

1. LEGEMIDLETS NAVN

Afipran 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Metoklopramidhydroklorid 5 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

Afipran er indisert hos voksne for:

- Forebygging av postoperativ kvalme og oppkast (PONV)
- Symptomatisk behandling av kvalme og oppkast, inkludert akutt migreneindusert kvalme og oppkast.
- Forebygging av stråleterapiindusert kvalme og oppkast (RINV).

Pediatrisk populasjon

Afipran er indisert hos barn (i alderen 1-18 år) for:

- Forebygging av forsinket kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV) som andrelinjebehandling.
- Behandling av etablert postoperativ kvalme og oppkast (PONV) som andrelinjebehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Oppløsningen kan administreres intravenøst eller intramuskulært.

Intravenøse doser skal administreres som en langsam bolusinjeksjon (i løpet av minst 3 minutter).

Alle indikasjoner (voksne pasienter)

En enkeltdose på 10 mg anbefales for forebygging av postoperativ kvalme og oppkast.

For symptomatisk behandling av kvalme og oppkast, inkludert akutt migreneindusert kvalme og oppkast og for forebygging av stråleterapiindusert kvalme og oppkast (RINV): anbefalt enkeltdose er 10 mg, kan gjentas opp til tre ganger daglig.

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

Varigheten av injeksjonsbehandlingen bør være så kort som mulig og overgang til oral eller rektal behandling bør gjøres så fort som mulig.

Alle indikasjoner (pediatriske pasienter i alderen 1-18 år)

Anbefalt dose er 0,1 til 0,15 mg/kg kroppsvekt, kan gjentas opp til 3 ganger daglig ved intravenøs administrasjon. Maksimalt anbefalt dose i løpet av 24 timer er 0,5 mg/kg kroppsvekt.

Doseringstabell

Alder	Kroppsvekt	Dose	Frekvens
1-3 år	10-14 kg	1 mg	Opp til 3 ganger daglig
3-5 år	15-19 kg	2 mg	Opp til 3 ganger daglig
5-9 år	20-29 kg	2,5 mg	Opp til 3 ganger daglig
9-18 år	30-60 kg	5 mg	Opp til 3 ganger daglig
15-18 år	Over 60 kg	10 mg	Opp til 3 ganger daglig

Maksimal behandlingsvarighet for behandling av etablert postoperativ kvalme og oppkast (PONV) er 48 timer.

Maksimal behandlingsvarighet efor forebygging av forsinket kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV) er 5 dager.

Administrasjonsmåte:

Et minimumsintervall på 6 timer mellom to administrasjoner skal opprettholdes, selv ved tilfeller av oppkast eller dersom pasienten av andre årsaker ikke greier å holde på dosen (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

En dosereduksjon bør vurderes hos eldre pasienter basert på nyre- og leverfunksjon samt den generelle allmenntilstanden.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatininclearance ≤ 15 ml/minutt), bør den daglige dosen reduseres med 75 %.

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-60 ml/minutt), bør den daglige dosen reduseres med 50 % (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør den daglige dosen reduseres med 50 % (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp pkt. 6.1.
- Gastrointestinal blødning, mekanisk obstruksjon eller gastrointestinal perforering hvor stimulering av den gastrointestinale motiliteten utgjør en risiko.
- Bekreftet eller mistenkt feokromocytom, på grunn av risiko for alvorlige tilfeller av hypertensjon.
- Tidligere kjente tilfeller av nevroleptisk- eller metoklopramidindusert tardiv dyskinesi.
- Epilepsi (økt anfallsfrekvens og intensitet).
- Parkinsons sykdom.

- Kombinasjon med levodopa eller dopaminerge agonister (se pkt. 4.5)
- Tidligere kjente tilfeller av methemoglobinemi ved bruk av metoklopramid eller på grunn av NADH cytokrom b5-mangel.
- Bruk hos barn under 1 år på grunn av økt risiko for ekstrapyramidale lidelser (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nevrologiske sykdommer

Ekstrapyramidale lidelser kan forekomme, spesielt hos barn, unge voksne og eldre, og/eller ved bruk av høye doser. Disse reaksjonene forekommer vanligvis ved behandlingsstart og kan forekomme etter en enkelt administrasjon. Metoklopramid bør seponeres umiddelbart ved tilfeller av ekstrapyramidale symptomer. Disse effektene er vanligvis fullstendig reversible etter seponering av behandlingen, men kan kreve symptomatisk behandling (benzodiazepiner til barn og/eller antikolinerge antiparkinsonmidler til voksne).

Tidsintervallet på minst 6 timer spesifisert i pkt. 4.2 bør respekteres mellom hver metoklopramidadministrasjon, selv ved tilfeller av oppkast eller dersom pasienten av andre årsaker ikke greier å holde på dosen, for å unngå overdosering.

Forlenget behandling med metoklopramid kan forårsake potensielt irreversibel tardiv dyskinesi, spesielt hos eldre. Behandlingen bør ikke overskride 3 måneder på grunn av risikoen for tardiv dyskinesi (se pkt. 4.8). Behandlingen må seponeres ved forekomst av kliniske symptomer på tardiv dyskinesi.

Pasienter på forlenget behandling må evalueres regelmessig

Malingt nevroleptikasyndrom er rapportert med metoklopramid i kombinasjon med nevroleptika samt ved metoklopramid monoterapi (se pkt. 4.8). Metoklopramid skal seponeres umiddelbart ved forekomst av symptomer på malignt nevroleptikasyndrom og hensiktsmessig behandling bør igangsettes.

Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter med underliggende nevrologiske tilstander og hos pasienter som behandles med sentraltvirkende legemidler (se pkt. 4.3).

Symptomer på Parkinsons sykdom kan også forverres av metoklopramid.

Methemoglobinemi

Methemoglobinemi som kan være forbundet med NADH cytokrom b5-reduktasemangel er rapportert. I slike tilfeller, skal metoklopramid seponeres umiddelbart og permanent og hensiktsmessige tiltak bør igangsettes (som f.eks. behandling med metylenblått).

Hjertesykdommer

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, inkludert tilfeller av sirkulatorisk kollaps, alvorlig bradykardi, hjertestans og QT-forlengelse er rapportert etter administrasjon av metoklopramid ved injeksjon, spesielt intravenøs administrasjon (se pkt. 4.8).

Særlig forsiktighet bør utvises ved administrasjon av metoklopramid, spesielt ved intravenøs administrasjon til eldre pasienter, til pasienter med hjerterytmeforstyrrelser (inkludert QT-forlengelse), pasienter med ukorrigert elektrolyttubalanse, bradykardi og de som tar andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet. Intravenøse doser skal administreres som en langsam bolus-injeksjon (i løpet av minst 3 minutter) for å redusere risikoen for bivirkninger (f.eks. hypotensjon, akatysi).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

En dosereduksjon er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindisert kombinasjon

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

Kombinasjoner som skal unngås

Alkohol potenserer den sedative effekten til metoklopramid.

Kombinasjoner som det bør tas hensyn til

Absorpsjonen til enkelte legemidler kan bli modifisert som følge av den prokinetiske effekten til metoklopramid.

Antikolinergika og morfinderivater

Antikolinergika og morfinderivater kan begge ha en gjensidig antagonistisk effekt med metoklopramid på motiliteten til fordøyelseskanalen.

Sentralnervesystemdepressiva (morfinderivater, anxiolytika, sedative H1-antihistaminer, sedative antidepressiva, barbiturater, klonidin og beslektede legemidler)

De sedative effektene av sentralnervesystemdepressiva og metoklopramid potenseres

Nevroleptika

Metoklopramid kan sammen med andre nevroleptika ha en additiv effekt på forekomst av ekstrapyramidale lidelser.

Serotonerge legemidler

Samtidig bruk av metoklopramid og serotonerge legemidler som f.eks. SSRIer kan øke risikoen for serotonergt syndrom.

Digoksin

Metoklopramid kan redusere digitoksins biotilgjengelighet. Nøye overvåking av digoksins plasmakonsentrasjon er påkrevet.

Ciclosporin

Metoklopramid øker ciklosporins biotilgjengelighet (C_{max} med 46 % og eksponering med 22 %). Nøye overvåking av ciklosporins plasmakonsentrasjon er påkrevet. Den kliniske betydningen er ukjent.

Takrolimus

Metoklopramid kan øke biotilgjengeligheten av takrolimus som følge av økt gastrisk motilitet. Dette kan føre til toksisitet fra takrolimus (nyrotoksisitet, nevrotoksisitet og hyperkalemi).

Atovakvon

Metoklopramid kan redusere biotilgjengeligheten av atovakvon med 50 %.

Mivakurium og suksameton

Metoklopramid injeksjon kan forlenge varigheten av den nevromuskulære blokaden (ved hemming av plasmakolinesterase).

Sterke CYP2D6-hemmere

Eksponeeringsnivåene av metoklopramid øker ved samtidig administrasjon med sterke CYP2D6-hemmere som f.eks. fluoksetin og paroksetin. Selv om den kliniske signifikansen ikke er kjent, bør pasienter overvåkes for bivirkninger.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 eksponerte graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føtotoksisitet forårsaket av metoklopramid. Ved klinisk behov kan metoklopramid benyttes under graviditet. Ved administrasjon av metoklopramid på slutten av graviditeten kan ikke ekstrapyramidalt syndrom hos nyfødte utelukkes som følge av de farmakologiske egenskapene (som for andre nevroleptika). Metoklopramid bør unngås i slutten av graviditeten. Om metoklopramid brukes bør neonatal overvåking utføres.

Amming:

Metoklopramid skilles ut i morsmelk i små mengder. Bivirkninger barnet som ammer kan ikke utelukkes. Metoklopramid anbefales derfor ikke under amming. Seponering av metoklopramid hos kvinner som ammer bør vurderes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metoklopramid kan forårsake søvnighet, svimmelhet, dyskinesi og dystoni som kan påvirke synet samt påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er listet opp etter organklasser. Frekvensene er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
	Ikke kjent	Methemoglobinemi, som kan være relatert til NADH cytokrom b5-reduktasemangel, spesielt hos nyfødte (se pkt. 4.4). Sulfhemoglobinemi, spesielt ved samtidig administrasjon av høye doser med legemidler som frigir svovel
Hjertesykdommer		
	Mindre vanlige	Bradykardi, særlig ved intravenøs bruk
	Ikke kjent	Hjertestans, som forekommer kort tid etter en injeksjon og som kan komme etter bradykardi (se pkt. 4.4). Atrioventrikulær blokk, sinusarrest, spesielt ved intravenøs bruk. Elektrokardiogram QT-forlengelse, Torsade de Pointes
Endokrine sykdommer*		
	Mindre vanlige	Amenoré, hyperprolaktinemi

	Sjeldne	Galaktoré
	Ikke kjent	Gynekomasti, hyperaldosteronisme
Gastrointestinale sykdommer		
	Vanlige	Diaré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
	Vanlige	Asteni
Forstyrrelser i immunsystemet		
	Mindre vanlige	Overfølsomhet
	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon (inkludert anafylaktisk sjokk, spesielt ved intravenøs bruk).
Nevrologiske sykdommer		
	Svært vanlige	Somnolens
	Vanlige	Ekstrapyramidale lidelser (spesielt hos barn og unge voksne og/eller når den anbefalte dosen overskrides, selv etter administrasjon av en enkelt dose av legemidlet) (se pkt. 4.4), parkinsonisme, akatisi
	Mindre vanlige	Dystoni (inkludert synsforstyrrelser og okulogyr krise), dyskinesi, redusert oppmerksomhetsnivå
	Sjeldne	Kramper, spesielt hos epileptiske pasienter
	Ikke kjent	Tardiv dyskinesi, som kan vedvare, under eller etter forlenget behandling, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4), malignt nevroleptikasyndrom (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser		
	Vanlige	Depresjon
	Mindre vanlige	Hallusinasjon
	Sjeldne	Forvirringstilstand
	Ikke kjent	Angst og uro
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
	Ikke kjent	Respirasjonssvikt og bronkospasme hos pasienter som lider av astma.
Karsykdommer		
	Vanlige	Hypotensjon, særlig etter intravenøs bruk
	Ikke kjent	Sjokk, synkope etter injeksjon, akutt hypertensjon hos pasienter med feokromocytom. Forbigående blodtrykksøkning.

*Endokrine sykdommer ved forlenget behandling i sammenheng med hyperprolaktinemi (amenoré, galaktoré, gynekomasti).

Følgende reaksjoner, som noen ganger forekommer sammen, forekommer hyppigere ved bruk av høye doser:

- Ekstrapyramidale symptomer: akutt dystoni og dyskinesi, parkinsonisme, akatisi, selv etter administrasjon av en enkelt dose av legemidlet, spesielt hos barn og unge voksne (se pkt. 4.4).
- Søvnighet, redusert oppmerksomhetsnivå, forvirring og 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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet hos Statens legemiddelverk. Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Ekstrapyramidale lidelser, søvnighet, redusert oppmerksomhetsnivå, forvirring, hallusinasjon og kardiorespiratorisk stans kan forekomme.

Håndtering:

Ved tilfeller av ekstrapyramidale symptomer forbundet eller ikke forbundet med overdosering skal behandlingen kun være symptomatisk (benzodiazepiner til barn og/eller antikolinerge antiparkinsonmidler til voksne).

Symptomatisk behandling og en kontinuerlig overvåking av de kardiovaskulære og respiratoriske funksjonene bør utføres i henhold til klinisk status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Motilitetsregulerende middel og antiemetikum. ATC-kode: A03 A01
Antiemetisk effekt overfor kvalme og brekninger av sentral og perifer opprinnelse.

Motilitetsregulerende effekt på gastrointestinaltractus gjennom økning av tonus i den øsofagale sfinkter, økning av tonus og peristaltikk i ventrikel og synkronisering av antrale og duodenale kontraksjoner. Derved påskyndes ventrikkeltømming og tynntarmpassasje.

Virkningsmekanisme: Den antiemetiske effekt skyldes en direkte hemmende virkning på kjemotriggeren og brekningssenteret, antagelig ved dopaminreseptorblokade. Effekten på gastrointestinaltractus er ikke endelig klarlagt, men skyldes muligens en potensering av acetylcholin. Denne effekten oppheves av atropin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Proteinbinding: Moderat bundet til plasmaproteiner.

Halveringstid: 2-6 timer. Doseavhengig kinetikk er rapportert i området 10-20 mg.

Metabolisme/Utskillelse: Utskilles via nyrene som omdannet og uomdannet metoklopramid.

Nedsatt nyrefunksjon: Metoklopramids clearance er redusert med opp til 70 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, mens eliminasjonshalveringstiden i plasma er økt (ca. 10 timer ved en kreatininclearance på 10-50 ml/minutt og 15 timer ved en kreatininclearance <10 ml/minutt).

Nedsatt leverfunksjon: Det er observert en akkumulering av metoklopramid (forbundet med 50 % reduksjon av plasmaclearance) hos pasienter med levercirrhose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ikke prekliniske resultater av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid, natriumpyrosulfitt, vann til injeksjon.

6.2 Uforlikeligheter

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakninger med 10 glassampuller á 2 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjonsvæske ferdig til bruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

94-3424

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLTÅLESE / SISTE FORNYELSE

07.06.95 / 07.06.10

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2021