

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 jakourre 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)

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

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

Suosittelu hoidon enimmäiskesto on 5 vuorokautta.

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

Suosittelu 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).

Erytisryhmät

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.

Erityistä 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).

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun metoklopramidia annetaan etenkin laskimonsisäisesti iäkkäille tai potilaille, joilla on sydämen johtumishäiriötä (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 kestävästä injektiona), jotta vähennetään haittavaikutusten (esim. hypotension ja akatisian) riskiä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Suosittelana, 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, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos 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.

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
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

Immuunijärjestelmä		
	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen sokki etenkin laskimonsisäisesti annettaessa)
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, 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 Hypertensio potilailla, joilla on tai ei ole feokromosytooma (ks. kohta 4.3).
	Tuntematon	Sokki, pyörtyminen injektion jälkeen Ohimenevä verenpaineen nousu

* 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-haittatasapainon 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 sydän-hengityspysähdystä 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 lääkeaineet

ATC-koodi: A03FA01

Metoklopramidi on ensisijaisesti dopamiini₂-reseptorin antagonistisi, 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 sulkiilihaksen tonusta ja vähentää näin refluksin 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 sulfaateiksi tai glukuronaateiksi 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 kliinisessä käytössä eivät sikiöiden epämuodostumat ole lisääntyneet.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
maissitärkkelys
vedetön kolloidinen piidioksidi
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 -läpipainopakkaus

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

20.2.2017