## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**PRIMPERAN 0,1 %, solution buvable édulcorée au cyclamate de sodium et à la saccharine sodique**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de métoclopramide..... 0,105 g
Quantité correspondante en chlorhydrate de métoclopramide anhydre..... 0,100 g

Pour 100 ml de solution buvable

Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), éthanol 49 mg par dose de 10 mg .

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Population adulte

PRIMPERAN 0,1 %, solution buvable est indiqué chez l'adulte dans :

- la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques,
- la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie,
- le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse. Dans les crises migraineuses, le métoclopramide peut être utilisé en association avec des analgésiques oraux pour améliorer leur absorption.

Population pédiatrique

PRIMPERAN 0,1 % solution buvable est indiqué chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans dans :

- la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

## Posologie

**Toutes indications (adultes)**

La dose recommandée est de 10 mg par prise, 1 à 3 fois par jour.

La dose journalière maximale recommandée est de 30 mg ou 0,5 mg/kg.

La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours.

**Prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques (enfants âgés de 1 à 18 ans)**

La dose recommandée est de 0,1 à 0,15 mg/kg 1 à 3 fois par jour, par voie orale. La dose journalière maximale est de 0,5 mg/kg.

Tableau de posologie

| Age | Poids | Dose par prise | Fréquence |
|---|---|---|---|
| **1-3 ans** | **10-14 kg** | **1 mg** | **Jusqu'à 3 fois par jour** |
| **3-5 ans** | **15-19 kg** | **2 mg** | **Jusqu'à 3 fois par jour** |
| **5-9 ans** | **20-29 kg** | **2,5 mg** | **Jusqu'à 3 fois par jour** |
| **9-15 ans** | **30-60 kg** | **5 mg** | **Jusqu'à 3 fois par jour** |
| **15-18 ans** | **Plus de 60 kg** | **10 mg** | **Jusqu'à 3 fois par jour** |

## Mode d'administration

La seringue doseuse pour administration orale fournie avec la solution buvable est graduée en mg et permet l'administration de la dose correcte de métoclopramide.

La correspondance de la dose avec le poids est détaillée dans le tableau de posologie.

La dose à administrer est obtenue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondante en mg.

L'utilisation de la seringue pour administration orale est strictement réservée à l'administration de cette solution.

La seringue pour administration orale doit être rincée et séchée après chaque utilisation.

Elle ne doit pas être laissée dans le flacon après utilisation.

Pour la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques, la durée maximale de traitement est de 5 jours.

## Fréquence d'administration

Un intervalle minimal de 6 heures entre 2 administrations doit être respecté, même en cas de vomissements ou de rejet de la dose (voir rubrique 4.4).

## Populations particulières

Sujet âgé

Chez les sujets âgés, une diminution de la dose doit être envisagée, en tenant compte de la fonction rénale et hépatique et de la fragilité globale de l'état de santé.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ? 15 ml/min), la dose journalière doit être diminuée de 75 %.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min), la dose doit être diminuée de 50 % (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose doit être diminuée de 50 % (voir rubrique 5.2).

*Population pédiatrique*

Le métoclopramide est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de un an (voir rubrique 4.3).

**4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Lorsque la stimulation de la motricité gastro-intestinale présente un danger : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive.
- Chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome, en raison du risque d'épisodes d'hypertension sévère.
- Antécédent connu de dyskinésie tardive aux neuroleptiques ou au métoclopramide.
- Epilepsie (augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises).
- Maladie de Parkinson.
- En association avec la lévodopa ou les agonistes dopaminergiques (voir rubrique 4.5).
- Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH cytochrome-b5 réductase.
- Chez l'enfant de moins de un an en raison du risque augmenté de troubles extrapyramidaux (voir rubrique 4.4).

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Troubles neurologiques

Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, et/ou quand des doses élevées sont utilisées. Ces réactions surviennent, en général, en début de traitement et peuvent apparaître après une seule administration. En cas d'apparition de ces symptômes extrapyramidaux, il convient d'arrêter immédiatement le métoclopramide. Ces effets sont, en général, complètement réversibles après l'arrêt du traitement, mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).

Un intervalle d'au moins six heures doit être respecté entre chaque prise (voir rubrique 4.2), même en cas de vomissements ou de rejet de la dose, afin d'éviter un surdosage.

Le traitement prolongé par métoclopramide peut entraîner des dyskinésies tardives, potentiellement irréversibles en particulier chez le sujet âgé. La durée de traitement ne doit pas être supérieure à 3 mois en raison du risque de dyskinésie tardive (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de signes cliniques de dyskinésie tardive, le traitement doit être arrêté.

Un syndrome malin des neuroleptiques a été décrit avec le métoclopramide en association avec des neuroleptiques ou en monothérapie (voir rubrique 4.8). Le métoclopramide doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques et un traitement approprié doit être mis en ?uvre.

Une attention particulière sera portée chez les patients ayant des pathologies neurologiques sous-jacentes et chez les patients traités par d'autres médicaments ayant une action centrale (voir rubrique 4.3).

Les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent également être exacerbés par le métoclopramide.

Méthémoglobinémie

Des cas de méthémoglobinémie, pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome-b5 réductase, ont été rapportés. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement, et les mesures appropriées doivent être prises (tel que le traitement par le bleu de méthylène).

Troubles cardiaques

Des effets indésirables cardiovasculaires graves incluant des cas de bradycardie sévère, de collapsus cardio-vasculaire, d'arrêt cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés lors de l'administration de métoclopramide par voie injectable, en particulier par voie intraveineuse (voir rubrique 4.8).

Le métoclopramide doit être administré avec précaution, en particulier par voie intraveineuse chez les sujets âgés, les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque (incluant un allongement de l'intervalle QT), les patients présentant un déséquilibre de la balance électrolytique, une bradycardie et ceux prenant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Insuffisance rénale et hépatique

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est recommandé de diminuer la posologie (voir rubrique 4.2).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 49 mg d'éthanol par dose de 10 mg de métoclopramide (10 ml de solution buvable) équivalent à 4,9 mg / ml (0,49 % p/v). La quantité par dose de 10 mg équivaut à moins de 2 ml de bière ou moins de 1 ml de vin. La faible quantité d'éthanol contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

## 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

**Associations contre-indiquées**

Antagonisme réciproque entre les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa et le métoclopramide (voir rubrique 4.3).

**Associations déconseillées**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du métoclopramide.

**Associations à prendre en compte**

En raison de l'effet prokinétique du métoclopramide, l'absorption de certains médicaments peut être modifiée.

*Rifampicine*

La publication d'une étude ayant été réalisée sur 12 volontaires sains, mentionne que l'administration de 600 mg de rifampicine pendant 6 jours a diminué l'exposition plasmatique au métoclopramide (ASC - Aire sous la courbe) et la concentration maximale (Cmax) de 68% et de 35%, respectivement. Bien que la signification clinique soit incertaine, les patients doivent être surveillés pour détecter toute absence d'effet antiémétique quand le métoclopramide est associé à la rifampicine ou à d'autres inducteurs puissants (par exemple carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne).

Anticholinergiques et dérivés morphiniques

Antagonisme réciproque entre les anticholinergiques et dérivés morphiniques et le métoclopramide sur la motricité digestive.

Dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, anxiolytiques, antihistaminiques sédatifs H1, antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés)

Addition des effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central et du métoclopramide.

Neuroleptiques

Risque d'addition des effets sur la survenue de troubles extrapyramidaux.

Médicaments sérotoninergiques

Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec les médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS.

Digoxine

Le métoclopramide peut diminuer la biodisponibilité de la digoxine. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la digoxine est nécessaire.

Ciclosporine

Le métoclopramide augmente la biodisponibilité de la ciclosporine ($C_{max}$ augmentée de 46 % et exposition systémique augmentée de 22 %). Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la ciclosporine est nécessaire. La conséquence clinique est incertaine.

Mivacurium et suxaméthonium

L'injection de métoclopramide peut prolonger la durée du blocage neuromusculaire, par inhibition de la cholinestérase plasmatique.

Inhibiteurs puissants du CYP2D6

Augmentation des paramètres d'exposition au métoclopramide en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la fluoxétine et la paroxétine. Bien que la pertinence clinique soit inconnue, une surveillance des effets indésirables est requise.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Grossesse**

Un nombre important de données chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni foetotoxique. Le métoclopramide peut être utilisé au cours de la grossesse si nécessaire. Pour des raisons pharmacologiques (par analogie avec d'autres

neuroleptiques), si le métoclopramide est administré en fin de grossesse, un syndrome extrapyramidal néonatal ne peut être exclu. Le métoclopramide doit être évité en fin de grossesse. S'il est utilisé, une surveillance du nouveau-né doit être mise en ?uvre.

**Allaitement**

Le métoclopramide passe faiblement dans le lait maternel. Des effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peuvent être exclus. Par conséquent, le métoclopramide n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une interruption du traitement pendant l'allaitement doit être envisagé.

## 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le métoclopramide peut entraîner une somnolence, des étourdissements, une dyskinésie et des dystonies qui peuvent affecter la vision et également interférer avec la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par système-organe. Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10000 à <1/1000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Système Organe | Fréquence | Effets indésirables |
|---|---|---|
| **Affections du système immunitaire** | | |
| | Peu fréquent | Hypersensibilité *<br>* Métoclopramide et réactions allergiques, rapport du 30 septembre 1997 |
| | Fréquence indéterminée | Réaction anaphylactique (incluant le choc anaphylactique) en particulier avec la voie intraveineuse **<br>** CO Métoclopramide et choc anaphylactique en particulier après usage par voie intraveineuse, Patricia Fitas, 06 septembre 2013 |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | | |
| | Fréquence indéterminée | Méthémoglobinémie, pouvant être due à un déficit de la NADH cytochrome-b5 réductase, en particulier chez le nouveau-né (voir rubrique 4.4)<br>Sulfhémoglobinémie, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate |
| **Affections cardiaques** | | |
| | Peu fréquent | Bradycardie, en particulier avec la voie intraveineuse |

| | | |
|---|---|---|
| | Fréquence indéterminée | Arrêt cardiaque, survenant rapidement après l'administration par voie injectable, et pouvant faire suite à une bradycardie (voir rubrique4.4); bloc auriculo-ventriculaire, pause sinusale en particulier avec la voie intraveineuse ; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ; Torsades de Pointes |
| **Affections endocriniennes*** | | |
| | Peu fréquent | Aménorrhée, Hyperprolactinémie |
| | Rare | Galactorrhée |
| | Fréquence indéterminée | Gynécomastie |
| **Affections gastro-intestinales** | | |
| | Fréquent | Diarrhée |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | | |
| | Fréquent | Asthénie |
| **Affections du système nerveux** | | |
| | Très fréquent | Somnolence |
| | Fréquent | Troubles extrapyramidaux* (en particulier chez les enfants et les jeunes adultes et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique) (voir rubrique 4.4), syndrome parkinsonien, akathisie<br>* les patients ayant une faible métabolisation du CYP2D6 peuvent présenter un risque accru de troubles extrapyramidaux (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). |
| | Peu fréquent | Dystonie (y compris troubles de la vision et crise oculogyre), dyskinésie, troubles de la conscience |
| | Rare | Convulsion en particulier chez les patients épileptiques |
| | Fréquence indéterminée | Dyskinésie tardive pouvant être persistante, au cours ou après un traitement prolongé, en particulier chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4), syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4) |
| **Affections psychiatriques** | | |
| | Fréquent | Dépression avec symptômes légers à sévères incluant l'apparition d'idées suicidaires |
| | Peu fréquent | Hallucination |
| | Rare | Etat confusionnel |

**Affections vasculaires**

| | |
|---|---|
| Fréquent | Hypotension, en particulier avec la voie intraveineuse |
| Fréquence indéterminée | Augmentation transitoire de la pression artérielle |
| | Choc, syncope après utilisation de la forme injectable. Crise hypertensive chez les patients ayant un phéochromocytome (voir rubrique 4.3) |

* Affections endocriniennes pendant un traitement prolongé en relation avec une hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie).

Les effets suivants, parfois associés, surviennent plus fréquemment lors de l'utilisation de doses élevées :

- Symptômes extrapyramidaux : dystonie aiguë et dyskinésie, syndrome parkinsonien, akathisie, y compris après l'administration d'une dose unique du médicament, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes (voir rubrique 4.4).

- Somnolence, troubles de la conscience, confusion, hallucination.

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

### 4.9. Surdosage

Symptômes

Des symptômes extrapyramidaux, une somnolence, des troubles de la conscience, une confusion, des hallucinations, une crise hypertensive, voire un arrêt cardio-respiratoire peuvent survenir.

Conduite à tenir

En cas de symptômes extra-pyramidaux liés ou non à un surdosage, le traitement est uniquement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).

Un traitement symptomatique et une surveillance continue des fonctions cardiovasculaire et respiratoire doivent être mis en ?uvre en fonction de l'état clinique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : STIMULANT DE LA MOTRICITE INTESTINALE, code ATC : A03FA01**

**(A : voies digestives et métabolisme).**

Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

**Absorption**

Le métoclopramide est rapidement absorbé du tractus digestif. La biodisponibilité est généralement de 80 %, toutefois il existe une variabilité inter-individuelle liée à un effet de premier passage hépatique.

**Distribution**

Le métoclopramide est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est de 2,2 à 3,4 l/kg. Il se fixe peu aux protéines plasmatiques. Il passe à travers le placenta et dans le lait.

**Biotransformation**

Le métoclopramide est peu métabolisé.

**Élimination**

Le métoclopramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre ou sulfoconjuguée.
La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

**Insuffisance rénale :**

La clairance du métoclopramide est diminuée jusqu'à 70 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, alors que la demi-vie d'élimination plasmatique est augmentée (environ 10 heures pour une clairance de la créatinine de 10-50 ml/minute et de 15 heures pour une clairance de la créatinine < 10 ml/minute).

**Insuffisance hépatique :**

Une accumulation du métoclopramide a été observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique, associée à une diminution de 50 % de la clairance plasmatique.

**Faible métabolisation du CYP2D6**

L'élimination du métoclopramide peut être ralentie chez les patients présentant une faible métabolisation du CYP2D6 (en comparaison aux patients ayant une métabolisation intermédiaire, rapide ou ultra-rapide du CYP2D6) ; augmentation possible du risque de troubles extrapyramidaux liés au métoclopramide (Voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Hydroxyéthylcellulose, cyclamate de sodium, saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), acide citrique monohydraté, arôme abricot-orange (extrait hydro-alcoolo soluble d'essences d'orange et de citron, vanilline, aldéhyde benzoïque, ionones, alcool benzylique, linalol, isoamyle caproate, éthyle caproate, éthanol, propylèneglycol), eau purifiée.

**6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3. Durée de conservation**

30 mois.

**6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

**6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

125 ml ou 200 ml en flacon (en verre brun de type III) fermé par un bouchon sécurité-enfant avec seringue pour administration orale graduée en milligrammes et portant la mention « Métoclopramide 1 mg/ ml ».

**6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas de précautions particulières d'élimination.

Pour ouvrir le flacon, il faut tourner le bouchon sécurité-enfant en appuyant dessus.

Le flacon doit être refermé après chaque utilisation.

Ce médicament s'administre par voie orale avec une seringue pour administration orale en polyéthylene/polystyrène, graduée en milligramme (mg) avec mention de 1 mg - 2 mg - 2,5 mg - 5 mg ? 7,5 mg - 10 mg. Elle porte la mention « Métoclopramide 1 mg/ml ».

La dose à administrer pour une prise est obtenue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondante à la dose prescrite. La dose se lit au niveau de la collerette de la seringue pour administration orale. Un trait de butée est disposé sur la partie haute du corps de la seringue pour administration orale, afin de bloquer les deux éléments et éviter qu'ils ne se séparent lors de l'utilisation de la seringue pour administration orale. Le trait de butée ne sert pas à la mesure de la dose.

Par exemple : pour prélever la dose à administrer de 2 mg, tirer le piston jusqu'à ce que la graduation 2 mg inscrite sur le piston atteigne la collerette de la seringue pour administration orale.

Après utilisation, refermer le flacon de la solution buvable. La seringue ne doit pas rester tremper dans le flacon. La seringue pour administration orale doit être rincée avec de l'eau puis séchée après chaque utilisation. Puis ranger immédiatement la seringue pour administration orale dans sa boîte dans un endroit inaccessible aux enfants. Ne jamais séparer la seringue pour administration orale des autres éléments de conditionnement du médicament (flacon, boîte,

notice).

L'usage de la seringue pour administration orale est strictement réservé à l'administration de PRIMPERAN 0,1%, solution buvable.

#### 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**SANOFI WINTHROP INDUSTRIE**
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

#### 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 322 029 7 3 : 125 ml en flacon (verre brun) muni d'un bouchon sécurité-enfant et une seringue pour administration orale.

- 34009 308 614 3 1 : 200 ml en flacon (verre brun) muni d'un bouchon sécurité-enfant et une seringue pour administration orale.

#### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

#### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I