

Metoclopramide Orion

M R F

Orion Pharma

Filmdragerad tablett 10 mg

(Vita eller nästan vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med en diameter på 7 mm och brytskåra på båda sidorna.)

Motilitetsstimulerande medel.

Aktiv substans:

Metoklopramid

ATC-kod:

A03FA01

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2020-10-20.

Indikationer

Vuxen population

Metoclopramide Orion är indicerat till vuxna för:

- Förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar inducerat av cytostatikabehandling.
- Förebyggande av illamående och kräkningar inducerat av strålbehandling
- Symptomatisk behandling av illamående och kräkningar inklusive illamående och kräkningar inducerat av akut migrän. Metoklopramid kan användas i kombination med orala analgetika, för att förbättra absorptionen av analgetika vid akut migrän.

Pediatrisk population

Metoclopramide Orion är indicerat till barn (i åldern 1-18 år) för:

- Förebyggande av cytostatikainducerat fördröjt illamående och kräkningar som andra linjens behandlingsalternativ.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt "*Innehåll*".
- Gastrointestinal blödning, mekanisk obstruktion eller gastrointestinal perforation där stimulering av gastrointestinal motilitet utgör en risk
- Bekräftad eller misstänkt feokromocytom, på grund av risken för svåra hypertoniepisoder
- Tidigare tardiv dyskinesi orsakad av neuroleptika eller metoklopramid
- Epilepsi (ökad anfallsfrekvens och intensitet)
- Parkinsons sjukdom
- Kombination med levodopa eller dopaminagonister (se avsnitt "*Interaktioner*")
- Tidigare känd methemoglobinemi orsakad av metoklopramid eller NADH cytokrom-b5 brist
- Användning hos barn yngre än ett år, på grund av ökad risk för extrapyramidala störningar (se avsnitt "*Varningar och försiktighet*")

Dosering

Dosering

Samtliga indikationer (vuxna patienter)

Den rekommenderade engångsdosen är 10 mg, vilken kan upprepas upp till tre gånger dagligen.

Den högsta rekommenderade dagliga dosen är 30 mg eller 0,5 mg/kg kroppsvikt.

Den maximala rekommenderade behandlingstiden är 5 dagar.

Förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar inducerat av cytostatikabehandling (för patienter i åldrarna 1-18 år)

Den rekommenderade engångsdosen är 0,1 till 0,15 mg/kg kroppsvikt, vilken kan upprepas upp till tre gånger dagligen via oral administrering. Den maximala dosen under 24 timmar är 0,5 mg/kg kroppsvikt.

Doseringstabell

Ålder	Kroppsvikt	Dos	Frekvens
1-3 år	10-14 kg	1 mg	Upp till 3 gånger dagligen
3-5 år	15-19 kg	2 mg	Upp till 3 gånger dagligen
5-9 år	20-29 kg	2,5 mg	Upp till 3 gånger dagligen
9-18 år	30-60 kg	5 mg	Upp till 3 gånger dagligen
15-18 år	Över 60 kg	10 mg	Upp till 3 gånger dagligen

Den maximala behandlingstiden är 5 dagar för förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar inducerat av cytostatikabehandling.

Tabletter är inte lämpliga för användning hos barn som väger mindre än 30 kg. Andra beredningsformer/styrkor kan vara mer lämpliga för administrering till denna population.

Administreringssätt:

Ett minsta intervall om 6 timmar mellan två administreringar ska respekteras, även om dosen inte får behållas, t ex vid kräkning eller diarré, (se avsnitt "*Varningar och försiktighet*").

Särskilda patientgrupper

Äldre

Hos äldre patienter ska en dosreduktion övervägas baserat på njur- och leverfunktionen samt efter bedömning av patientens allmäntillstånd.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance ≤ 15 ml/min) bör den dagliga dosen reduceras med 75 %. Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) bör dosen reduceras med 50 % (se avsnitt "*Farmakokinetik*").

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska dosen reduceras med 50 % (se avsnitt "*Farmakokinetik*").

Pediatrisk population

Metoklopramid är kontraindicerat för barn som är yngre än ett år (se avsnitt "*Kontraindikationer*").

Varningar och försiktighet

Neurologiska sjukdomar

Extrapyramidala störningar kan förekomma särskilt hos barn och ungdomar och/eller när höga doser används. Dessa reaktioner inträffar vanligtvis i början av behandlingen och kan förekomma efter en enda administrering. Metoklopramid ska sättas ut omedelbart vid extrapyramidala symptom. Dessa effekter är i allmänhet helt reversibla efter utsättande av behandling men kan kräva en symptomatisk behandling (bensodiazepiner till barn och/eller antikolinerga läkemedel mot Parkinsons sjukdom till vuxna).

För att undvika överdosering ska tidsintervallet som anges i avsnitt "*Dosering*" om 6 timmar mellan varje metoklopramidadministrering respekteras, även om dosen inte får behållas, (t ex vid kräkning eller diarré).

Långvarig behandling med metoklopramid kan orsaka tardiv dyskinesi, vilken potentiellt kan vara irreversibel, särskilt hos äldre. Behandlingen bör inte överstiga 3 månader p.g.a. risken för tardiv dyskinesi (se avsnitt "*Biverkningar*"). Behandlingen måste sättas ut om kliniska tecken på tardiv dyskinesi uppträder.

Malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats med metoklopramid i kombination med neuroleptika samt med metoklopramid som monoterapi (se avsnitt "*Biverkningar*"). Metoklopramid ska sättas ut omedelbart vid symptom på malignt neuroleptikasyndrom och lämplig behandling initieras.

Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med underliggande neurologiska tillstånd och för patienter som behandlas med andra centralt verkande läkemedel (se avsnitt "*Kontraindikationer*").

Symptomen vid Parkinsons sjukdom kan också förvärras av metoklopramid.

Methemoglobinemi

Methemoglobinemi som kan vara relaterat till NADH cytokrom b5-reduktasbrist har rapporterats. Om det inträffar ska metoklopramid omedelbart och permanent sättas ut och lämpliga åtgärder initieras (såsom behandling med metylenblått).

Hjärtproblem

Det har förekommit rapporter om allvarliga kardiovaskulära biverkningar inklusive fall av cirkulationskollaps, svår bradykardi, hjärtstillestånd och QT-förlängning efter administrering av metoklopramid genom injektion, särskilt vid intravenös administrering (se avsnitt "*Biverkningar*").

Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av metoklopramid, särskild vid intravenös administrering till den äldre populationen, till patienter med kardiella överledningsrubbningar (inklusive QT-förlängning), till patienter med okorrigerad elektrolytrubbning, bradykardi och till de patienter som tar andra läkemedel som förlänger QT-intervallet.

Intravenösa doser ska administreras som en långsam bolusinjektion (under minst 3 minuter) för att minska risken för biverkningar (t ex hypotension, akatisi).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med gravt nedsatt leverfunktion, rekommenderas en dosreduktion (se avsnitt "*Dosering*").

Interaktioner

Kontraindicerad kombination

Levodopa eller dopaminerga agonister och metoklopramid har en ömsesidig antagonistisk effekt (se avsnitt "*Kontraindikationer*").

Kombination som bör undvikas

Alkohol förstärker den sedativa effekten av metoklopramid.

Kombination som ska beaktas

På grund av den prokinetiska effekten av metoklopramid kan absorptionen av vissa läkemedel påverkas.

Antikolinergika och morfinderivat

Antikolinergika och morfinderivat kan båda ha en ömsesidig antagonistisk effekt med metoklopramid på mag-tarmkanalens motilitet.

CNS-dämpande läkemedel (morfinderivat, anxiolytika, sedativa H1 antihistaminer, sedativa antidepressiva, barbiturater, klonidin och relaterade substanser)

Tillsammans med metoklopramid förstärks den sedativa effekten av CNS-dämpande medel.

Neuroleptika

Metoklopramid kan ha en additiv effekt till andra neuroleptika med avseende på extrapyramidala störningar.

Serotonerga läkemedel

Användningen av metoklopramid med serotonerga läkemedel som SSRI kan öka risken för serotonergt syndrom.

Digoxin

Metoklopramid kan minska biotillgängligheten av digoxin. Noggrann uppföljning av plasmakoncentrationen för digoxin är nödvändig.

Ciklosporin

Metoklopramid ökar biotillgängligheten av ciklosporin ($C_{\max}$ med 46 % och exponeringen med 22 %).

Noggrann övervakning av plasmakoncentrationen för ciklosporin är nödvändig. Den kliniska konsekvensen är osäker.

Mivakurium och suxameton

Metoklopramidinjektion kan förlänga den neuromuskulära blockaden (genom hämning av plasmakolinesteras)

Starka CYP2D6 hämmare

Metoklopramids exponeringsnivåer ökar vid samtidig administrering med starka CYP2D6-hämmare såsom fluoextin och paroxetin. Även om den kliniska signifikansen är oklar, bör patienter övervakas avseende biverkningar.

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1000 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på fostertoxicitet. Metoklopramid kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt. På grund av metoklopramids farmakologiska egenskaper (som andra neuroleptika) kan inte extrapyramidala syndrom hos nyfödda uteslutas vid administrering av metoklopramid i slutet av graviditeten. Metoklopramid bör undvikas i slutet av graviditeten. Om metoklopramid används bör neonatal uppföljning göras.

Amning

Metoklopramid utsöndras i bröstmjolk i låga nivåer. Biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Metoklopramid rekommenderas därför inte under amning. Utsättning av metoklopramid hos ammande kvinnor bör övervägas.

Trafik

Metoklopramid kan orsak dåsighet, yrsel, dyskinesi och dystoni som kan påverka synen och även påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Biverkningar klassificerade efter organsystem. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet		
	Ingen känd frekvens	Methemoglobinemi, vilket kan vara relaterad till NADH cytokrom b5 reduktasbrist, särskilt hos nyfödda (se avsnitt <i>Varningar och försiktighet</i>). Sulfhemoglobinemi, främst med samtidig administrering av höga doser svavelfrisättande läkemedel
Hjärtat		
	Mindre vanliga	Bradykardi, särskilt vid intravenös administrering
	Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd, som inträffar strax efter injektion, och kan vara en följd av en bradykardi (se avsnitt <i>Varningar och försiktighet</i>); atrioventrikulär block, sinusarrest särskilt vid intravenös administrering

		g, EKG QT-förlängning, Torsade de Pointes
Endokrina systemet*		
	Mindre vanliga	Amenorré, hyperprolaktinemi
	Sällsynta	Galaktorré
	Ingen känd frekvens	Gynekomasti
Magtarmkanalen		
	Vanliga	Diarré
Hud och subkutan vävnad		
	Mindre vanliga	Exantem
	Sällsynta	Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Vanliga	Asteni
Immunsystemet		
	Mindre vanliga	Hypersensitivitet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion (inklusive anafylaktisk chock särskilt vid intra venös administrering)
Centrala och perifera nervsystemet		
	Mycket vanliga	Somnolens
	Vanliga	Extrapyramidala störningar (särskilt hos barn och ungdomar och/eller när den rekommenderade dosen överskrids, även efter administrering av en enda dos av läkemedlet) (se avsnitt <i>Varningar och försiktighet</i>), parkinsonism, akatisi
	Mindre vanliga	Dystoni (inklusive synstörningar och okulogyr kris), dyskinesi, sänkt medvetandegrad
	Sällsynta	Kramper speciellt hos patienter med epilepsi
	Ingen känd frekvens	Tardiv dyskinesi som kan vara ihållande under eller efter långvarig behandling, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt <i>Varningar och försiktighet</i>), malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt <i>Varningar och försiktighet</i>)
Psykiska störningar		
	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Hallucination
	Sällsynta	Förvirringstillstånd
	Ingen känd frekvens	Självmodstankar
Blodkärl		

	Vanliga	Hypotension, speciellt vid intravenös administrering
	Sällsynta	Hypertoni**
	Ingen känd frekvens	Chock, synkope efter injektion

* Endokrina störningar under förlängd behandling i association till hyperprolaktinemi (amenorré, galaktorré, gynekomasti)

** Frekvensen av hypotoni hos patienter med feokromocytom är inte känd (se avsnitt *Kontraindikationer*).

Följande reaktioner, ibland associerade, förekommer oftare när höga doser används:

- Extrapyramidala symptom: akut dystoni och dyskinesi, parkinsonism, akatisi, även efter administrering av en enda dos av läkemedlet, särskilt hos barn och ungdomar (se avsnitt *Varningar och försiktighet*)
- Dåsighet, nedsatt medvetandegrad, förvirring, hallucinationer

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

Överdoser

Symptom

Extrapyramidala störningar, dåsighet, nedsatt medvetandegrad, förvirring, hallucinationer samt hjärt- och andningsstillestånd kan inträffa.

Hantering

I händelse av extrapyramidala symptom relaterade till överdos eller inte, ges enbart symptomatisk behandling (benzodiazepiner till barn och/eller antikolinerga läkemedel mot Parkinsons sjukdom till vuxna).

Symptomatisk behandling och en kontinuerlig övervakning av kardiovaskulära och respiratoriska funktioner ska utföras med hänsyn till den kliniska bilden.

Farmakodynamik

Metoklopramid är ett prokainamidderivat. Metoklopramid är en dopamin-receptorblockerare. Metoklopramid har en centralt verkande, antiemetisk effekt och en motilitetsfrämjande effekt inom ventrikel-duodenum-tunntarmsområdet. Metoklopramid synkroniserar antrala och duodenala kontraktioner. Hos patienter med gastroesofageal reflux höjer Metoclopramide Orion tonus i kardiala sfinktern, ökar peristaltiken i nedre esofagus och minskar antalet refluxtillfällen.

Farmakokinetik

Peroral biotillgänglighet har angivits till 32-97 %. Stora individuella skillnader förekommer. Distributionsvolymen för metoklopramid är omkring 3,5 L/kg. Terminal halveringstid är 4-6 timmar, som emellertid kan vara förlängd vid nedsatt njurfunktion. Utsöndringen sker i urinen. Cirka 85 % av dosen elimineras inom 72 timmar, 20-30 % som oförändrad metoklopramid och återstoden som sulfat- eller glukuronidkonjugat, eller som andra metaboliter. Omkring 5 % utsöndras i faeces via gallan.

Nedsatt njurfunktion

Clearance av metoklopramid reduceras med upp till 70 % hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, medan halveringstid i plasma ökas (cirka 10 timmar för kreatininclearance 10-50 ml/minut och 15 timmar för kreatininclearance < 10 ml/minut)

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros har ackumulering av metoklopramid observerats i samband med en 50 % minskning av plasmaclearance.

Prekliniska uppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 tablett innehåller metoklopramidhydroklorid 10 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt nedan.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

majsstärkelse
pregelatiniserad stärkelse
mikrokristallin cellulosa
vattenfri kolloidal kiseldioxid
stearinsyra

Tabletthölje

hypromellos
makrogol
titandioxid (E171)
talk

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för metoklopramid är framtagen av företaget Sanofi AB för Migpriv, Primperan®

Miljörisk: Användning av metoklopramid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Metoklopramid är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Metoklopramid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.015 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 99.177 kg (total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata)

EC₅₀ 72 h (growth rate) = 35,6 mg/L = 35 600 µg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 1,35 mg/L = 1350 µg/L

Guideline: OECD 201

(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna)

Acute toxicity

EC₅₀ 48 h (immobilisation) = 84,3 mg/L = 84 300 µg/L

Guideline: OECD 202

(Ref III)

Fish (zebrafish embryos (Danio rerio))

Acute toxicity

LC₅₀ 96 h (mortality) > 100 mg/L = 100 000 µg/L

Guideline: OECD 236

(Ref IV)

Other ecotoxicity data

PNEC = 35.6 µg/L

e.g. PNEC (µg/L) = lowest EC₅₀/1000, where 1000 is the assessment factor used.

EC₅₀ for *Pseudokirchneriella subcapitata* has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

$$35\,600\text{ }\mu\text{g/L}/1000 = 35.6\text{ }\mu\text{g/L}$$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.015\text{ }\mu\text{g/L}/35.6\text{ }\mu\text{g/L} = 0.00042$$

$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ which justifies the phrase:

Use of metoclopramid has been considered to result in insignificant environmental risk.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability

0 % in 28 days

Guideline: OECD 301F

(Ref V)

Justification of chosen degradation phrase:

Metoclopramid is potentially persistent.

Bioaccumulation

Partition coefficient

$\log P = 2.667$ (experimentally derived, method unknown, pH unknown)

(Ref VI)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log P < 4$, metoclopramide has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

The excretion takes place in the urine. About 85 % of the dose is eliminated within 72 hours, 20-30 % as unchanged metoclopramide and the remainder as sulphate or glucuronide conjugate, or as other metabolites. About 5% is excreted in the faeces via the bile.

(Ref VII)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
<https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety->
- II. Sanofi, Internal Report: Metoclopramide Hydrochloride Monohydrate: Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an Algal Growth Inhibition Test. Report # 117731210. 2017
- III. Sanofi, Internal Report: Metoclopramide Hydrochloride Monohydrate: Acute Toxicity to *Daphnia magna* in a Static 48-hour Immobilisation Test. Report # 117731220. 2017
- IV. Sanofi, Internal Report: Metoclopramide Hydrochloride Monohydrate: Acute Toxicity to Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos in a 96-hour Static Test. Report # 117731238. 2017
- V. Sanofi, Internal Report: Metoclopramide hydrochloride: Ready Biodegradability in a Manometric Respirometry. Report # 117731163. 2017
- VI. Metoclopramide, retrieved from DrugBank webpage 2021-04-22, find here
- VII. SmPC of Priperan, retrieved from SE MPA webpage 2021-04-22, find here

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 10 mg Vita eller nästan vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med en diameter på 7 mm och brytskåra på båda sidorna.

40 tablett(er) blister, 79:39, F

100 tablett(er) blister, 94:49, F