduseres med 50 % (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon:
Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, skal dosen reduseres med 50 % (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
Metoklopramid er kontraindisert hos barn under 1 år (se avsnitt 4.3).

Administrasjonsmåte:
Et minimumsintervall på 6 timer mellom to administreringer skal respekteres, selv ved tilfeller av oppkast eller avvisning av dosen (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Gastrointestinale blødninger, mekanisk obstruksjon eller gastrointestinal perforasjon der stimulering av gastrointestinal motilitet utgjør en risiko.
- Anamnese med nevroleptisk- eller metoklopramidindusert tardive dyskinesier.
- Epilepsi (økt frekvens og styrke av anfall)
- Parkinsons sykdom
- Bekreftet eller mistenkt feokromocytom grunnet risikoen for alvorlige hypterensive episoder.
- Kombinasjon med levodopa eller dopaminerge agonister (se pkt. 4.5)

- Kjent anamnese med methemoglobinemi ved bruk av metoklopramid, eller NADH-cytokrom-b5-mangel.
- Bruk hos barn under 1 år grunnet økt risiko for ekstrapyramidale forstyrrelser (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielle advarsler

Nevrologiske sykdommer
Ekstrapyramidale forstyrrelser kan forekomme, spesielt hos barn og unge voksne og/eller ved høye doser. Disse bivirkningene forekommer normalt ved starten av behandlingen, og kan forekomme etter en enkel administrasjon. Metoklopramid skal seponeres umiddelbart hvis det oppstår ekstrapyramidale symptomer. Disse bivirkningene er som regel helt reversible etter seponering av behandlingen, men kan kreve en symptomatisk behandling (benzodiazepiner hos barn og/eller antikolinerge legemidler mot Parkinsons sykdom hos voksne).

Tidsintervallet på minst 6 timer angitt i pkt. 4.2 må respekteres mellom hver administrasjon av metoklopramid, selv ved brekninger og avvisning av dosen, for å unngå overdosering.

Langvarig behandling med metoklopramid kan forårsake potensielt irreversible tardive dyskinesier, spesielt hos eldre. Behandling skal ikke overskride 3 måneder på grunn av risikoen for tardive dyskinesier (se pkt. 4.8). Behandlingen må seponeres hvis det oppstår kliniske tegn på tardive dyskinesier.

Malignt nevroleptikasyndrom er rapportert med metoklopramid i kombinasjon med Nevroleptika, samt med metoklopramid som monoterapi (se pkt. 4.8). Metoklopramid skal seponeres umiddelbart hvis det oppstår symptomer på malignt nevroleptikasyndrom, og egnet behandling skal initieres.

Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter med underliggende nevrologiske sykdommer og hos pasienter som behandles med andre sentraltvirkende legemidler (se pkt. 4.3).

Symptomer på Parkinsons sykdom kan også forverres av metoklopramid.

Methemoglobinemi
Det har blitt rapportert methemoglobinemi som kan være forbundet med NADH-cytokrom b5-reduktasemangel. I slike tilfeller skal metoklopramid seponeres umiddelbart, og permanent, og egnede tiltak skal initieres (for eksempel behandling med metylenblått).

Hjertesykdommer
Det foreligger rapporter om alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, inkludert tilfeller med sirkulasjonskollaps, alvorlig bradykardi, hjertestans og QT-forlengelse etter administrasjon av metoklopramid via injeksjon, spesielt intravenøst (se pkt. 4.8).

Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrasjon av metoklopramid, spesielt intravenøst til den eldre populasjonen, til pasienter med hjerteledningsforstyrrelser (inkludert QT-forlengelse), pasienter med ukorrigert elektrolyttforstyrrelse, bradykardi og de som tar andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet.
Intravenøse doser skal administreres som en langsom bolusdose (over minst 3 minutter) for å redusere risikoen for bivirkninger (f.eks. hypotensjon, akatisi).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon
Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, er en dosereduksjon anbefalt (se pkt. 4.2).

Advarsel om hjelpestoff

Metoclopramide Accord inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindisert kombinasjon
Levodopa eller dopaminerge agonister og metoklopramid har en gjensidig antagonistisk effekt (se pkt. 4.3).

Kombinasjon som bør unngås
Alkohol potenserer den sedative effekten av metoklopramid.

Kombinasjon som bør tas i betraktning
Absorpsjonen til enkelte legemidler kan bli modifisert som følge av den prokinetiske effekten av metoklopramid.

Antikolinergika og morfinderivativer
Antikolinergika og morfinderivativer kan begge ha en gjensidig antagonisme med metoklopramid på motiliteten i fordøyelseskanalen.

CNS-depressiva (morfinderivativer, anksiolytika, sedative H1-antihistaminer, sedative antidepressiva, barbiturater, klonidin og relaterte legemidler)
Sedative effekter av CNS-depressiva og metoklopramid forsterkes.

Nevroleptika
Metoklopramid kan ha en tilleggseffekt med andre nevroleptika på forekomsten av ekstrapyramidale forstyrrelser.

Serotonerge legemidler
Samtidig bruk av metoklopramid og serotonerge legemidler, som for eksempel SSRI, kan øke risikoen for serotonergt syndrom.

Digoksin
Metoklopramid kan redusere biotilgjengeligheten av digoksin. Digoksinkonsentrasjonen i plasma må overvåkes nøye.

Ciklosporin
Metoklopramid øker biotilgjengeligheten av ciklosporin (C_{max} med 46 % og eksponering med 22 %). Ciklosporinkonsentrasjonen i plasma må overvåkes nøye. Den kliniske betydningen er ukjent.

Mivakurium og suksametonium
Injeksjon med metoklopramid kan forlenge varigheten av nevromuskulær blokade (ved hemming av plasmakolinesterase).

Sterke CYP2D6-hemmere
Nivåene av metoklopramideksponering økes ved samtidig administrasjon med sterke CYP2D6-hemmere, for eksempel fluoksetin og paroksetin. Selv om den kliniske signifikansen er usikker, skal pasienter overvåkes for bivirkninger.

Rifampicin
I en publisert studie med 12 friske, frivillige testpersoner reduserte administrering av rifampicin 600 mg i 6 dager plasmaeksponeringen (AUC) for metoklopramid og maksimum konsentrasjon (C-max) med henholdsvis 68 % og 35.

Selv om den kliniske betydningen er uviss, bør pasienter overvåkes for eventuell manglende antiemetisk effekt når metoklopramid kombineres med rifampicin eller andre potente induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
En stor mengde data på gravide kvinner (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føtotoksisitet. Metoklopramid kan brukes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig. Grunnet farmakologiske egenskaper (som andre nevroleptika, kan ikke ekstrapyramidalt syndrom utelukkes ved administrasjon av metoklopramid ved slutten av graviditeten. Metoklopramid skal unngås i slutten av graviditeten. Hvis metoklopramid brukes, skal neonatal overvåkning utføres.

Amming
Metoklopramid utskilles i små mengder i morsmelk hos mennesker. Bivirkninger hos det diende barnet kan ikke utelukkes. Metoklopramid er derfor ikke anbefalt under amming. Seponering av metoklopramid hos ammende kvinner bør vurderes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Metoklopramid kan forårsake søvnighet, svimmelhet, dyskinesi og dystoni, som kan påvirke synet samt påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger
Bivirkninger oppført etter organklassesystem. Frekvenser er angitt ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkninger**
Forstyrrelser i immunsystemet		
	Mindre vanlige	Overfølsomhet
	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon (inkludert anafylaktisk sjokk, spesielt med intravenøse formuleringer)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
	Ikke kjent	Methemoglobinemi, som kan være forbundet med NADH-cytokrom b5-reduktasemangel, spesielt hos nyfødte (se pkt. 4.4) Sulfhemoglobinemi, primært med samtidig administrasjon av høye doser av svovelfrisettende legemidler.
Hjertesykdommer		
	Mindre vanlige	Bradykardi, spesielt ved intravenøse formuleringer
	Ikke kjent	Hjertestans som oppstår raskt etter injeksjon, og som kan forekomme etter bradykardi (se pkt. 4.4); atrioventrikulær blokk, sinusstans, spesielt med intravenøs formulering; forlenget QT-intervall på elektrokardiogram; torsade de pointes;
Endokrine sykdommer*		
	Mindre vanlige	Amenoré, hyperprolaktinemi
	Sjeldne	Galaktoré
	Ikke kjent	Gynekomasti
Gastrointestinale sykdommer		

	Vanlige	Diaré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
	Vanlige	Asteni
Nevrologiske sykdommer		
	Svært vanlige	Somnolens
	Vanlige	Ekstrapyramidale forstyrrelser[$] (spesielt hos barn og unge voksne og/eller når den anbefalte dosen overskrides, selv etter administrering av en enkeltdose av legemidlet (se pkt. 4.4), parkinsonisme,akatisi
	Mindre vanlige	Dystoni (inkludert synsforstyrrelser og okulogyrisk krise), dyskinesi, nedsatt bevissthet
	Sjeldne	Krampeanfall, spesielt hos epilepsipasienter
	Ikke kjent	Tardive dyskinesier, som kan være vedvarende, under eller etter langvarig behandling, spesielt hos eldre pasienter (se pkt. 4.4), malignt nevroleptikasyndrom (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser		
	Vanlige	Depresjon
	Mindre vanlige	Hallusinasjon
	Sjeldne	Forvirring
	Ikke kjent	Selvmordstanker
Karsykdommer		
	Vanlige	Hypotensjon, spesielt med intravenøs formulering
	Ikke kjent	Sjokk, synkope (besvimelse) etter injeksjon Akutt hypertensjon hos pasienter med feokromocytom (se pkt. 4.3), forbigående økning av blodtrykk

* Endokrine sykdommer under langvarig behandling forbundet med hyperprolaktinemi (amenoré, galaktoré, gynekomasti).

[$] Pasienter med redusert CYP2D6-metabolisering kan ha økt risiko for ekstrapyramidale forstyrrelser (se pkt. 5.2).

Følgende bivirkninger, av og til relaterte, forekommer oftere ved høye doser:
- Ekstrapyramidale symptomer: akutt dystoni og dyskinesi, parkinsonisme, akatisi, selv etter administrasjon av en enkeltdose av legemidlet, spesielt hos barn og unge voksne (se pkt. 4.4).
- Søvnighet, nedsatt nivå av bevissthet, forvirring, hallusinasjon.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer
Ekstrapyramidale forstyrrelser, søvnighet, nedsatt bevissthet, forvirring, hallusinasjon og kardiorespiratorisk stans kan forekomme.

Administrasjon

Ved ekstrapyramidale symptomer, uansett om de er forbundet med overdosering eller ikke, er behandlingen kun symptomatisk (benzodiazepiner hos barn og/eller antikolinerge legemidler mot Parkinsons sykdom hos voksne).

Symptomatisk behandling og kontinuerlig overvåkning av de kardiovaskulære og respiratoriske funksjonene skal utføres i samsvar med klinisk status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: motilitetsregulerende midler. ATC-kode: A03FA01

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Metoklopramid er et substituert benzamid. Det brukes blant annet på grunn av dets antiemetiske egenskaper. Den antiemetiske effekten er resultatet av to virkningsmekanismer som involverer sentralnervesystemet:

- antagonisme av de dopaminerge D2-reseptorene i kjemoreseptortriggersonen og i brekningssenteret av medulla, som påvirkes ved apomorfininduserte brekninger.
- antagonisme av de serotonerge 5HT3-reseptorene og agonisteffekt på 5HT4-reseptorene, som påvirkes ved kjemoterapiinduserte brekninger.

I tillegg til den sentrale virkningen, har metoklopramid en stimulerende effekt på gastrointestinal motilitet via en perifer virkningsmekanisme. Det forekommer en antidopaminerg effekt og økt effekt av acetylkolin. Dette forårsaker akselerert tømming av magesekken og økt trykk fra nedre øsofagussfinkter. Metoklopramid har ingen effekt på sekresjon fra magesekken.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter peroral administrasjon er den relative biotilgjengeligheten sammenlignet med intravenøs administrasjon 60 til 100 %. Toppkonsentrasjoner i plasma oppnås innen 0,5 til 2 timer. Distribusjonsvolumet er 2–3 l/kg; 13–22 % bindes til plasmaproteiner. Metoklopramid elimineres primært i urin, både i uendret form og i sulfat- eller glukuronidkonjugatform. Hovedmetabolitten er et N-4-svovelkonjugat.

Elimineringshalveringstiden i plasma er 5 til 6 timer, uavhengig av administrasjonsvei.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon
Clearance av metoklopramid reduseres med opptil 70 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, mens elimineringshalveringstiden i plasma økes (omtrent 10 timer for en kreatininclearance på 10–50 ml/minutt og 15 timer for en kreatininclearance på < 10 ml/minutt).

Nedsatt leverfunksjon
Hos pasienter med cirrhose i leveren, er akkumulering av metoklopramid observert, forbundet med en 50 % reduksjon av clearance i plasma.

Langsomme CYP2D6-metabolisører
Eliminering av metoklopramid kan være forsinket hos pasienter som er langsomme CYP2D6-metabolisører (sammenlignet med pasienter som er intermediære, ekstensive eller ultraraske CYP2D6-metabolisører), noe som muligens øker risikoen for ekstrapyramidale forstyrrelser forårsaket av metoklopramid (se pkt. 4.8).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen abnormiteter er påvist i dyrestudier som indikerer en sikkerhetsrisiko hos mennesker. Dette er basert på data fra farmakologiske studier angående sikkerhet, og data om toksisitet etter gjentatt administrasjon, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tabletten inneholder følgende hjelpestoffer:
Laktosemonohydrat
Pregelatinisert stivelse
Maisstivelse
Vannfri kolloidal silika
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ingen opplysninger.

6.3 Holdbarhet

Holdbarheten er 2 år i PVC/PVdC/aluminiumsblister.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Metoclopramide Accord er pakket inn i PVC/PVdC/aluminiumsblister. Esken inneholder 20, 24, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100, 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10937

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

08.03.2016 / 31.12.2015

10. OPPDATERINGSDATO

18.09.2026