

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Afípran 10 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Metóklópramíðhýdróklóríðmónóhýdrat sem samsvarar 10 mg metóklópramíðhýdróklóríð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar, hringlaga kúptar töflur 7 mm í þvermál með deiliskoru.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Afípran er ætlað til notkunar hjá fullorðnum:

- Til að fyrirbyggja síðbúna ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar.
 - Til að fyrirbyggja ógleði og uppköst af völdum geislameðferðar.
 - Einkenameðferð við ógleði og uppköstum, þ.m.t. ógleði og uppköst af völdum bráðs mígrenis.
- Metoclopramid má nota ásamt verkjalyfjum til inntöku til að auka frásog verkjalyfja ef um er að ræða brátt mígreni.

Börn

Afípran er ætlað til notkunar hjá börnum (á aldrinum 1-18 ára):

- Til að fyrirbyggja síðbúna ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar, sem annar valkostur (second line).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir

Stakur ráðlagður skammtur er 10 mg, allt að þrisvar á sólarhring.
Stærsti ráðlagði dagsskammtur er 30 mg eða 0,5 mg/kg líkamsþyngdar.
Lengd meðferðar er að hámarki 5 dagar.

Til að fyrirbyggja ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar (börn á aldrinum 1-18 ára)

Ráðlagður skammtur til inntöku er 0,1 til 0,15 mg/kg líkamsþyngdar, allt að þrisvar á sólarhring.
Hámarksskammtur er 0,5 mg/kg líkamsþyngdar á sólarhring.

Tafla yfir skammtun

Aldur	Líkamsþyngd	Skammtur	Tíðni
1-3 ár	10-14 kg	1 mg	Allt að 3 sinnum á sólarhring
3-5 ár	15-19 kg	2 mg	Allt að 3 sinnum á sólarhring
5-9 ár	20-29 kg	2,5 mg	Allt að 3 sinnum á sólarhring
9-18 ár	30-60 kg	5 mg	Allt að 3 sinnum á sólarhring
15-18 ár	Yfir 60 kg	10 mg	Allt að 3 sinnum á sólarhring

Töflur henta ekki til notkunar hjá börnum sem eru minna en 30 kg. Önnur lyfjaform/styrkleikar geta hentað betur til notkunar hjá þessum hópi.

Lengd meðferðar við síðbúinni ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar er að hámarki 5 dagar.

Lyfjagjöf:

A.m.k. 6 klst. skulu líða á milli tveggja lyfjagjafa, jafnvel þó um sé að ræða uppköst eða höfnun skammtsins (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Íhuga skal skammtaminnkun hjá öldruðum sjúklingum með tilliti til nýrna- og lifrarstarfsemi og almenns heilsubrests.

Skert nýrnastarfsemi:

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (kreatínínúthreinsun ≤ 15 ml/mín.), skal minnka dagsskammtinn um 75%.

Hjá sjúklingum með miðlungi mikla til verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-60 ml/mín.), skal minnka skammtinn um 50% (sjá kafla 5.2).

Önnur lyfjaform/styrkleikar geta hentað betur til notkunar hjá þessum hópi.

Skert lifrarstarfsemi:

Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, skal minnka skammtinn um 50% (sjá kafla 5.2).

Önnur lyfjaform/styrkleikar geta hentað betur til notkunar hjá þessum hópi.

Börn

Ekki má nota metoclopramid hjá börnum yngri en 1 árs (sjá kafla 4.3).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Blæðing í meltingarvegi, teppa eða rof í meltingarvegi þegar örvun magahreyfinga felur í sér áhættu
- Staðfest krómfíklaæxli eða grunur um slíkt, vegna hættu á alvarlegum háþrýstingstilvikum
- Saga um síðkomna hreyfitruflun af völdum sefandi lyfja eða metoclopramids
- Flogaveiki (aukin tíðni og kraftur floga)
- Parkinsons-sjúkdómur
- Notkun ásamt levodopa eða dopaminörvandi lyfjum (sjá kafla 4.5)
- Þekkt saga um methemóglóbíndreyra við notkun metoclopramids eða NADH cytochrom-b5 skort.
- Notkun hjá börnum yngri en 1 árs vegna aukinnar hættu á utanstrýtukvillum (sjá kafla 4.4)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Taugakerfi

Utanstrýtukvillar geta komið fram, einkum hjá börnum, ungum fullorðnum einstaklingum og öldruðum, og/eða þegar notaðir eru stórir skammtar. Þessi viðbrögð koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar og geta komið fram eftir staka lyfjagjöf. Notkun metoclopramids skal hætt strax ef utanstrýtueinkenni koma fram. Þessi áhrif ganga almennt alveg til baka eftir að meðferð er hætt, en einkennabundin meðferð getur verið nauðsynleg (benzodiazepín hjá börnum og/eða andkólinvirk lyf við Parkinsons-sjúkdómi hjá fullorðnum).

Fylgja skal fyrirmælunum í kafla 4.2 um að láta a.m.k. 6 klst. líða á milli gjafa metoclopramids, einnig ef um er að ræða uppköst eða höfnun skammts, til að forðast ofskömmtun.

Langvarandi meðferð með metoclopramidi getur valdið síðbúnum hreyfitruflunum, hugsanlega óafturkræfum, einkum hjá öldruðum. Meðferð skal ekki vara lengur en í 3 mánuði vegna hættu á síðbúnum hreyfitruflunum (sjá kafla 4.8). Hætta verður meðferð ef klínísk einkenni síðbúinna hreyfitruflana koma fram.

Hafa skal reglulegt eftirlit með sjúklingum í langtíma meðferð.

Greint hefur verið frá illkynja sefunarheilkenni við notkun metoclopramids ásamt sefandi lyfjum og einnig við einlyfjameðferð með metoclopramidi (sjá kafla 4.8). Notkun metoclopramids skal hætt strax ef einkenni illkynja sefunarheilkennis koma fram og viðeigandi meðferð hafin.

Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með undirliggjandi taugasjúkdóma og sjúklingum sem eru í meðferð með öðrum lyfjum með miðlæga verkun (sjá kafla 4.3).

Metoclopramid getur einnig aukið einkenni Parkinsons-sjúkdóms.

Methemóglóbíndreyri

Greint hefur verið frá methemóglóbíndreyra sem gæti tengst skorti á NADH cytochrom-b5 redúktasa. Í slíkum tilvikum skal meðferð með metoclopramidi strax alveg hætt og hefja viðeigandi meðferð (svo sem meðferð með metýlenbláu).

Hjarta

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar, þ.m.t. tilvikum blóðrásarlosts, verulegum hægslætti, hjartastoppi og lengingu á QT bili eftir gjöf metoclopramids með inndælingu, sérstaklega við gjöf í æð (sjá kafla 4.8).

Gæta skal sérstakrar varúðar við gjöf metoclopramids, einkum við gjöf í æð hjá öldruðum, sjúklingum með leiðslutruflanir í hjarta (þ.m.t. lengingu á QT bili), sjúklingum með óleiðréttu blóðsaltatruflun, hægslátt og þeim sem nota önnur lyf sem vitað er að lengja QT bil. Skammta í æð skal gefa hægt sem staka skammta (bolus) (á a.m.k. 3 mínútum) til að minnka hættu á aukaverkunum (t.d. lágþrýstingur, hvíldaróþol).

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Skammtaminnkun er ráðlögð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samsetningar sem ekki má nota

Levodopa eða dopaminörvar og metoclopramid hamla verkun hvors annars (sjá kafla 4.3).

Samsetningar sem skal forðast

Áfengi eykur slævandi áhrif metoclopramids.

Samsetningar sem taka skal tillit til

Vegna hreyfiörvandi áhrifa metoclopramids getur frásog sumra lyfja breyst.

Andkólinvirk lyf og morfínafléiður

Andkólinvirk lyf og morfínafléiður geta bæði hindrað áhrif metoclopramids á hreyfanleika í meltingarvegi.

Lyf sem bæla miðtaugakerfið (morfínafléiður, kvíðastillandi lyf, slævandi H1 andhistamín, slævandi þunglyndislyf, barbitúröt, clonidin og skyld lyf)

Slævandi áhrif lyfja sem bæla miðtaugakerfið og metoclopramids eru aukin.

Sefandi lyf

Metoclopramid getur haft samlegðaráhrif með öðrum sefandi lyfjum á þróun utanstrýtueinkenna.

Serótónvirk lyf

Notkun metoclopramids með serótónvirkum lyfjum svo sem sértækum serótónínendurupptöku-hemlum getur aukið hættu á serótónínheilkenni.

Digoxin

Metoclopramid getur minnkað aðgengi digoxins. Nákvæmt eftirlit með þéttni digoxins í plasma er nauðsynlegt.

Ciclosporin

Metoclopramid eykur aðgengi ciclosporins ($C_{\max}$ um 46% og útsetningu um 22%). Nákvæmt eftirlit með þéttni ciclosporins í plasma er nauðsynlegt. Klínískar afleiðingar eru ekki ljósar.

Takrolimus

Metóklópramíð getur aukið aðgengi takrolimus vegna aukinna magahreyfinga. Þetta getur leitt til eiturrhifa takrolimus (nýrnaskemmdir, taugaskemmdir og blóðkalíumhækkun).

Atovaquon

Hugsanlegur verkunarháttur: Óþekktur. Skaðleg áhrif: Minnkað aðgengi atovaquons.

Mivacurium og suxametonium

Inndæling metoclopramids getur lengt tauga-vöðvablokkun (með hindrun cholinesterasa í plasma).

Öflugir CYP2D6 hemlar

Útsetning fyrir metoclopramidi eykst við gjöf samtímis öflugum CYP2D6 hemlum, svo sem fluoxetini og paroxetini. Þó klínísk þýðing sé ekki ljós skal hafa eftirlit með aukaverkunum hjá sjúklingum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga: Mikið magn af upplýsingum um þungaðar konur (meira en 1.000 konur útsettar á meðgöngu) benda hvorki til eiturvekana sem valda vansköpun eða eiturvekana á fóstur.

Metoclopramid má nota á meðgöngu ef það er klínískt nauðsynlegt. Vegna lyfjafræðilegra áhrifa (eins og við á um önnur sefandi lyf), er ekki hægt að útiloka utanstrýmueinkenni hjá nýbura ef metoclopramid er gefið við lok meðgöngu. Forðast skal notkun metoclopramids við lok meðgöngu. Ef metoclopramid er notað skal hafa eftirlit með nýburum.

Brjóstgjöf: Metoclopramid er skilið út í litlu magni í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á nýbura. Því er ekki mælt með notkun metoclopramids samhliða brjóstgjöf. Íhuga skal að hætta notkun metoclopramids hjá konum með barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Metoclopramid getur valdið svefnhöfða, sundli, hreyfitruflunum og truflun á vöðvaspennu sem getur haft áhrif á sjón og einnig haft áhrif á hæfni til aksturs og stjórnunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt líffæraflokkum. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar		
	Tíðni ekki þekkt	Methemóglóbíndreyri, sem getur tengst skorti á NADH cytochrom-b5 redúktasa, einkum hjá nýburum (sjá kafla 4.4) Súlfhemóglóbíndreyri, einkum við samhliðagjöf stórra skammta af súlfúrlosandi lyfjum
Hjarta		
	Sjaldgæfar	Hægsláttur, einkum við gjöf í æð
	Tíðni ekki þekkt	Hjartastopp sem kemur fram stuttu eftir inndælingu og getur verið í framhaldi af hægslætti (sjá kafla 4.4); gáttasleglarof, sínusstopp, einkum við notkun lyfjaforma í æð; lenging á QT bili á hjartalínuriti; „Torsades de Pointes“;
Innkirtlar*		
	Sjaldgæfar	Tíðateppa, aukið prólaktín í blóði
	Mjög sjaldgæfar	Mjólkurflæði
	Tíðni ekki þekkt	Brjóstastækkun hjá körlum, aldósterónheilkenni
Meltingarfæri		
	Algengar	Niðurgangur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Algengar	Þröttleysi
Ónæmiskerfi		

	Sjaldgæfar	Ofnæmi
	Tíðni ekki þekkt	Bráðaofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmislost, einkum við notkun lyfjaforma í æð)
Taugakerfi		
	Mjög algengar	Svefnhöfgi
	Algengar	Utanstrýtukvillar (einkum hjá börnum og ungum fullorðnum einstaklingum og/eða þegar farið er yfir ráðlagðan skammt, jafnvel eftir gjöf á stökum skammti af lyfinu) (sjá kafla 4.4), Parkinsons-sjúkdómur, hvíldaróþol
	Sjaldgæfar	Truflun á vöðvaspennu (þ.m.t. sjóntruflanir og augnvöðvakreppa), hreyfitruflanir, skert meðvitund
	Mjög sjaldgæfar	Krampar, einkum hjá sjúklingum með flogaveiki
	Tíðni ekki þekkt	Síðbúnar hreyfitruflanir sem geta verið viðvarandi, á meðan á langvarandi meðferð stendur eða eftir hana, einkum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4), illkynja sefunarheilkenni (sjá kafla 4.4)
Geðræn vandamál		
	Algengar	Þunglyndi
	Sjaldgæfar	Ofskynjanir
	Mjög sjaldgæfar	Rugl
	Tíðni ekki þekkt	Kvíði og óróleiki
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
	Tíðni ekki þekkt	Andnauð og berkjukrampi hjá sjúklingum með astma.
Æðar		
	Algengar	Lágþrýstingur, einkum við notkun lyfjaforma í æð
	Tíðni ekki þekkt	Lost, yfirlíð eftir notkun með inndælingu, bráður háþrýstingur hjá sjúklingum með krómfíklaæxli (sjá kafla 4.3). Skammvinn hækkun á blóðþrýstingi.

* Innkirtlasjúkdómar við langvinna meðferð sem tengjast of miklu prólaktíni í blóði (tíðateppa, óeðlilegt mjólkurflæði, brjóstastækkun hjá körlum).

Eftirtalin viðbrögð, stundum tengd, koma oftast fram við notkun stórra skammta:

- Utanstrýtueinkenni: bráð truflun á vöðvaspennu og hreyfitruflanir, Parkinsonsheilkenni, hvíldaróþol, jafnvel eftir gjöf á stökum skammti af lyfinu, einkum hjá börnum og ungum fullorðnum einstaklingum (sjá kafla 4.4).
- Svefnhöfgi, skert meðvitund, rugl, ofskynjanir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni: Utanstrýtukvillar, svefnhöfði, skert meðvitund, rugl, ofskynjanir og hjarta- og öndunarstöðvun geta komið fram.

Meðferð:

Ef um er að ræða utanstrýtueinkenni, tengd eða ekki tengd ofskömmtun, er meðferð aðeins einkennabundin (benzodiazepín hjá börnum og/eða andkólnvirk lyf við Parkinsons-sjúkdómi hjá fullorðnum).

Meðferð skal vera einkennabundin og hafa skal stöðugt eftirlit með starfsemi hjarta og æða og öndun samkvæmt klínísku ástandi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn starfrænum meltingartruflunum, ATC-flokkur: A03 A01.

Uppsöluhemjandi verkun, bæði á mið- og úttaugakerfi. Kemur jafnvægi á hreyfingar í meltingarvegi með því að auka spennu í lokuvöðva vélinda, auka spennu í maga og maga- og garnahreyfingar og samhæfa samdrátt í neðri hluta maga (antrum) og skeifugörn. Þetta leiðir til aukinnar magatæmingar og skjótari færslu í gegnum skeifugörn, ásgörn (jejunum) og dausgörn (ileum).

Lyfhrif: Uppsöluhemjandi verkun er vegna beinnar hömlunar á kveikjusvæði efnaviðtaka (chemotrigger zone) og uppkastastöð (vomiting center), sennilega vegna blokkunar dópamínviðtaka. Ástæðan fyrir verkun metóklópramíðs á meltingarveginn er ekki ljós en gæti verið vegna eflingar asetýlkólíns. Atrópín hamlar þessari verkun.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög: Taflan og mixtúran frásogast auðveldlega úr meltingarvegi. Greint hefur verið frá breytilegum umbrotum við fyrstu umferð varðandi töflu, endaparmstíl og mixtúru, lausn.

Próteinbinding: Binst plasmapróteinum í miðlungsmiklum mæli. Helmingunartími: 2-6 klst.

Greint hefur verið frá skammtaháðum lyfjahvörfum á skammtabilinu 10-20 mg.

Umbrot/brotthvarf: Úthreinsun um nýru, bæði sem óumbrotið og umbrotið metóklópramíð.

Skert nýrnastarfsemi: Úthreinsun metoclopramíðs minnkar um allt að 70% hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, en brotthvarfshelmingunartími í plasma lengist (u.þ.b. 10 klst. við kreatínín úthreinsun sem er 10-50 ml/mínútu og 15 klst. við kreatínín úthreinsun <10 ml/mínútu).

Skert lifrjarstarfsemi: Uppsöfnun metoclopramíðs hefur komið fram hjá sjúklingum með skorpulífur, með 50% skerðingu á úthreinsun í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar forklínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem skipta máli varðandi öryggi lyfsins.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól 90 mg, örkristallaður sellulósi, kornsterkja, magnesíumsterat, talkúm.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Plastílát með 20 og 50 töflum.

Ekki er víst að allar pakknigastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Á ekki við.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/12/142/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. desember 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. september 2025.