

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Metoclopramide Orifarm 10 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder metoklopramidhydrokloridmonohydrat tilsvarende 10 mg vannfritt metoklopramidhydroklorid.

### Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 101,24 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite til offwhite, runde, bikonvekse udrasjerte tabletter med en diameter på 7,00 mm, preget med 'BD' på den ene siden og delestrek på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### *Voksen populasjon*

Metoclopramide Orifarm er indisert til voksne for

- forebygging av forsinket kvalme og oppkast etter cellegiftbehandling (chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)
- forebygging av kvalme og oppkast etter strålebehandling (radiotherapy induced nausea and vomiting, RINV)
- symptomatisk behandling av kvalme og oppkast, herunder kvalme og oppkast etter akutt migrene

Metoklopramid kan brukes i kombinasjon med orale analgetika for å forbedre opptaket av analgetika ved akutt migrene.

#### *Pediatrik populasjon*

Metoclopramide Orifarm er indisert til barn (i alderen 1–18 år) for

- forebygging av forsinket kvalme og oppkast etter cellegiftbehandling (CINV) som andrelinjealternativ.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

### *Alle indikasjoner (voksne pasienter)*

Den anbefalte enkeltdosen er 10 mg opptil tre ganger per dag.

Maksimalt anbefalt dose per dag er 30 mg eller 0,5 mg/kg kroppsvekt.

Behandlingens lengste anbefalte varighet er 5 dager.

### *Forebygging av forsinket kvalme og oppkast etter cellegiftbehandling (CINV) (pediatriske pasienter i alderen 1–18 år)*

Den anbefalte dosen er 0,1–0,15 mg/kg kroppsvekt opptil 3 ganger per dag. Dosen tas oralt.

Maksimal dose i løpet av 24 timer er 0,5 mg/kg kroppsvekt.

### Doseringstabell

<b>Alder</b>	<b>Kroppsvekt</b>	<b>Dose</b>	<b>Hyppighet</b>
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

Behandlingens lengste varighet er 5 dager for forebygging av forsinket kvalme og oppkast etter cellegiftbehandling (CINV).

Tablettene egner seg ikke til bruk hos barn som mindre enn 30 kg.

Andre legemiddelformer eller -styrker kan egne seg bedre for denne populasjonen.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Hos eldre pasienter bør en dosereduksjon vurderes på grunnlag av nyre- og leverfunksjon og svekket allmennhelse.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med nyresykdom i sluttstadiet (kreatininclearance  $\leq 15$  ml/min) bør den daglige dosen reduseres med 75 %.

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15–60 ml/min) bør dosen reduseres med 50 % (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør dosen reduseres med 50 % (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

Metoklopramid er kontraindisert hos barn under 1 år (se pkt. 4.3).

### Administrasjonsmåte

Det skal gå minst 6 timer mellom to administrasjoner, også dersom dosen kastes opp eller avvises (se pkt. 4.4).

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- gastrointestinal blødning, mekanisk obstruksjon eller gastrointestinal perforering der stimulering av gastrointestinal motilitet utgjør en risiko
- bekreftet eller mistenkt feokromocytom på grunn av fare for tilfeller av alvorlig hypertensjon
- tidligere nevroleptisk eller metoklopramidindusert tardiv dyskinesi
- epilepsi (hyppigere og kraftigere anfall)
- Parkinsons sykdom
- kombinasjon med levodopa eller dopaminerge agonister (se pkt. 4.5)
- tidligere methemoglobinemi med metoklopramid eller NADH-cytokrom-b5-mangel
- bruk hos barn under 1 år på grunn av økt risiko for ekstrapyramidale forstyrrelser (se pkt. 4.4)

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### *Nevrologiske forstyrrelser*

Ekstrapyramidale forstyrrelser kan forekomme særlig hos barn og ungdom og/eller ved bruk av høye doser. Disse reaksjonene forekommer vanligvis i begynnelsen av behandlingen og kan forekomme etter en enkelt administrasjon. Metoklopramid bør seponeres umiddelbart ved ekstrapyramidale symptomer. Disse effektene er generelt helt reversible etter seponert behandling, men kan kreve en symptomatisk behandling (benzodiazepiner hos barn og/eller antikolinergika mot Parkinsons sykdom hos voksne).

Tidsintervallet på minst 6 timer angitt i pkt. 4.2 bør overholdes mellom hver administrasjon av metoklopramid, også dersom dosen kastes opp og avvises, slik at overdosering unngås.

Langtidsbehandling med metoklopramid kan forårsake forsinket dyskinesi som er potensielt irreversibelt, særlig hos eldre. Behandlingen bør ikke vare lenger enn 3 måneder på grunn av faren for forsinket dyskinesi (se pkt. 4.8). Behandlingen må seponeres dersom det forekommer kliniske tegn på forsinket dyskinesi.

Nevroleptisk malignt syndrom har blitt rapportert med metoklopramid i kombinasjon med nevroleptika og med metoklopramidmonoterapi (se pkt. 4.8). Metoklopramid bør seponeres umiddelbart ved symptomer på nevroleptisk malignt syndrom, og egnet behandling bør startes.

Det bør vises særlig aktsomhet hos pasienter med underliggende nevrologiske tilstander og hos pasienter som behandles med andre sentralvirkende legemidler (se pkt. 4.3).

Symptomer på Parkinsons sykdom kan også bli forsterket av metoklopramid.

#### *Methemoglobinemi*

Methemoglobinemi som kan være knyttet til NADH-cytokrom-b5-reduktasemangel, har blitt rapportert. I slike tilfeller bør metoklopramid seponeres umiddelbart og permanent, og det bør iverksettes egnede tiltak (f.eks. behandling med metylenblå).

#### *Hjertesykdommer*

Det har blitt rapportert alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, herunder tilfeller av sirkulasjonskollaps, alvorlig bradykardi, hjertestans og QT-forlengelse etter administrasjon av metoklopramid ved injeksjon, særlig intravenøst (se pkt. 4.8).

Det bør vises særlig aktsomhet ved administrasjon av metoklopramid, særlig intravenøst til eldre, pasienter med forstyrrelser i hjertets ledningssystem (herunder QT-forlengelse), pasienter med ukorrigert elektrolyttubalanse, bradykardi og pasienter som tar andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet.

Intravenøse doser bør administreres som langsom bolus (minst i løpet av 3 minutter) for å begrense faren for bivirkninger (f.eks. hypotensjon, akatysi).

#### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales det å redusere dosen (se pkt. 4.2).

Metoclopramide Orifarm tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer i form av laktosemalabsorpsjon, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Kontraindisert kombinasjon

Levodopa eller dopaminerge agonister og metoklopramid har en gjensidig antagonisme (se pkt. 4.3).

### Kombinasjon som må unngås

Alkohol forsterker den sedative effekten av metoklopramid.

### Kombinasjon som må tas i betraktning

På grunn av den prokinetiske effekten av metoklopramid kan opptak av visse legemidler bli modifisert.

#### *Antikolinergika og morfinderivater*

Både antikolinergika og morfinderivater kan ha en gjensidig antagonisme med metoklopramid på motiliteten i fordøyelseskanalen.

#### *Sentralvirkende sedativa (morfinderivater, anksiolytika, sedative H1-antihistaminer, sedative antidepressiva, barbiturater, klonidin og lignende)*

Sedative effekter av sentralvirkende sedativa og metoklopramid forsterkes.

#### *Nevroleptika*

Metoklopramid kan ha en forsterkende effekt sammen med andre nevroleptika på forekomsten av ekstrapyramidale forstyrrelser.

#### *Serotonergika*

Bruken av metoklopramid med serotonergika som f. eks SSRI-er kan øke faren for serotonin syndrom.

#### *Digoksin*

Metoklopramid kan redusere biotilgjengeligheten av digoksin. Nøyte måling av digoksinkonsentrasjonen i plasma er nødvendig.

#### *Ciklosporin*

Metoklopramid øker biotilgjengeligheten av ciklosporin ( $C_{max}$  med 46 % og eksponering med 22 %). Nøyte måling av ciklosporinkonsentrasjonen i plasma er nødvendig. Den kliniske konsekvensen er uviss.

#### *Mivacurium og suksametonium*

Metoklopramidinjeksjon kan forlenge varigheten av nevrologisk blokkering (ved hemming av kolinesterase i plasma).

#### *Sterke CYP2D6-hemmere*

Metoklopramid eksponeringsnivåene økes ved samtidig administrasjon sammen med sterke CYP2D6-hemmere som f. eks fluoksetin og paroksetin. Selv om den kliniske signifikansen er uviss, bør pasienter holdes under oppsyn med tanke på bivirkninger.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### *Graviditet*

En stor mengde data fra gravide kvinner (resultater fra mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke potensiale for misdannelser eller fostertoksisitet. Metoklopramid kan benyttes under graviditet dersom det er klinisk nødvendig. På grunn av farmakologiske egenskaper (i likhet med andre nevroleptika) kan ikke ekstrapyramidalt syndrom hos nyfødte utelukkes ved administrasjon av metoklopramid i slutten av graviditeten. Metoklopramid bør unngås i slutten av graviditeten. Dersom metoklopramid brukes, bør det foretas neonatal overvåkning.

#### *Amming*

Metoklopramid skilles ut i morsmelk ved et lavt nivå. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Metoklopramid anbefales derfor ikke under amming. Det bør vurderes å avslutte bruk av metoklopramid hos ammende kvinner.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Metoklopramid kan forårsake døsighet, svimmelhet, dyskinesi og dystonier som kan påvirke synet og evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger angitt etter organklassesystem. Hyppigheten er definert på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Hyppighet	Bivirkninger
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>		
	Ikke kjent	Methemoglobinemi som kan være knyttet til NADH cytokrom-b5 reduktasemangel, særlig hos nyfødte (se pkt. 4.4)

		Sulfhemoglobinemi, hovedsakelig ved samtidig administrasjon av høye doser av svovelfrisettende legemidler
<b>Hjertesykdommer</b>		
	Mindre vanlige	Bradykardi, særlig ved intravenøs administrasjon
	Ikke kjent	Hjertestans som forekommer kort tid etter injeksjon, og som forekommer etter bradykardi (se pkt. 4.4), atrioventrikulær blokk, sinusstans, særlig ved intravenøs administrasjon, QT-forlengelse på elektrokardiogram; Torsade de Pointes
<b>Endokrine sykdommer*</b>		
	Mindre vanlige	Amenoré, hyperprolaktinemi,
	Sjeldne	Galaktoré
	Ikke kjent	Gynekomasti
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		
	Vanlige	Diaré
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>		
	Vanlige	Asteni
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>		
	Mindre vanlige	Overfølsomhet
	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon (herunder anafylaktisk sjokk, særlig ved intravenøs administrasjon)
<b>Nevrologiske sykdommer</b>		
	Svært vanlig	Somnolens
	Vanlige	Ekstrapyramidale forstyrrelser (særlig hos barn og ungdom og/eller ved overskridelse av den anbefalte dosen, også etter administrasjon av en enkelt dose av legemidlet) (se pkt. 4.4), parkinsonisme, akatisi
	Mindre vanlige	Dystoni (inkludert synsforstyrrelser og okulogrykris), dyskinesi, nedsatt bevissthetsnivå
	Sjeldne	Krampe, særlig hos epileptikere
	Ikke kjent	Tardiv dyskinesi som kan være vedvarende under eller etter lengre tids behandling, særlig hos eldre pasienter (se pkt. 4.4), nevrologisk malignt syndrom (se pkt. 4.4)
<b>Psykiatriske lidelser</b>		
	Vanlige	Depresjon
	Mindre vanlige	Hallusinasjon
	Sjeldne	Forvirrethet
<b>Karsykdommer</b>		
	Vanlige	Hypotensjon, særlig ved intravenøs administrasjon
	Ikke kjent	Sjokk, synkope etter injeksjon, akutt hypertensjon

		hos pasienter med feokromocytom (se pkt. 4.3). Forbigående blodtrykksøkning.
--	--	---

\* Endokrine forstyrrelser under lengre tids behandling i tilknytning til hyperprolaktinemi (amenoré, galaktoré, gynekomasti).

Følgende reaksjoner, som av og til er tilknyttet, forekommer hyppigere ved bruk av høye doser:

- ekstrapyramidale symptomer: akutt dystoni og dyskinesi, Parkinsons syndrom, akatisi, også etter administrasjon av en enkelt dose av legemidlet, særlig hos barn og ungdom (se pkt. 4.4)
- døsighet, nedsatt bevissthetsnivå, forvirrethet, 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 som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

### *Symptomer*

Ekstrapyramidale forstyrrelser, døsighet, nedsatt bevissthetsnivå, forvirrethet, hallusinasjon og hjertestans kan forekomme.

### *Behandling*

Ved ekstrapyramidale symptomer forbundet eller ikke med overdosering er behandlingen kun symptomatisk (benzodiazepiner hos barn og/eller antikolinergika mot Parkinsons sykdom hos voksne). En symptomatisk behandling og fortløpende overvåkning av hjerte-, kar- og åndedrettsfunksjonen bør gjennomføres i henhold til klinisk status.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

**Farmakoterapeutisk gruppe:** Motilitetsregulerende middel.

ATC-kode: A03F A01.

Metoklopramid er et prokainamidderivat. Metoklopramid er en dopaminreseptorblokker.

Metoklopramid har en sentralvirkende antiemetisk effekt og en motilitetsforbedrende effekt i mage-, duodenum- og tynntarmsområdet. Metoklopramid synkroniserer antrum og duodenal sammentrekninger.

Hos pasienter med syreplager øker metoklopramid den kardiaale sfinkterens tonus, øker peristaltikken i nedre del av spiserøret og begrenser sure oppstøt.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Oral biotilgjengelighet har blitt rapportert til 32–97 %. Det er store individuelle forskjeller.

Fordelingsvolumet for metoklopramid er ca. 3,5 l/kg.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Metoklopramidclearance reduseres med opptil 70 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, mens halveringstiden ved eliminering i plasma økes (ca. 10 timer for en kreatininclearance på 10–50 ml/minutt og 15 timer for en kreatininclearance < 10 ml/minutt).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med levercirrhose er det observert akkumulering av metoklopramid i tilknytning til en 50 % reduksjon i plasmaclearance.

Metoklopramid utskilles i urinen. Ca. 85 % av dosen elimineres innen 72 timer, 20–30 % som uendret metoklopramid og resten som sulfat- eller glukuronidkonjugater eller andre metabolitter. Ca. 5 % utsondres i avføringen via gallen.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Dyreforsøk har ikke vist indikasjoner på sikkerhetsrisiko hos mennesker. Dette er basert på data fra farmakologiske sikkerhetsstudier og data vedrørende toksisitet etter gjentatt administrasjon, genotoksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Laktosemonohydrat  
Stivelse, pregelatinisert (Stivelse 1500)  
Maisstivelse  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Gjennomtrykkspakninger av PVC/PVdC/aluminium: 20, 30, 40, 50, 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.



## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark  
info@orifarm.com

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

13 – 9478

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 09.04.2014

Dato for siste fornyelse: 14.06.2018

## **10. OPPDATERINGSDATO**

03.02.2020