

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metoclopramide Accord 10 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab metoklopramiidvesinikkloriidi, mis vastab 10 mg veevaba metoklopramiidile.

INN. *Metoclopramidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 101,24 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge kuni kahvatuvalge, ümmargune, kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on märgistus "BD" ja teisel küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Täiskasvanud

- keemiaravist põhjustatud hilise iivelduse ja oksendamise ärahoidmine.
- kiiritusravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ärahoidmine.
- iivelduse ja oksendamise sümptomaatiline ravi, sh ägedast migreenist tingitud iiveldus ja oksendamine. Metoklopramiidi võib kasutada koos suukaudsete valuvaigistitega, et parandada valuvaigisti imendumist ägeda migreeni korral.

#### Lapsed (1...18-aastased)

- keemiaravist põhjustatud hilise iivelduse ja oksendamise ärahoidmine (teise valiku ravim).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

#### Täiskasvanud

Soovitatav üksikannus on 10 mg, annustamist korratakse kuni kolm korda ööpäevas. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 30 mg või 0,5 mg/kg kehakaalu kohta. Maksimaalne soovitatav ravi kestus on 5 ööpäeva.

#### Keemiaravist põhjustatud hilise iivelduse ja oksendamise ärahoidmine (lapsed vanuses 1...18 aastat)

Suukaudsel manustamisel on soovitatav annus 0,1 kuni 0,15 mg/kg kehakaalu kohta, annustamist korratakse kuni kolm korda ööpäevas. Maksimaalne annus 24 tunni jooksul on 0,5 mg/kg kehakaalu kohta.

### Annustamistabel

<b>Vanus</b>	<b>Kehakaal</b>	<b>Annus</b>	<b>Sagedus</b>
1...3 aastat	10...14 kg	1 mg	Kuni 3 korda ööpäevas
3...5 aastat	15...19 kg	2 mg	Kuni 3 korda ööpäevas
5...9 aastat	20...29 kg	2,5 mg	Kuni 3 korda ööpäevas
9...18 aastat	30...60 kg	5 mg	Kuni 3 korda ööpäevas
15...18 aastat	Üle 60kg	10 mg	Kuni 3 korda ööpäevas

Maksimaalne ravi kestus keemiaravist põhjustatud hilise iivelduse ja oksendamise ärahoidmiseks on 5 ööpäeva.

Tabletid ei sobi kasutamiseks lastele kehakaaluga alla 30 kg.

Sellele patsiendirühmale võivad paremini sobida teised ravimvormid/tugevused.

#### Manustamisviis:

Kahe manustamiskorra vaheline intervall peab olema minimaalselt 6 tundi, isegi juhul kui annuse manustamine ebaõnnestus oksendamise või keeldumise tõttu (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Eakatel tuleb kaaluda annuse vähendamist vastavalt neeru- ja maksafunktsioonile ja üldisele nõrkusele.

#### *Neerukahjustus*

Lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsientidel (kreatiini kliirens  $\leq 15$  ml/min) tuleb ööpäevast annust vähendada 75% võrra.

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 15...60 ml/min) tuleb annust vähendada 50% võrra (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada 50% võrra (vt lõik 5.2).

#### Lapsed

Metoklopramiid on vastunäidustatud alla 1-aastastele lastele (vt lõik 4.3).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
- Seedetrakti verejooks, mehhaaniline obstruktsioon või seedetrakti perforatsioon, mille korral gastrointestinaalse motiilsuse stimuleerimine võib olla ohtlik.
- Neuroleptikumide või metoklopramiidi kasutamisel tekkinud tardiivne düskineesia anamneesis.
- Epilepsia (suurendab kriiside sagedust ja intensiivsust).
- Parkinsoni tõbi.
- Kinnitatud või kahtlustatav feokromotsütoom raske hüpertensiooni episoodide riski tõttu.
- Kombinatsioon levodopaga või dopaminergiliste agonistidega (vt lõik 4.5).
- Teadaolev methemoglobineemia anamneesis, mis oli seotud metoklopramiidi kasutamisega või NADH tsütokroom-b5 puudulikkusega.
- Kasutamine alla 1-aastastel lastel suurenenud riski tõttu ekstrapüramidaalsete häirete tekkeks (vt lõik 4.4).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Erihoiatused*

#### Neuroloogilised häired

Ekstrapüramidaalsed häired võivad tekkida eeskätt lastel ja noortel täiskasvanutel ja/või suurte annuste kasutamisel. Need reaktsioonid ilmnevad tavaliselt ravi algul ja võivad tekkida pärast ravimi ühekordset manustamist. Ekstrapüramidaalsete sümptomite tekkimisel tuleb metoklopramiidi kasutamine otsekohe lõpetada. Need kõrvaltoimed on üldjuhul täielikult pöörduvad pärast ravi lõpetamist, kuid võivad vajada sümptomaatilist ravi (bensodiasepiinid lastele ja/või antikolinergilised Parkinsoni tõve vastased ravimid täiskasvanutele).

Kahe manustamiskorra vaheline intervall, mida on täpsustatud lõigus 4.2, peab olema minimaalselt 6 tundi, isegi juhul kui annuse manustamine ebaõnnestus oksendamise ja keeldumise tõttu. See on vajalik üleannustamise vältimiseks.

Pikaajaline ravi metoklopramiidiga võib põhjustada tardiivset düskineesiat, mis võib olla pöördumatu, seda eelkõige eakatel. Tardiivse düskineesia riski tõttu ei tohi ravi kesta kauem kui 3 kuud (vt lõik 4.8). Tardiivse düskineesia kliiniliste nähtude ilmnemisel tuleb ravi lõpetada.

Maliigsest neuroleptilisest sündroomist on teatatud nii metoklopramiidi kombineerimisel neuroleptikumidega, kui ka metoklopramiidi monoterapia korral (vt lõik 4.8). Maliigse neuroleptilise sündroomi sümptomite ilmnemisel tuleb metoklopramiidi kasutamine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Erilist ettevaatust tuleb rakendada patsientide puhul, kellel esineb mõni neuroloogiline haigus või kes saavad ravi teiste tsentraalselt toimivate ravimitega (vt lõik 4.3)

Metoklopramiid võib ägestada ka Parkinsoni tõve sümptomeid.

#### Methemoglobineemia

On teatatud methemoglobineemiast, mis võib olla seotud NADH tsütokroom-b5 reduktaasi puudulikkusega. Sellisel juhul tuleb metoklopramiidi kasutamine otsekohe lõplikult lõpetada ning rakendada vajalikke ravivõtteid (nt ravi metüleensinisega).

#### Südame häired

On teatatud tõsisest kardiovaskulaarsetest kõrvaltoimetest, sh vereringe kollaps, raske bradükardia, südameseiskus ja QT-intervalli pikenemine, mis tekkisid pärast metoklopramiidi süstena manustamist, eeskätt intravenoosel manustamisel (vt lõik 4.8).

Eriline ettevaatus on vajalik metoklopramiidi manustamisel (eriti intravenoosel manustamisel) eakatele, südame juhtehäirega patsientidele (sh QT-intervalli pikenemine), korrigeerimata elektrolüütide tasakaaluhäirega patsientidele, bradükardia korral ja patsientidele, kes võtavad teisi QT-intervalli pikendavaid ravimeid.

Intravenoosel manustamisel tuleb annus manustada aeglase boolussüstena (vähemalt 3 minuti jooksul), et vähendada riski kõrvaltoimete tekkeks (nt hüpotensioon, akatiisia).

#### Neeru- ja maksakahjustus

Neerukahjustusega või raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatav annuseid vähendada (vt lõik 4.2).

Metoclopramide Accord sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Vastunäidustatud kombinatsioonid*

Levodopa või dopaminergilised antagonistid ja metoklopramiid on vastastikused antagonistid (vt lõik 4.3).

#### **Kombinatsioonid, mille kasutamisest tuleb hoiduda**

Alkohol võimendab metoklopramiidi sedatiivset toimet.

### **Kombinatsioonid, mille kasutamisel tuleb olla ettevaatlik**

Metoklopramiidi prokineetiline toime muudab teatud ravimite imendumiskiirust.

#### *Antikolinergilised ained ja morfiini derivaadid*

Nii antikolinergilistel ainetel kui ka morfiini derivaatidel on metoklopramiidiga vastastikune antagonistlik toime seedetrakti motiilsusele.

#### *Kesknärvisüsteemi depressandid (morfiini derivaadid, anksioliütikumid, sedatiivsed H<sub>1</sub>-antihistamiinikumid, sedatiivsed antidepressandid, barbituraadid, klonidiin jt)*

Nii kesknärvisüsteemi depressantide kui ka metoklopramiidi sedatiivsed toimed tugevnevad.

#### *Neuroleptikumid*

Metoklopramiidil ja teistel neuroleptikumidel on aditiivne toime ekstrapüramidaalsete häirete tekkimisel.

#### *Serotonergilised ravimid*

Metoklopramiidi kasutamine koos serotonergiliste ravimitega, nagu SSRI-d, võib suurendada riski serotoniinisündroomi tekkeks.

#### *Digoksiin*

Metoklopramiid võib vähendada digoksiini biosaadavust. Nõutav on digoksiini plasmakontsentratsiooni hoolikas jälgimine.

#### *Tsüklosporiin*

Metoklopramiid suurendab tsüklosporiini biosaadavust (C<sub>max</sub> 46% võrra ja ekspositsiooni 22% võrra). Nõutav on tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni hoolikas jälgimine. Kliiniline tähendus ei ole teada.

#### *Mivakuurium ja suksametonium*

Metoklopramiidi süste võib pikendada neuromuskulaarse blokaadi kestust (plasma koliinesteraasi inhibeerimise kaudu).

#### *Tugevad CYP2D6 inhibiitorid*

Metoklopramiidi ekspositsioonitaset tõstab manustamine koos tugevate CYP2D6 inhibiitoritega, nt fluoksetiin ja paroksetiin. Ehkki kliiniline tähendus ei ole selge, tuleb patsiente jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### *Rasedus*

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 eksponeeritud juhtu) ei näita vääringute esinemist ega kahjulikku toimet lootele. Metoklopramiidi võib kasutada raseduse ajal, kui see on kliiniliselt vajalik. Farmakoloogiliste omaduste tõttu (sarnaselt teistele neuroleptikumidele) tuleb meeles pidada, et metoklopramiidi manustamisel raseduse lõppfaasis ei saa välistada vastsündinul ekstrapüramidaalset sündroomi. Metoklopramiidi kasutamist raseduse lõpus tuleb vältida. Kui metoklopramiidi on siiski kasutatud, tuleb vastsündinut jälgida.

### *Imetamine*

Metoklopramiid eritub rinnapiima vähesel määral. Kõrvaltoimeid rinnaga toidetaval imikul ei saa välistada. Seetõttu ei ole metoklopramiidi imetamise ajal soovitatav kasutada. Last rinnaga toitvate naiste puhul tuleb kaaluda metoklopramiidravi lõpetamist.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Metoklopramiid võib põhjustada uimasust, pearinglust, düskineesiat ja düstooniaid, mis võivad mõjutada nägemist ning samuti häirida autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa. Esinemissageduste defineerimisel lähtuti järgmisest konventsioonist: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		
	Teadmata	Methemoglobineemia, mis võib olla seotud NADH tsütokroom-b5 reduktaasi puudulikkusega, eeskätt vastündinutel (vt lõik 4.4) Sulfhemoglobineemia, peamiselt juhul kui samaaegselt on manustatud suurtes annustes väävlit vabastavaid ravimeid
<b>Südame häired</b>		
	Aeg-ajalt	Bradükardia, eeskätt intravenoosse ravimvormi kasutamisel
	Teadmata	Südameseiskus, mis tekib peagi pärast süsteravimi kasutamist ning millele eelneb bradükardia (vt lõik 4.4); atrioventrikulaarne blokaad; siinuseseiskus eeskätt intravenoosse ravimvormi kasutamisel; elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine; <i>torsade de pointes</i>
<b>Endokriinsüsteemi häired*</b>		
	Aeg-ajalt	Amenorröa, hüperprolaktineemia
	Harv	Galaktorröa
	Teadmata	Günekomastia
<b>Seedetrakti häired</b>		
	Sage	Kõhulahtisus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		
	Sage	Asteenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>		
	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
	Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon (sh anafülaktiline šokk, eeskätt intravenoosse ravimvormi kasutamisel)
<b>Närvisüsteemi häired</b>		
	Väga sage	Unisus
	Sage	Ekstrapüramidaalsed häired (eeskätt lastel ja noortel täiskasvanutel ja/või soovitatava annuse ületamisel, isegi pärast ravimi ühekordse annuse manustamist) (vt lõik 4.4), parkinsonism, akatiisia
	Aeg-ajalt	Düstoonia, düskineesia, teadvustaseme langus
	Harv	Krambid, eeskätt epilepsiaga patsientidel
	Teadmata	Tardiivne düskineesia, mis võib olla püsiv, pikaajalise ravi ajal või järel, eeskätt eakatel patsientidel (vt lõik 4.4), maligne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4)
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		
	Sage	Depressioon
	Aeg-ajalt	Hallutsinatsioonid
	Harv	Segasusseisund
<b>Vaskulaarsed häired</b>		
	Sage	Hüpotensioon, eeskätt intravenoosse ravimvormi kasutamisel
	Teadmata	Šokk, minestus pärast süstitava ravimvormi kasutamist, akuutne hüpotensioon feokromotsütoomiga patsientidel (vt lõik 4.3), mööduv vererõhu tõus

\* Endokriinsüsteemi häired pikaajalise ravi korral seoses hüperprolaktineemiaga (amenorröa, galaktorröa, günekomastia).

Järgnevad reaktsioonid, mis on mõnikord seotud, tekivad sagedamini suurte annuste kasutamisel:

- Ekstrapüramidaalsed sümptomid: akuutne düstoonia ja düskineesia, parkinsoni sündroom, akatiisia, isegi pärast ravimi ühekordset manustamist, eeskätt lastel ja noortel täiskasvanutel (vt lõik 4.4).
- Uimasus, teadvustaseme langus, segasus, hallutsinatsioonid.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Võivad tekkida ekstrapüramidaalsed häired, uimasus, teadvustaseme langus, segasus, hallutsinatsioonid ning südame- ja hingamisseiskus.

### Ravi

Ekstrapüramidaalsete sümptomite tekkimise korral, kas üleannustamisega seotud või mitte, on ravi ainult sümptomaatiline (bensodiasepiinid lastele ja/või antikolinergilised parkinsonismivastased ravimid täiskasvanutele).

Sõltuvalt kliinilisest seisundist rakendatakse sümptomaatilist ravi ja südame-veresoonkonna ning hingamisfunktsiooni pidevat monitoorimist.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

Farmakoterapeutiline rühm: soole motoorikat kiirendavad ained.

ATC-kood: A03FA01

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Metoklopramiid on asendatud bensamiid. Seda kasutatakse muu hulgas tema oksendamistvastaste omaduste tõttu. Antiemeetiline toime tekib kahe kesknärvisüsteemis toimuva toimemehhanismi tõttu:

- dopamiinergiliste D<sub>2</sub>-retseptorite antagonism kemoretseptorite vallandamistsoonis ja medulla oksek keskuses, millele avaldab mõju apomorfiini kasutamisest indutseeritud oksendamine;
- serotoniinergiliste 5HT<sub>3</sub>-retseptorite antagonistlik toime ja 5HT<sub>4</sub>-retseptorite agonistlik toime, millele avaldab mõju kemoterapiast indutseeritud oksendamine.

Lisaks tsentraalsele toimele avaldab metoklopramiid perifeerse toimemehhanismi kaudu stimuleerivat toimet seedetrakti liikuvusele. Sellel on antidopaminergiline toime ja atsetüülkoliini toime tugevnemine. See kiirendab mao tühjenemist ja alumisest söögitoru sfinkterist väljuva rõhu suurenemist. Metoklopramiidil puudub toime mao sekretsioonile.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Süsteemne biosaadavus pärast suukaudset manustamist võrreldes intravenoosiga on 60...100%.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 0,5...2 tunni jooksul.

Jaotusruumala on 2...3 l/kg. 13...22% seondub plasmavalkudega. Metoklopramiid eritub peamiselt uriiniga, nii muutumatul kujul kui ka glükuronid- või sulfaatkonjugaatidena. Peamine metaboliit on N-4 väävelkonjugaat.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 5...6 tundi, sõltumata manustamisviisist.

#### *Patsientide eripopulatsioonid*

##### Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel väheneb metoklopramiidi kliirens kuni 70% võrra, samal ajal pikeneb plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg (ligikaudu 10 tundi kreatiniini kliirensiga 10...15 ml/minutis ja 15 tundi kreatiniini kliirensiga < 10 ml/minutis).

##### Maksakahjustus

Maksatsirroosiga patsientidel on täheldatud metoklopramiidi kumuleerumist organismis, millega kaasneb plasma kliirensi 50%-line vähenemine.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Loomkatsetes ei ole täheldatud kõrvalekaldeid, mis viitaksid riskile inimesele. See põhineb farmakoloogiliste ohutusuuringute andmetel ning korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktioonitoksilisuse uuringute andmetel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat

Eelželatiniseeritud tärklis

Maisitärklis

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

PVC/PVdC/alumiiniumblistrid: 2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVdC/alumiiniumblistrid.

Karp sisaldab 20, 24, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100, 500 tabletti.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

904416

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.03.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.07.2017

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2019