

1. LEGEMIDLETS NAVN

Afipran 1 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder: metoklopramidhydrokloridmonohydrat 1 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt: etanol (1,6 vol %), metylparahydroksybenzoat (0,8 mg), propylparahydroksybenzoat (0,2 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

Afipran er indisert hos voksne for:

- Forebygging av forsinket kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV).
- Forebygging av stråleterapiindusert kvalme og oppkast (RINV).
- Symptomatisk behandling av kvalme og oppkast, inkludert akutt migreneindusert kvalme og oppkast. Metoklopramidhydrokloridmonohydrat kan brukes i kombinasjon med perorale analgetika for å bedre absorpsjonen av analgetika ved akutt migrene.

Pediatrisk populasjon

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

- Forebygging av forsinket kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV) som annenlinjebehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

Anbefalt enkeltdose er 10 mg, kan gjentas opp til 3 ganger daglig.

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

Barn i alderen 1-18 år til forebygging av forsinket kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV)

Anbefalt dose er 0,1 til 0,15 mg/kg kroppsvekt, kan gjentas opp til 3 ganger daglig ved oral 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

Flytende orale formuleringer (miksturer) har vært særlig knyttet til overdosering hos barn. Det er derfor viktig at dosen måles opp nøyaktig med en målesprøyte.

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

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

Metoklopramidhydrokloridmonohydrat 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 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 metoklopramidhydrokloridmonohydrat 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. Metoklopramidhydrokloridmonohydrat 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 metoklopramidhydrokloridmonohydrat 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 langtidsbehandling bør evalueres jevnlig.

Malingt nevroleptikasyndrom er rapportert med metoklopramidhydrokloridmonohydrat i kombinasjon med nevroleptika samt ved metoklopramidhydrokloridmonohydrat monoterapi (se pkt. 4.8). Metoklopramidhydrokloridmonohydrat 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 metoklopramidhydrokloridmonohydrat.

Methemoglobinemi

Methemoglobinemi som kan være forbundet med NADH cytokrom b5-reduktasemangel er rapportert. I slike tilfeller, skal metoklopramidhydrokloridmonohydrat 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 metoklopramidhydrokloridmonohydrat ved injeksjon, spesielt intravenøs administrasjon (se pkt. 4.8).

Særlig forsiktighet bør utvises ved administrasjon av metoklopramidhydrokloridmonohydrat, 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 langsom bolus-injeksjon (i løpet av minst 3 minutter) for å redusere risikoen for bivirkninger (f.eks. hypotensjon, akatisi).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

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

Miksturen inneholder metyl- og propylparahydroksybenzoat som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

Dette legemidlet inneholder 160 mg alkohol (etanol) i 10 ml. Dette tilsvarer 16 mg/ml (1,6 vol % w/v). Mengden per 10 ml av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 4 ml øl eller 2 ml vin.

Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindisert kombinasjon

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

Kombinasjoner som skal unngås

Alkohol potenserer den sedative effekten til metoklopramidhydrokloridmonohydrat.

Kombinasjoner som det bør tas hensyn til

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

Antikolinergika og morfinderivater

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

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

De sedative effektene av sentralnervesystemdepressiva og metoklopramidhydrokloridmonohydrat potenseres

Nevroleptika

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

Serotonerge legemidler

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

Digoksin

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

Ciclosporin

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

Takrolimus

Metoklopramidhydrokloridmonohydrat kan øke biotilgjengeligheten av takrolimus som følge av økt gastrisk motilitet. Dette kan føre til toksisitet av takrolimus (nyretoksisitet, nevrotoksisitet,

hyperkalemi).

Atovakvon

Metoklopramidhydrokloridmonohydrat kan redusere biotilgjengeligheten av atovakvon med 50 %.

Mivakurium og suksameton

Metoklopramidhydrokloridmonohydrat injeksjon kan forlenge varigheten av den nevromuskulære blokaden (ved hemming av plasmakolinesterase). *Sterke CYP2D6-hemmere*

Eksponeringsnivåene av metoklopramidhydrokloridmonohydrat 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 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Metoklopramidhydrokloridmonohydrat 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 oppstå 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 bronkospasmer 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.

Behandling

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

ATC-kode: A03 A01

Farmakoterapeutisk gruppe: Motilitetsregulerende middel og antiemetikum. 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 ventrikkel 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 dopaminreseptorblokkade. Effekten på gastrointestinaltractus er ikke endelig klarlagt, men skyldes muligens en potensering av acetylkolin. Denne effekten oppheves av atropin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Absorberes godt fra gastrointestinaltraktus, variabel "first-pass" effekt.

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 metoklopramidhydrokloridmonohydrat.

Nedsatt nyrefunksjon: Metoklopramidhydrokloridmonohydrats 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 metoklopramidhydrokloridmonohydrat (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

Metyl- og propylparahydroksybenzoat, sitronsyre, sakkarinnatrium, etanol (96 %), aprikosessens og rensset vann.

6.2 Uforlikeligheter

Kan blandes med vann.

6.3 Holdbarhet

24 mnd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassflaske á 250 ml

6.6 Instrukser vedrørende bruk og håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MT-NUMMER

95-1528

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

30.11.95 / 07.06.10

10. OPPDATERINGSDATO

21.05.2024