

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Primperan 10 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller metoklopramidhydroklorid monohydrat 10,5 mg motsvarande metoklopramidhydroklorid 10 mg.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 76 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita tabletter med skåra, diameter 7 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxen population

Primperan 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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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:

Tabletterna tas vanligen före måltid.

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 4.4).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

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 5.2).

Nedsatt leverfunktion:

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

Pediatrisk population

Metoklopramid är kontraindicerat för barn som är yngre än ett 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 ett år, på grund av ökad risk för extrapyramidala störningar (se avsnitt 4.4)

4.4 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 4.2 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 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 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 4.3).

Symptomen vid Parkinsons sjukdom kan också förvärras av metoklopramid.

Methemoglobinemi

Methemoglobinemi som kan vara relaterat till NADH cytochrom 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, 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).

Ges med försiktighet vid uttalad hypertoni.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med gravt nedsatt leverfunktion, rekommenderas en dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Samtidig behandling med atovakvon bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av alkohol bör undvikas (se avsnitt 4.5).

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 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)

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.

Atovakvon

Vid samtidig behandling med metoklopramid sjunker steady state-koncentrationen av atovakvon i plasma med ca 50 %. Kombinationen bör undvikas.

In vitro data indikerar att metoklopramid är en hämmare av enzymet CYP2D6. Teoretiskt sett kan metoklopramid därför ge ökade plasmakoncentrationer av läkemedel vars metabolism katalyseras av detta enzym. Detta kan ge risk för ökad toxicitet, särskilt för läkemedel med individuell dositering. Samtidig behandling bör ske med försiktighet. En dosreduktion kan krävas.

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 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metoklopramid kan orsaka 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
Blodet och lymfsystemet		
	Ingen känd frekvens	Methemoglobinemi, vilket 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, Torsade de Pointes, ökning av blodtrycket hos patienter med eller utan feokromocytom.
Endokrina systemet*		
	Mindre vanliga	Amenorré, hyperprolaktinemi
	Sällsynta	Galaktorré
	Ingen känd frekvens	Gynekomasti
Magtarmkanalen		
	Vanliga	Diarré
	Mindre vanliga	Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad		
	Mindre vanliga	Exantem
	Sällsynta	Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Vanliga	Asteni

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet		
	Mindre vanliga	Hypersensitivitet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion (inklusive anafylaktisk chock särskilt vid intravenös 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 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	Självmodstankar
Blodkärl		
	Vanliga	Hypotension, speciellt vid intravenös administrering
	Sällsynta	Hypertoni
	Ingen känd frekvens	Chock, synkope, efter injektion. Övergående ökning av blodtrycket

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

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 4.4)
- 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Toxicitet:

Vid doser över 0,5 mg/kg risk för toxiska effekter (främst barn). 20 mg till 3-åring gav inte några symtom. 230 mg till vuxen, fördelat över ett dygn, gav måttlig intoxikation.

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.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Motilitetsstimulerande medel.
ATC-kod: A03FA01

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 Primperan tonus i kardiala sfinktern, ökar peristaltiken i nedre esofagus och minskar antalet refluxtillfällen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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. Ca 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning med PVC på ena sidan och laminerad Al PVC på den andra.
Förpackningsstorlekar: 40 resp. 100 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8655

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1972-08-25

Förnyat godkännande: 2009-11-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

