

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primperan injectie 10/2 ml, oplossing voor injectie 10 mg/2 ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ampul oplossing voor injectie: 5 mg metoclopramidehydrochloride per ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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).

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).

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

Neurologische aandoeningen

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 (bv. klasse IA en III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica (zie rubriek 4.8)).

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).

Primperan injectie 10/2 ml bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 maagdarmsstelsel.

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 (C_{max} 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.

4.6 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 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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen		
	Niet bekend	Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock, vooral bij intraveneuze preparaten)
	Soms	Overgevoeligheid
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.
Endocriene aandoeningen*		
	Soms	Amenorroe, Hyperprolactinemie
	Zelden	Galactorroe
	Niet bekend	Gynaecomastie
Maagdarmsstelselaandoeningen		
	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	Hallucinaties
	Zelden	Verwarde toestand
	Niet bekend	Zelfmoordgedachte
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.

* Endocriene aandoeningen tijdens langdurige behandeling met betrekking tot hyperprolactinemie (amenorroe, galactorroe, gynaecomastie).

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, hallucinaties.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Extrapiramidale stoornissen, slaperigheid, verlaagd bewustzijn, verwardheid, hallucinaties, 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

Farmacotherapeutische categorie: preparaten tegen misselijkheid/braken.
ATC code: A03F A01.

Metoclopramide is een gesubstitueerd benzamide. Het wordt onder andere gebruikt vanwege de anti-emetische eigenschappen. Het anti-emetische effect is het gevolg van twee werkingsmechanismen op centraal niveau:

- antagonisme van de dopaminerge D2-receptoren in de chemoceptor trigger zone en in het braakcentrum van de medulla dat betrokken is bij door apomorfine geïnduceerd braken;
- antagonisme van de serotoninerge 5HT3-receptoren en agonisme van de 5HT4-receptoren die betrokken zijn bij door chemotherapie geïnduceerd braken.

Naast de centrale werking, heeft metoclopramide middels een perifeer werkingsmechanisme een stimulerende invloed op de digestieve motoriek. Er is een anti-dopaminerg effect en een versterking van de werking van acetylcholine. Hierdoor vindt er een versnelde maaglediging plaats en is er een verhoging van de druk van de onderste oesophagus sfincter. Metoclopramide heeft geen invloed op de maagsecretie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intramusculaire toediening bedraagt de relatieve biologische beschikbaarheid in vergelijking met de intraveneuze toepassing 60 tot 100 %. Piekplasmaspiegels worden bereikt binnen 0,5 tot 2 uur. Het verdelingsvolume is 2-3 l/kg; 13-22 % wordt gebonden aan plasma-eiwitten. Metoclopramide wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine, zowel in onveranderde vorm als in sulfaat- of glucuronideconjugaat vorm. De voornaamste metabooliet is N-4 zwavelconjugaat. De plasma-eliminatie-halfwaardetijd is 5 tot 6 uur, ongeacht de toedieningsweg.

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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren werden geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico bij de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ampul met injectievloeistof:

- natriumchloride
- water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaarcondities voor temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 6 ampullen oplossing voor injectie à 10 mg/2 ml (type I glas).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 05251.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 november 1967
Hernieuwing van de vergunning: 7 november 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4: 8 oktober 2022.