

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primperan 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metoklopramidihydrokloridimonohydraatti, joka vastaa metoklopramidihydrokloridia 10 mg/tabletti.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, litteä tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella ja teksti ”Primperan 10” toisella puolella, halkaisija noin 7 mm, paino noin 125 mg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Primperan on tarkoitettu aikuisille:

- ehkäisemään kemoterapian aiheuttamaa viivästynyttä pahoinvointia ja oksentelua (CINV)
- ehkäisemään sädehoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua (RINV)
- pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaiseen hoitoon, kuten migreenikohtauksen aiheuttamaan pahoinvointiin ja oksenteluun. Metoklopramidia voidaan käyttää prokineettinä yhdessä suun kautta otettavien kipulääkkeiden kanssa edistämään kipulääkkeiden imeytymistä migreenikohtauksen yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Primperan on tarkoitettu lapsille (1–18-vuotiaat):

- ehkäisemään kemoterapian aiheuttamaa viivästynyttä pahoinvointia ja oksentelua (CINV) toisen linjan hoitovaihtoehtona.

4.2 Annostus ja antotapa

Kaikki käyttöaiheet (aikuiset potilaat)

Suosittelua kerta-annos on 10 mg korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa.

Suosittelua enimmäisvuorokausiannos on 30 mg tai 0,5 mg/kg.

Suosittelua hoidon enimmäiskesto on 5 vuorokautta.

Kemoterapian aiheuttaman viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV) estohoito (1–18-vuotiaat pediatriset potilaat)

Suosittelua annos on 0,1–0,15 mg/kg suun kautta korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa.

Enimmäisvuorokausiannos on 0,5 mg/kg.

Annostaulukko

Ikä	Paino	Annos	Annostiheys
1–3 vuotta	10–14 kg	1 mg	Korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa
3–5 vuotta	15–19 kg	2 mg	Korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa
5–9 vuotta	20–29 kg	2,5 mg	Korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa
9–18 vuotta	30–60 kg	5 mg	Korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa
15–18 vuotta	Yli 60 kg	10 mg	Korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa

Kemoterapian aiheuttaman viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV) estohoito saa kestää korkeintaan 5 vuorokautta.

Tabletit eivät ole sopivia käytettäväksi lapsille, jotka painavat alle 30 kg. Muut lääke muodot/vahvuudet voivat olla soveltuvampia käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Antotapa:

Annosvälin on oltava vähintään 6 tuntia, huolimatta oksentamisesta tai annoksen hylkäämisestä (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen pienentämistä pitää harkita iäkkäillä potilailla munuaisten ja maksan toiminnan sekä yleistilan heikkouden perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta:

Vuorokausiannosta on pienennettävä 75 % potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma \leq 15 ml/min).

Annosta on pienennettävä 50 % potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–60 ml/min) (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta:

Annosta on pienennettävä 50 % potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Metoklopramidin käyttö on vasta-aiheista alle 1-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Ruoansulatuskanavan verenvuoto, mekaaninen obstruktio tai perforaatio, jolloin ruoansulatuskanavan motiliteetin lisäämiseen liittyy riski
- Todettu tai epäilty feokromosytooma, koska siihen liittyy vaikeiden hypertensiojaksojen riski
- Neuroleptien tai metoklopramidin käytön yhteydessä esiintynyt tardiivi dyskinesia
- Epilepsia (kohtausten tiheys ja voimakkuus lisääntyvät)
- Parkinsonin tauti
- Samanaikainen levodopan tai dopaminergisten agonistien käyttö (ks. kohta 4.5)
- Metoklopramidin käytön yhteydessä esiintynyt methemoglobinemia tai NADH-sytokromi-b5:n puute

- Käyttö alle 1-vuotiaille lapsille, koska siihen liittyy ekstrapyramidaalioireiden suurentunut riski (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neurologiset häiriöt

Ekstrapyramidaalioireita saattaa ilmetä etenkin lapsilla ja nuorilla aikuisilla ja/tai suuria annoksia käytettäessä. Nämä oireet esiintyvät tavallisesti hoidon alussa ja voivat ilmetä kerta-annoksen jälkeen. Metoklopramidin käyttö pitää lopettaa välittömästi, jos ekstrapyramidaalioireita ilmenee. Oireet häviävät yleensä kokonaan lääkityksen loputtua, mutta oireenmukainen hoito voi olla tarpeen (bentsodiatsepiini lapsille, ja/tai antikolinerginen parkinsonismilääke aikuisille).

Kohdan 4.2 mukaista vähintään 6 tunnin annosväliä on noudatettava jokaisen metoklopramidiannoksen välillä yliannostuksen välttämiseksi, huolimatta oksentamisesta tai annoksen hylkäämisestä.

Metoklopramidin pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa etenkin iäkkäille tardiivia dyskinesiaa, joka voi olla pysyvää. Hoito ei saa kestää yli 3 kuukautta tardiivin dyskinesian riskin takia (ks. kohta 4.8). Hoito on lopetettava, jos tardiivin dyskinesian kliinisiä merkkejä ilmenee.

Malignia neuroleptioireyhtymää on raportoitu metoklopramidin ja neuroleptien yhteiskäytössä ja käytettäessä metoklopramidia yksin (ks. kohta 4.8). Metoklopramidin käyttö pitää lopettaa välittömästi, jos malignin neuroleptioireyhtymän oireita ilmenee ja aloitettava sopiva hoito.

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, joilla on neurologinen perustauti ja joita hoidetaan toisilla keskushermostoon vaikuttavilla lääkkeillä (ks. kohta 4.3).

Metoklopramidi voi myös pahentaa Parkinsonin taudin oireita.

Methemoglobinemia

Methemoglobinemiaa, joka voi liittyä NADH-sytokromi-b5-reduktaasin puutteeseen, on raportoitu. Näissä tapauksissa metoklopramidilääkitys pitää lopettaa heti pysyvästi ja sopivat toimenpiteet on aloitettava (kuten hoito metyleenisinillä).

Sydänhaitat

Etenkin laskimonsisäisesti annetun metoklopramidi-injektion jälkeen on raportoitu vakavia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia kuten verenkiertokollapsi, vaikea bradykardia, sydänpysähdys ja QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.8).

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava, kun metoklopramidia annetaan etenkin laskimonsisäisesti iäkkäille tai potilaille, joilla on sydämen johtumishäiriöitä (mukaan lukien pidentynyt QT-aika), tai joilla on korjaamaton elektrolyyttihäiriö, tai bradykardia sekä potilaille, jotka käyttävät muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä.

Laskimonsisäiset annokset pitää antaa hitaana bolusinjektiona (vähintään 3 minuuttia kestäväinä injektiona), jotta vähennetään haittavaikutusten (esim. hypotension ja akatisian) riskiä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Suosittelaa, että annosta pienennetään, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Primperan-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäyttö, joka on vasta-aiheista

Levodopan tai dopaminergisten agonistien ja metoklopramidin yhteiskäyttö estää molempien lääkkeiden vaikutuksen (ks. kohta 4.3).

Yhteiskäyttö, jota pitää välttää

Alkoholi voimistaa metoklopramidin sedatiivista vaikutusta.

Yhteiskäyttö, joka pitää ottaa huomioon

Metoklopramidin prokineettisen vaikutuksen vuoksi joidenkin lääkeaineiden imeytyminen voi muuttua.

Antikolinergiset lääkkeet ja morfiinijohdokset

Antikolinergisten lääkeaineiden ja morfiinijohdosten yhteiskäyttö metoklopramidin kanssa voi estää kummankin lääkkeen vaikutukset suolen motoriikkaan.

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet (morfiinijohdokset, anksiolyytit, sedatiiviset H₁-antihistamiinit, sedatiiviset masennuslääkkeet, barbituraatit, klonidiini ja muut samankaltaiset lääkkeet)

Keskushermostoa lamaavien lääkkeiden ja metoklopramidin sedatiiviset vaikutukset voimistuvat.

Neuroleptit

Samanaikainen käyttö neuroleptien kanssa saattaa lisätä ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten esiintymistä.

Serotonergiset lääkkeet

Metoklopramidin ja serotonergisten lääkkeiden, kuten SSRI-lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi lisätä serotoniinisyndrooman riskiä.

Digoksiini

Metoklopramidi voi vähentää digoksiinin biologista hyötyosuutta. Digoksiinin pitoisuutta plasmassa tulee seurata huolellisesti.

Siklosporiini

Metoklopramidi lisää siklosporiinin biologista hyötyosuutta (C_{\max} suurenee 46 % ja altistus 22 %). Siklosporiinin pitoisuutta plasmassa tulee seurata huolellisesti. Kliininen merkitys on epävarma.

Mivakurium ja suksametoni

Metoklopramidi-injektio voi pitkittää hermo-lihasliitoksen salpausta (estämällä plasman koliiniesteraasia).

Voimakkaat CYP2D6-estäjät

Metoklopramidin altistus lisääntyy, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaan CYP2D6-estäjän, kuten fluoksetiinin ja paroksetiinin, kanssa. Potilaita pitää seurata haittavaikutusten varalta, vaikka kliininen merkitys onkin epävarma.

Rifampisiini

Julkaistussa tutkimuksessa 12 terveelle vapaaehtoiselle annettiin 600 mg:n rifampisiiniannoksia 6 päivän ajan, mikä pienensi plasman metoklopramidialtistusta (käyrän alle jäävää pinta-alaa, AUC) 68 % ja metoklopramidin huippupitoisuutta plasmassa (C_{\max}) 35 %. Vaikka havainnon kliininen merkitys on epävarma, potilaita on tarkkailtava puutteellisen pahoinvointia ehkäisevän vaikutuksen varalta, jos metoklopramidia käytetään samanaikaisesti rifampisiinin tai jonkin muun voimakkaan induktorin (esim. karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin) kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan tai fetaaliseen toksisuuteen. Metoklopramidia voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. Jos metoklopramidia annetaan raskauden lopulla, vastasyntyneen ekstrapyramidaalioireita ei metoklopramidin farmakologisten ominaisuuksien vuoksi (kuten muidenkaan neuroleptien) voida poissulkea. Metoklopramidin käyttöä pitää välttää raskauden lopussa. Jos metoklopramidia käytetään, pitää vastasyntynyttä tarkkailla.

Imetys

Metoklopramidia erittyy vähäisiä määriä äidinmaitoon. Imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida poissulkea. Sen vuoksi metoklopramidin käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Metoklopramidin käytön keskeyttämistä imettävillä naisilla on syytä harkita.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metoklopramidi voi aiheuttaa uneliaisuutta, huimausta, dyskinesiaa ja dystoniaa, jotka voivat vaikuttaa näkökykyyn ja kykyyn ajaa ja käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä		
	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen sokki etenkin laskimonsisäisesti annettaessa)
Veri ja imukudos		
	Tuntematon	Methemoglobinemia, joka voi liittyä NADH-sytokromi-b5-reduktaasin puutokseen, etenkin vastasyntyneillä (ks. kohta 4.4). Sulfhemoglobiinin esiintyminen veressä, pääasiassa annettaessa samanaikaisesti suuria annoksia rikkiä vapauttavia lääkeaineita.
Sydän		
	Melko harvinainen	Bradykardia, etenkin laskimonsisäisesti annettaessa
	Tuntematon	Sydänpysähdys, joka ilmenee nopeasti injektoidun annoksen jälkeen, ja jota voi edeltää bradykardia (ks. kohta 4.4); eteis-kammiokatkos, sinuspysähdys etenkin laskimonsisäisesti annettaessa; QT-ajan piteneminen EKG:ssä; Torsade de Pointes.

Umpieritys*		
	Melko harvinainen	Amenorrea, hyperprolaktinemia
	Harvinainen	Galaktorrea
	Tuntematon	Gynekomastia
Ruoansulatuselimistö		
	Yleinen	Ripuli
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Yleinen	Voimattomuus
Hermosto		
	Hyvin yleinen	Uneliaisuus
	Yleinen	Ekstrapyramidaaliset häiriöt (etenkin lapsilla ja nuorilla aikuisilla ja/tai kun suositusannos on ylitetty, kerta-annoksenkin jälkeen) (ks. kohta 4.4), parkinsonismi, akatisia
	Melko harvinainen	Dystonia (mukaan lukien näköhäiriöt ja okulogyyrinen kriisi), dyskinesia, alentunut tajunnan taso
	Harvinainen	Kouristus, etenkin epilepsiapotilailla
	Tuntematon	Tardiivi dyskinesia, joka voi olla jatkuvaa, pitkäaikaishoidon aikana tai sen jälkeen, etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4), maligni neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt		
	Yleinen	Depressio
	Melko harvinainen	Hallusinaatiot
	Harvinainen	Sekavuus
	Tuntematon	Itsemurha-ajatukset
Verisuonisto		
	Yleinen	Hypotensio, erityisesti laskimonsisäisesti annettaessa
	Tuntematon	Sokki, pyörtyminen injektion jälkeen Ohimenevä verenpaineen nousu Hypertensio potilailla, joilla on tai ei ole feokromosytooma (ks. kohta 4.3).

* Hyperprolaktinemiaan liittyvät endokriiniset häiriöt pitkäaikaishoidossa (amenorrea, galaktorrea, gynekomastia).

Seuraavat reaktiot ilmenevät yleensä, kun on käytetty suuria annoksia, ja ne voivat joskus esiintyä yhtä aikaa:

- Ekstrapyramidaalioireet: akuutti dystonia ja dyskinesia, parkinsonin taudin kaltaiset oireet, akatisia, lääkevalmisteen kerta-annoksenkin jälkeen, etenkin lapsilla ja nuorilla aikuisilla (ks. kohta 4.4).
- Uneliaisuus, tajunnan tason aleneminen, sekavuus, hallusinaatiot.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea,
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri,
PL 55,
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Ekstrapyramidaalioireita, uneliaisuutta, tajunnan tason laskua, sekavuutta, hallusinaatioita ja sydänhengityspysähdystä voi esiintyä.

Hoito

Ekstrapyramidaalioireiden hoito, yliannostuksessa tai ilman sitä, on ainoastaan oireenmukaista (bentsodiatsepiini lapsille, ja/tai antikolinerginen parkinsonismilääke aikuisille).

Oireenmukainen hoito sekä kardiovaskulaari- ja hengitystoiminnan jatkuva seuranta toteutetaan kliinisen tilan mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolen motiliteettia lisäävät lääkkeet
ATC-koodi: A03FA01

Metoklopramidi on ensisijaisesti dopamiini₂-reseptorin antagonistiksi, mutta suurilla annoksilla on osoitettu vaikutusta myös 5HT₃-reseptoriin. Viimeksi mainittu vaikutus on tärkeä sisplatiinin aiheuttaman pahoinvoinnin estossa. D₂-antagonismi vastaa aineen antiemeettisestä tehosta muissa tapauksissa sekä prolaktiinierityksen lisääntymisestä. Gastrointestinaalialueella metoklopramidi vaikuttaa prokineettisesti mahalaukun ja ohutsuolen sileään lihakseen ja lisää samalla ruokatorven alemman sulkijalihaksen tonusta ja vähentää näin refluksen esiintymistä.

Prokineettisen vaikutuksen tarkka mekanismi on vielä epäselvä, mutta se välittyy pääosin dopaminergisen eston ja uusimpien havaintojen perusteella myös 5HT₄-reseptorien stimulaation kautta.

5.2 Farmakokineetiikka

Metoklopramidi imeytyy oraalisen annostelun jälkeen nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan keskimäärin 1,2 tunnissa suun kautta annettuna. Nopea ensikierron metabolia

maksassa aiheuttaa suuria yksilöiden välisiä eroja biologisessa hyötyosuudessa, joka on keskimäärin 80 % annoksesta. Maksan vajaatoiminnan yhteydessä metabolia hidastuu. Plasmassa esiintyy vapaana 70 % imeytyneestä metoklopramidista.

Metoklopramidi jakautuu nopeasti kudoksiin, jakautumistilavuus on 2,2–3,4 l/kg. Metoklopramidi läpäisee sekä veri-aivoesteen että istukan helposti. Sitä erittyy myös huomattavassa määrin äidinmaitoon. Noin 20 % erittyy munuaisten kautta muuttumattomana, loppuosa erittyy sappeen ja virtsaan sulfaatiksi tai glukuronaatiksi konjugoituneena. Eliminaation puoliintumisaika oraalisen annostelun jälkeen on 5–6 tuntia. Puoliintumisaika munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä kaksinkertaistuu, jopa 14 tuntiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Metoklopramidin puhdistuma pienenee jopa 70 % potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja puoliintumisaika plasmassa pitenee (noin 10 tuntiin, kun kreatiniinipuhdistuma on 10–50 ml/min ja 15 tuntiin, kun kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilailla on havaittu metoklopramidin kertymistä, johon liittyy 50 % pienempi plasmapuhdistuma.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metoklopramidin toksisuutta ei ole kaikilta osin tutkittu nykyisten vaatimusten mukaisesti. Eläinkokeissa, joissa on tutkittu akuuttia toksisuutta, on LD₅₀ ollut laskimonsisäistä injeksiota käytettäessä 22–63 mg/kg ja oraalisesti annettuna 560–870 mg/kg. Suurten annosten ei eläinkokeissa ole havaittu aiheuttavan spesifisiä elintoksisia muutoksia, vaan havaitut muutokset ovat ilmenneet tunnettujen farmakologisten vaikutusten korostumisena.

Metoklopramidilla ei ole osoitettu olevan vaikutusta lisääntymiskykyyn koe-eläimillä.

Genotoksisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole raportoitu.

Eläinkokeissa ja klinisessä käytössä eivät sikiöiden epämuodostumat ole lisääntyneet.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
maissitärkkelys
vedetön kolloidinen piiidioksidi
magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

40 tabl. ja 100 tabl., PVC/Alumiini -lämpainopakkaus

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujä 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5816

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.7.1969
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.8.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primperan 10 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metoklopramidhydroklorid monohydrat motsvarande metoklopramidhydroklorid 10 mg/tablett.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit eller nästan vit, platt tablett med skåra på ena sidan och texten ”Primperan 10” på andra sidan, diameter c. 7 mm, vikt c. 125 mg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Primperan är indicerat till vuxna för:

- förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar inducerat av cytostatikabehandling (CINV)
- förebyggande av illamående och kräkningar inducerat av strålbehandling (RINV)
- symtomatisk behandling av illamående och kräkningar, inklusive illamående och kräkningar inducerat av akut migrän. Metoklopramid kan användas som prokinetika i kombination med orala analgetika, för att förbättra absorptionen av analgetika vid akut migrän.

Pediatrik population

Primperan är indicerat till barn (i åldern 1–18 år) för:

- förebyggande av cytostatikainducerat fördröjt illamående och kräkningar (CINV) som andra linjens behandlingsalternativ.

4.2 Dosering och administreringsätt

Samtliga indikationer (vuxna patienter)

Den rekommenderade engångsdosen är 10 mg upp till 3 gånger dagligen.

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

Den maximala rekommenderade behandlingstiden är 5 dagar.

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

Den rekommenderade dosen är 0,1 till 0,15 mg/kg, upp till 3 gånger dagligen via oral administrering.

Den maximala dosen under 24 timmar är 0,5 mg/kg.

Doseringstabell

Ålder	Vikt	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 förbyggande av fördröjt illamående och kräkningar inducerat av cytostatikabehandling (CINV).

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:

Dosintervallet ska vara minst 6 timmar, även om dosen inte får behållas eller vid kräkning (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

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

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance ≤ 15 ml/min) ska den dagliga dosen reduceras med 75 %.

Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–60 ml/min) ska dosen reduceras med 50 % (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion:

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska dosen reduceras med 50 % (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Metoklopramid är kontraindicerat för barn som är yngre än 1 år (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- 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 4.5)
- Tidigare känd methemoglobinemi orsakad av metoklopramid eller NADH-cytokrom-b5-brist
- Användning hos barn yngre än 1 år, på grund av ökad risk för extrapyramidala störningar (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Neurologiska störningar

Extrapyramidala symtom kan förekomma särskilt hos barn och unga vuxna och/eller när höga doser används. Dessa symtom inträffar vanligtvis i början av behandlingen och kan förekomma efter en enda administrering. Metoklopramid ska sättas ut omedelbart vid extrapyramidala symtom. 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 4.2 om 6 timmar mellan varje metoklopramidadministrering respekteras, även om dosen inte får behållas eller vid kräkning.

Långvarig behandling med metoklopramid kan orsaka tardiv dyskinesi, vilken potentiellt kan vara irreversibel, särskilt hos äldre. Behandlingen får inte överstiga 3 månader p.g.a. risken för tardiv dyskinesi (se avsnitt 4.8). 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 4.8). Metoklopramid ska sättas ut omedelbart vid symtom 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 4.3).

Symtomen 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 4.8).

Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av metoklopramid, särskilt vid intravenös administrering till den äldre populationen, till patienter med kardiella överledningsrubbningar (inklusive QT-förlängning), till patienter med okorrigerad elektrolytrubbning eller 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 4.2).

Primperan tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerad kombination

Levodopa eller dopaminerga agonister och metoklopramid har en ömsesidig antagonistisk effekt (se avsnitt 4.3).

Kombination som ska 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)

Den sedativa effekten av CNS dämpande medel och metoklopramid förstärks.

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.

Rifampicin

I en publicerad studie på 12 friska frivilliga administrerades 600 mg rifampicin i 6 dagar, vilket minskade exponeringen av metoklopramid i plasma (ytan under kurvan, AUC) med 68 % och den maximala koncentrationen av metoklopramid i plasma (C_{\max}) med 35 %. Även om den kliniska signifikansen av detta är osäker ska patienter övervakas avseende bristande antiemetisk effekt när metoklopramid

används i kombination med rifampicin eller med andra starka inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 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 ska undvikas i slutet av graviditeten. Om metoklopramid används ska 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 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
Immunsystemet		
	Mindre vanliga	Hypersensitivitet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion (inklusive anafylaktisk chock särskilt vid intravenös administrering)
Blodet och lymfsystemet		
	Ingen känd frekvens	Methemoglobinemi, som kan vara relaterad till NADH-cytokrom-b5-reduktasbrist, särskilt hos nyfödda (se avsnitt 4.4). 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 4.4); atrioventrikulär block, sinusarrest särskilt vid intravenös administrering, EKG QT-förlängning, torsades

		de pointes.
Endokrina systemet*		
	Mindre vanliga	Amenorré, hyperprolaktinemi
	Sällsynta	Galaktorré
	Ingen känd frekvens	Gynekomasti
Magtarmkanalen		
	Vanliga	Diarré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Vanliga	Asteni
Centrala och perifera nervsystemet		
	Mycket vanliga	Somnolens
	Vanliga	Extrapyramidala störningar (särskilt hos barn och unga vuxna och/eller när den rekommenderade dosen överskrids, även efter administrering av en enda dos av läkemedlet) (se avsnitt 4.4), 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 4.4), malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar		
	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Hallucination
	Sällsynta	Förvirringstillstånd
	Ingen känd frekvens	Själv mordstankar
Blodkärl		
	Vanliga	Hypotension, speciellt vid intravenös administrering
	Ingen känd frekvens	Chock, synkope efter injektion Övergående ökning av blodtrycket Hypertension hos patienter med eller utan feokromocytom (se avsnitt 4.3).

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

Följande reaktioner förekommer ofta när höga doser används och de kan förekomma samtidigt:

- Extrapyramidala symtom: akut dystoni och dyskinesi, parkinsonism, akatysi, även efter administrering av en enda dos av läkemedlet, särskilt hos barn och unga vuxna (se avsnitt 4.4).
- Dåsighet, nedsatt medvetandegrad, förvirring, hallucinationer.

Rapportering av 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).

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet,

Biverkningsregistret

PB 55,

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Motilitetsstimulerande medel

ATC-kod: A03FA01

Metoklopramid är i första hand en dopamin₂-receptorblockerare, men höga doser har också bevisats påverka 5HT₃-receptorn. Den sistnämnda effekten är viktig vid förebyggande av illamående inducerat av cisplatin. I andra fall svarar D₂-antagonism för substansens antiemetiska effekt samt för den ökade prolaktinutsöndringen. Inom det gastrointestinala området har metoklopramid en prokinetisk effekt på den glatta muskulaturen i magsäcken och tunntarmen och höjer samtidigt tonus i nedre esofagussfinktern och minskar således antalet refluxtillfällen.

Den exakta mekanismen bakom den prokinetiska effekten är ännu okänd, men antagligen förmedlas den huvuddels via dopaminerg hämning och enligt nya observationer också via stimulering av 5HT₄-receptorerna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metoklopramid absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering. Den högsta plasmakoncentrationen uppnås i genomsnitt inom 1,2 timmar vid oral administrering. Den snabba förstapassagemetabolismen i levern kan orsaka stora individuella skillnader i biotillgängligheten, som är i genomsnitt 80 % av dosen. Metabolismen kan bli långsammare vid nedsatt leverfunktion. I plasma förekommer 70 % av den absorberade metoklopramiden i fri form.

Metoklopramid distribueras snabbt i vävnaderna, distributionsvolymen är 2,2–3,4 l/kg. Metoklopramid passerar lätt över blod-hjärnbarriären och placentan. Den utsöndras i rikliga mängder i bröstmjolk. Cirka 20 % utsöndras oförändrat via njurarna och återstoden som sulfat- eller glukuronidkonjugat i gallan och urinen. Halveringstiden för eliminering efter oral administrering är 5–6 timmar. Vid nedsatt njurfunktion fördubblas halveringstiden, till upp till 14 timmar.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metoklopramidens toxicitet har inte till alla delar undersökts i enlighet med dagens krav. I djurstudier om akut toxicitet har LD₅₀ varit 22–63 mg/kg vid intravenös injektion och 560–870 mg/kg vid oral administrering. I djurstudier har höga doser inte påvisats orsaka specifika organtoxiska förändringar, utan förändringarna har uppträtt som framhävda farmakologiska effekter.

Metoklopramid har ingen påvisad effekt på försöksdjurens reproduktionsförmåga.

Genotoxicitet eller karcinogenicitet har inte rapporterats.

Djurstudier och klinisk användning har inte visat ökade fostermisbildningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Majsstärkelse

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

40 tabl. och 100 tabl., PVC/aluminium - blisterförpackning

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränd 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5816

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.7.1969
Datum för den senaste förnyelsen: 14.8.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.3.2023