Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primperan 10 mg tabletten
Primperan 5 mg/5 ml drank
Primperan 10 mg/2 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabletten:
Metoclopramide hydrochloride 10 mg per tablet
Hulpstof met bekend effect: 76 mg lactose per tablet (zie rubriek 4.4).
Drank:
Metoclopramide hydrochloride 5 mg per 5 ml.
Hulpstoffen met bekend effect: 130 mg/100 ml methylparahydroxybenzoaat, 20 mg/100 ml propylparahydroxybenzoaat, 0,32 mg/ml natriumcyclamaat & natriumsaccharinaat en 4,9 mg/ml ethanol (zie rubriek 4.4).
Oplossing voor injectie:
Metoclopramide hydrochloride 10 mg in 2 ml.
Hulpstof met bekend effect: 15 mg/2ml natriumchloride (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Primperan 10 mg tabletten: witte, ronde tabletten met een breukstreep en de vermelding “Primperan 10” op één zijde.
Primperan 5mg/5ml drank: drank voor oraal gebruik.
Primperan 10 mg/2ml oplossing voor injectie: oplossing voor injectie voor intramusculaire of intraveneuze toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Parenterale weg/IM-IV

Volwassenen

Primperan 10 mg/2ml oplossing voor injectie is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Preventie van post-operatieve misselijkheid en braken (PONV).
- Symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, waaronder door acute migraine geïnduceerde misselijkheid en braken.

- Preventie van door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (RINV).

Pediatrische patiënten

Primperan 10 mg/2ml oplossing voor injectie is geïndiceerd bij kinderen (leeftijd 1-18 jaar) voor:

- Preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV) als tweedelijnsoptie.
- Behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) als tweedelijnsoptie.

Orale weg

Volwassenen

Primperan 10 mg tabletten en **Primperan 5 mg/5 ml drank** zijn geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV).
- Preventie van door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (RINV).
- Symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, waaronder door acute migraine geïnduceerde misselijkheid en braken. Metoclopramide kan worden gebruikt in combinatie met orale analgetica om de absorptie te verbeteren van analgetica bij acute migraine.

Pediatrische patiënten

Primperan 10 mg tabletten en **Primperan 5 mg/5 ml drank** zijn geïndiceerd bij kinderen (leeftijd 1-18 jaar) voor:

- Preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV) als tweedelijnsoptie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Parenterale weg

De oplossing kan intraveneus of intramusculair worden toegediend.
Intraveneuze dosissen moeten worden toegediend als een trage bolus (over minstens 3 minuten).

Alle indicaties (volwassen patiënten)

Ter preventie van PONV is een enkele dosis van 10 mg aanbevolen.
Voor symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, waaronder door acute migraine geïnduceerde misselijkheid en braken alsook ter preventie van door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (RINV): de aanbevolen enkelvoudige dosis is 10 mg, tot drie keer per dag herhaald.
De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 30 mg of 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

De duur van de injecteerbare behandeling moet zo kort mogelijk worden gehouden en er moet zo snel mogelijk worden overgeschakeld op een orale of rectale behandeling.

Alle indicaties (pediatrische patiënten van 1-18 jaar)

De aanbevolen dosis is 0,1 tot 0,15 mg/kg lichaamsgewicht, tot drie keer per dag herhaald via intraveneuze weg. De maximale dosis gedurende 24 uur is 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Doseringstabel

Leeftijd	Lichaamsgewicht	Dosis	Frequentie
1-3 jaar	10-14 kg	1 mg	Tot 3 keer per dag
3-5 jaar	15-19 kg	2 mg	Tot 3 keer per dag
5-9 jaar	20-29 kg	2,5 mg	Tot 3 keer per dag
9-18 jaar	30-60 kg	5 mg	Tot 3 keer per dag
15-18 jaar	Meer dan 60 kg	10 mg	Tot 3 keer per dag

De maximale behandelingsduur is 48 uur voor behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken (PONV).

De maximale behandelingsduur is 5 dagen voor preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV).

Orale weg

Alle indicaties (volwassen patiënten)

De aanbevolen enkelvoudige dosis is 10 mg, tot drie keer per dag herhaald.
De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 30 mg of 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.
De maximale aanbevolen behandelingsduur is 5 dagen.

Preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV) (pediatrische patiënten van 1-18 jaar)

De aanbevolen dosis is 0,1 tot 0,15 mg/kg lichaamsgewicht, tot drie keer per dag herhaald via de orale weg. De maximale dosis gedurende 24 uur is 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Doseringstabel

Leeftijd	Lichaamsgewicht	Dosis	Frequentie
1-3 jaar	10-14 kg	1 mg	Tot 3 keer per dag
3-5 jaar	15-19 kg	2 mg	Tot 3 keer per dag
5-9 jaar	20-29 kg	2,5 mg	Tot 3 keer per dag

9-18 jaar	30-60 kg	5 mg	Tot 3 keer per dag
15-18 jaar	Meer dan 60 kg	10 mg	Tot 3 keer per dag

De orale spuit die bij de orale oplossing wordt geleverd heeft een schaalverdeling in mg en staat toe om de juiste dosis metoclopramide toe te dienen. De verhouding tot het lichaamsgewicht wordt gegeven in de doseringstabel. De dosis wordt verkregen door de zuiger omhoog te trekken tot de juiste gradatie in mg.
De orale spuit mag uitsluitend worden gebruikt voor het toedienen van deze oplossing.
De spuit moet na elk gebruik worden gespoeld.
Laat de orale spuit niet in de fles hangen.

De maximale behandelingsduur is 5 dagen voor preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV).

Primperan tabletten zijn niet geschikt voor gebruik bij kinderen met minder dan 30 kg lichaamsgewicht.
Andere farmaceutische vormen/sterktes kunnen geschikter zijn voor toediening aan deze populatie.

De maximale aanbevolen behandelingsduur is 5 dagen.

Wijze van toediening

Een minimale tussentijd van 6 uur tussen twee toedieningen dient te worden gerespecteerd, zelfs in het geval van uitbraken van de dosis (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten
Bij oudere patiënten dient een dosisverlaging te worden overwogen, op basis van lever- en nierfunctie en algemene zwakheid.

Nierfunctiestoornis:
Bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium (creatinineklaring ≤ 15 ml/min) dient de dagelijkse dosis te worden verlaagd met 75%.
Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15-60 ml/min) dient de dosis te worden verlaagd met 50% (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis:
Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis dient de dosis te worden verlaagd met 50% (zie rubriek 5.2). Primperan 10 mg tabletten is niet geschikt voor toediening aan deze populatie(s).Andere farmaceutische vormen/sterktes kunnen geschikter zijn voor toediening aan deze populatie(s).

Pediatrische patiënten
Metoclopramide is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of gastro-intestinale perforatie waarbij stimulatie van de gastro-intestinale motiliteit een risico vormt.
- Vastgesteld of vermoed feochromocytoom in verband met het risico op ernstige hypertensie-episodes.
- Een voorgeschiedenis van door neuroleptica of metoclopramide geïnduceerde tardieve dyskinesie.
- Epilepsie (verhoging van frequentie en intensiteit van crises).
- Ziekte van Parkinson.
- Combinatie met levodopa of dopaminerge agonisten (zie rubriek 4.5).
- Bekende voorgeschiedenis van methemoglobinemie met metoclopramide of van NADH cytochroom-b5-deficiëntie.
- Gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar omwille van een verhoogd risico van extrapiramidale stoornissen (zie rubriek 4.4).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

<u>Neurologische aandoeningen</u>

Met name bij kinderen en jongvolwassenen, en/of bij hoge doseringen, kunnen zich extrapiramidale stoornissen voordoen. Deze reacties treden meestal op in het begin van de behandeling en kunnen optreden na één enkele toediening. Metoclopramide moet onmiddellijk worden stopgezet wanneer extrapiramidale symptomen optreden. Deze effecten verdwijnen in het algemeen geheel na het staken van de behandeling, maar kunnen een symptomatische behandeling noodzakelijk maken (benzodiazepines bij kinderen en/of anticholinergische anti-Parkinsonmiddelen bij volwassenen).

Om overdosering te voorkomen zelfs na overgeven van de dosis dient een tijdsinterval van ten minste 6 uur tussen elke metoclopramidetoediening in acht te worden genomen zoals aangegeven in rubriek 4.2.

Langdurige behandeling met metoclopramide kan tardieve dyskinesie veroorzaken, die mogelijk onomkeerbaar is, vooral bij oudere patiënten. Behandeling mag niet langer dan 3 maanden duren vanwege het risico op het optreden van tardieve dyskinesie (zie rubriek 4.8). De behandeling dient te worden stopgezet indien klinische verschijnselen van tardieve dyskinesie optreden.

Maligne neuroleptisch syndroom werd gerapporteerd bij metoclopramide in combinatie met neuroleptica evenals bij metoclopramidemonotherapie (zie rubriek 4.8). Metoclopramide dient onmiddellijk te worden stopgezet in geval van symptomen van maligne neuroleptisch syndroom en er dient te worden gestart met een passende behandeling.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met onderliggende neurologische aandoeningen en patiënten die worden behandeld met andere geneesmiddelen die op het centrale zenuwstelsel inwerken (zie rubriek 4.3).

Symptomen van de ziekte van Parkinson kunnen door metoclopramide ook worden versterkt.

Methemoglobinemie

Er werd methemoglobinemie gerapporteerd die verband kan houden met NADH cytochroom-b5-reductasedeficiëntie. In dergelijke gevallen dient metoclopramide onmiddellijk en permanent te worden stopgezet en dienen passende maatregelen te worden genomen (zoals behandeling met methyleenblauw).

Hartaandoeningen
Er waren rapporten van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen waaronder gevallen van circulatoire collaps, ernstige bradycardie, hartstilstand en verlenging van het QT-interval na toediening van metoclopramide per injectie, vooral via de intraveneuze weg (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid dient te worden betracht bij intraveneus toedienen van metoclopramide aan oudere patiënten, patiënten met cardiale geleidingsstoornissen (inclusief verlenging van het QT-interval), patiënten met niet gecorrigeerde elektrolytenverstoringen, patiënten met bradycardie en patiënten die andere geneesmiddelen nemen waarvan bekend is dat ze verlenging van het QT-interval veroorzaken.
Intraveneuze dosissen dienen te worden toegediend als een trage bolus (minstens 3 minuten) om het risico van bijwerkingen (bijv. hypotensie, acathisie) te verminderen.

Nier- en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie of met ernstige leverinsufficiëntie wordt een dosisverlaging aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Wegens de aanwezigheid van lactose in Primperan 10 mg tabletten, moet de inname van deze vorm vermeden worden bij patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Wegens de aanwezigheid van parahydroxybenzoaten in Primperan drank, kan deze vorm allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Primperan drank bevat natriumcyclamaat, natriumsaccharinaat en ethanol
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen « natriumvriij» is.

Dit geneesmiddel bevat 4,9 mg alcohol (ethanol) per ml, overeenkomend met 0,49% w/v. De hoeveelheid per ml in dit middel komt overeen met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat men hier niets van merkt.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinatie
Gelijktijdig gebruik van levodopa of dopaminerge agonisten en metoclopramide is gecontra-indiceerd in verband met wederzijds antagonisme (zie rubriek 4.3).

Te vermijden combinatie
Alcohol versterkt het sedatieve effect van metoclopramide.

Combinatie waarmee rekening moet worden gehouden
Door het prokinetische effect van metoclopramide kan de opname van bepaalde geneesmiddelen worden gewijzigd.

Anticholinergica en morfinederivaten
Anticholinergica en morfinederivaten kunnen een wederzijds antagonisme hebben met metoclopramide ten aanzien van de motiliteit van het maagdarmstelsel.

Depressoren van het centraal zenuwstelsel (morfinederivaten, anxiolytica, sedatieve H1-antihistaminica, sedatieve antidepressiva, barbituraten, clonidine en gerelateerde producten)
De sedatieve effecten van depressoren van het centraal zenuwstelsel en metoclopramide worden versterkt.

Neuroleptica
Metoclopramide kan een additief effect hebben op andere neuroleptica wat betreft het optreden van extrapiramidale stoornissen.

Serotonerge geneesmiddelen
Het gebruik van metoclopramide met serotonerge geneesmiddelen zoals SSRI's kunnen het risico op serotoninesyndroom vergroten.

Digoxine
Metoclopramide kan de biologische beschikbaarheid van digoxine verminderen. Zorgvuldige controle van de digoxineconcentratie in plasma is vereist.

Ciclosporine
Metoclopramide verhoogt de biologische beschikbaarheid van ciclosporine (Cmax met 46% en blootstelling met 22%). Zorgvuldige controle van de ciclosporineconcentratie in plasma is vereist. De klinische gevolgen zijn onzeker.

Mivacurium en suxamethonium
Injectie met metoclopramide kan de duur van het neuromusculaire blok verlengen (door inhibitie van plasmacholinesterase).

Sterke CYP2D6-remmers
De blootstellingsniveaus van metoclopramide verhogen wanneer metoclopramide samen wordt toegediend met sterke CYP2D6-remmers zoals fluoxetine en paroxetine. Hoewel de

klinische significantie onzeker is, dienen de patiënten te worden gecontroleerd op bijwerkingen.

Rifampicine:
In een gepubliceerde studie uitgevoerd bij 12 gezonde vrijwilligers verminderde de toediening van 600 mg rifampicine gedurende 6 dagen, de plasmische blootstelling aan metoclopramide (AUC-gebied onder de curve) en de maximale concentratie (C_{max}) met respectievelijk 68% en 35%. Hoewel het klinische belang onzeker is, moeten patiënten die metoclopramide combineren met rifampicine of met andere sterke inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne) worden gecontroleerd op enig gebrek aan anti-emetisch effect.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat metoclopramide niet misvormend of foetotoxisch is. Metoclopramide kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is. Vanwege farmacologische eigenschappen (zoals bij andere neuroleptica) kan in geval van toediening van metoclopramide aan het einde van de zwangerschap extrapiramidaal syndroom bij pasgeborenen niet worden uitgesloten. Metoclopramide dient te worden vermeden aan het einde van de zwangerschap. Indien metoclopramide wordt gebruikt, dient neonatale controle te worden uitgevoerd.

Borstvoeding
Metoclopramide wordt in kleine mate uitgescheiden in moedermelk. Bij baby's die borstvoeding krijgen kunnen bijwerkingen niet worden uitgesloten. Daarom wordt metoclopramide niet aanbevolen in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Bij zogende vrouwen dient staken van metoclopramide te worden overwogen.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Metoclopramide kan slaperigheid, duizeligheid, dyskinesie en dystonie veroorzaken die het zicht kunnen beïnvloeden en ook de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verstoren.

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen opgesomd volgens systeem/orgaanklasse. Frequenties worden gedefinieerd met gebruik van de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1000, <1/100), zelden(≥1/10.000, <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem / orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen		
	Soms	Overgevoeligheid[i]
	Niet bekend	Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock, vooral bij intraveneuze preparaten)[ii]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Niet bekend	Methemoglobinemie, die geassocieerd zou kunnen zijn aan NADH cytochroom-b5-reductasedeficiëntie, vooral bij pasgeborenen (zie rubriek 4.4) Sulfahemoglobinemie, hoofdzakelijk bij gelijktijdige toediening van hoge dosissen geneesmiddelen die zwavel afgeven
Hartaandoeningen		
	Soms	Bradycardie, vooral bij intraveneuze preparaten
	Niet bekend	Hartstilstand, optredend kort na injecteerbaar gebruik, en die kan volgen op bradycardie (zie rubriek 4.4); atrioventriculair blok, sinuspauze vooral bij intraveneuze preparaten; verlengd QT op elektrocardiogram; Torsade de Pointes; Verhoogde bloeddruk bij patiënten met of zonder feochromocytoom (zie rubriek 4.3)
Endocriene aandoeningen*		
	Soms	Amenorroe, Hyperprolactinemie,
	Zelden	Galactorroe
	Niet bekend	Gynaecomastie
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Vaak	Diarree
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vaak	Asthenie
Zenuwstelselaandoeningen		

	Zeer vaak	Slaperigheid
	Vaak	Extrapiramidale stoornissen[$] (vooral bij kinderen en jongvolwassenen en/of wanneer de aanbevolen dosis wordt overschreden, zelfs na toediening van een enkelvoudige dosis van het geneesmiddel) (zie rubriek 4.4), parkinsonachtige verschijnselen, acathisie
	Soms	Dystonie (inclusief visuele stoornissen en oculogyrische crisis), dyskinesie, verlaagd bewustzijn
	Zelden	Convulsie vooral bij epileptische patiënten
	Niet bekend	Tardieve dyskinesie die hardnekkig kan zijn, tijdens of na langdurige behandeling, vooral bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4), maligne neuroleptisch syndroom (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen		
	Vaak	Depressie
	Soms	Hallucinatie
	Zelden	Verwarde toestand
	Niet bekend	zelfmoordneiging
Bloedvataandoeningen		
	Vaak	Hypotensie, vooral bij intraveneuze preparaten
	Niet bekend	Shock, syncope (flauwvallen) na injecteerbaar gebruik Acute hypertensie bij patiënten met feochromocytoom (zie rubriek 4.3), tijdelijke verhoging van de bloeddruk

[i] Metoclopramide en allergische reacties, Bijgewerkt verslag van 30 september 1997
[ii] CO Metoclopramide en anafylactische shock, meer bepaald na intraveneus gebruik, Patricia Fitas, 6 september 2013
* Endocriene aandoeningen tijdens langdurige behandeling met betrekking tot hyperprolactinemie (amenorroe, galactorroe, gynaecomastie).
$ patiënten met een slechte CYP2D6-metabolisatie kunnen een verhoogd risico hebben op extrapiramidale aandoeningen (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

De volgende reacties, soms geassocieerd, treden frequenter op wanneer hoge dosissen worden gebruikt:

- Extrapiramidale symptomen: acute dystonie en dyskinesie, parkinsonsyndroom, acathisie, zelfs na toediening van een enkelvoudige dosis van het geneesmiddel, vooral bij kinderen en jongvolwassenen (zie rubriek 4.4).
- Slaperigheid, verlaagd bewustzijn, verwardheid, hallucinatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten : www.fagg.be – Afdeling Vigilantie – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg.be

4.9. Overdosering

Symptomen

Extrapiramidale stoornissen, slaperigheid, verlaagd bewustzijn, verwardheid, hallucinatie, en cardio-respiratoir arrest kunnen optreden.

Behandeling

In het geval van extrapiramidale symptomen, al dan niet gerelateerd aan overdosering, is de behandeling enkel symptomatisch (benzodiazepines bij kinderen en/of anticholinerge geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson bij volwassenen).

Een symptomatische behandeling en een continue bewaking van de cardiovasculaire en respiratoire functies dienen te worden uitgevoerd op geleide van de klinische toestand.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: A03F A01
Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddel met werking op de motriciteit van het gastro-intestinale stelsel.

Het actieve bestanddeel van Primperan is metoclopramide dat een gesubstitueerd benzamide is.

Primperan verhoogt de contracties van het antrum van de maag, ontspant de pylorussfincter en verhoogt het peristaltisme van het duodenum en het jejunum. Dit leidt tot een maaglediging en een toename van de darmtransit.

Primperan verhoogt de tonus van de onderste slokdarmsfincter en heeft dus een gunstig effect bij gastro-oesofageale reflux.

Primperan heeft geen enkele stimulerende activiteit op de secreties van de maag, de gal en de pancreas.

Primperan heeft eveneens een uitstekende anti-emetische activiteit.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:
Tabletten: Na orale toediening wordt metoclopramide snel en bijna volledig geabsorbeerd. De plasmapiek wordt binnen de 0,5 – 2 uur bereikt. Door het snelle first-pass metabolisme door de lever kunnen er grote interindividuele verschillen optreden in de biologische beschikbaarheid, met fluctuaties tussen de 32 en 100% van de dosis.

Distributie:
Metoclopramide wordt snel verdeeld in de weefsels; het distributievolume varieert van 2,2 tot 3,4 l/kg. 13-40% is gebonden aan plasmaproteïnen.

Eliminatie:
De eliminatie verloopt bifasisch met een terminaal halfleven van 2-6 uur. De excretie gebeurt via de urine. Ongeveer 85% van de dosis wordt binnen de 72 uur geëxcreteerd, 20% als metoclopramide en het overige als sulfaat of glucuronide-conjugaat of als andere metabolieten. Ongeveer 5% wordt geëlimineerd in de faeces via de gal.
Een groot aandeel metoclopramide wordt via de moedermelk geëxreteerd.

Specifieke patiëntengroepen:

Nierfunctiestoornis
De klaring van metoclopramide is tot 70% verminderd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis, terwijl de plasma-eliminatiehalfwaardetijd verhoogd is (ongeveer 10 uur bij een creatinineklaring van 10-50 ml/minuut en 15 uur bij een creatinineklaring <10 ml/minuut).

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met levercirrose werd accumulatie van metoclopramide waargenomen, gepaard gaand met een daling van 50% in plasmaklaring.

CYP2D6 slechte metaboliseerders
De eliminatie van metoclopramide kan worden vertraagd bij patiënten die slechte CYP2D6-metaboliseerders zijn (vergeleken met patiënten die matige, uitgebreide of ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn); mogelijk verhoogt dit het risico op extrapiramidale aandoeningen van metoclopramide (zie 4.8 Bijwerkingen).

5.3. Gegevens uit het preklininisch veiligheidsonderzoek

Het preklinisch veiligheidsonderzoek toont geen specifiek gevaar voor de mens buiten wat reeds hierboven is beschreven. Dit is gebaseerd op gegevens van farmacologisch veiligheidsonderzoek, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletten:
Lactose – microkristallijne cellulose – maïszetmeel – watervrij siliciumdioxide – magnesiumstearaat.

Drank:
Hydroxyethylcellulose – natriumcyclamaat – natriumsaccharinaat – methylparahydroxybenzoaat – propylparahydroxybenzoaat – citroenzuur – abrikozenaroma sinaasappelaroma (bevat ethanol) – gezuiverd water.

Oplossing voor injectie 10 mg:
Natriumchloride – water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Primperan 10 mg tabletten: 3 jaar
Primperan 5 mg/5ml drank: 30 maanden / na opening is de drank nog 15 dagen houdbaar.
Primperan 10 mg/2 ml oplossing voor injectie: 3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Primperan 10 mg tabletten: Bewaren beneden 25°C.
Primperan 5 mg/5ml drank: Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Primperan 10 mg/2 ml oplossing voor injectie: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten:	dozen met 30 en met 40 tabletten van 10 mg. dozen met 150 en 500 tabletten voor hospitaalgebruik.
Drank:	fles met 125 en 200 ml van 5 mg/5 ml met veiligheidsdop voor kinderen, en met een gegradueerde maatlepel.
Oplossing voor injectie:	doos met 6 ampullen van 10 mg/2 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd..

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02/710.54.00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Primperan 10 mg tabletten: BE036845
Primperan 5 mg/5ml drank: BE036872
Primperan 10 mg/2 ml oplossing voor injectie: BE036906

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Primperan 10 mg tabletten:	December 1964
Primperan 5 mg/5 ml drank:	December 1964
Primperan 10 mg/2 ml oplossing voor injectie:	December 1964

Datum van de laatste verlenging: 4 november 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2025