

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

RECHTSTREEKSE MEDEDELING AAN DE GEZONDHEIDSZORGBEOEGENAARS

Metoclopramide: een update van de indicaties en de posologie om het risico op (voornamelijk neurologische) bijwerkingen te verminderen

Geachte Mevrouw, Mijnheer, Dokter,

De vergunninghouders Sanofi Belgium, Takeda Belgium en Eurogenerics, het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) zouden graag uw aandacht vestigen op het gewijzigd advies, volgend op een Europese herziening van de voordelen en de risico's van metoclopramide:

SAMENVATTING VAN HET NIEUWE ADVIES

Gelimiteerde dosis en duur van gebruik

- Om de risico's op neurologische en andere bijwerkingen te verminderen, mag metoclopramide enkel worden voorgeschreven voor kortdurend gebruik volgens de aanbevolen dosissen en dosisintervallen.
- Intraveneuze dosissen moeten worden toegediend via een trage bolusinjectie (gespreid over minstens 3 minuten) om het risico op optreden van bijwerkingen, inclusief cardiovasculaire reacties, te verminderen.
- Door het risico op bijwerkingen met hoge dosissen, worden volgende hooggedoseerde formuleringen geschrapt:
 - o Zetpillen met een dosis van 20 mg
 - o Orale vloeibare formuleringen met een concentratie hoger dan 1 mg/ml
 - o Injecteerbare formuleringen met een concentratie hoger dan 5 mg/ml.

De therapeutische indicaties worden als volgt beperkt:

Volwassen patiënten

- Metoclopramide is geïndiceerd voor kortdurend gebruik bij de preventie en behandeling van misselijkheid en braken, inclusief deze geassocieerd aan chemotherapie, radiotherapie, chirurgie en migraine. Voor gedetailleerde indicaties, gelieve de volledige lijst van indicaties in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) (bijlage 2) te raadplegen.
- De maximale dosis per 24 uur bedraagt 30 mg (of 0,5 mg/kg lichaamsgewicht), wanneer oraal, rectaal, intraveneus of intramusculair toegediend.
- De maximale aanbevolen behandelingsduur is 5 dagen.

Pediatrische patiënten (met een leeftijd van 1-18 jaar)

- Gebruik van metoclopramide moet worden beperkt tot tweedelijns behandeling bij kinderen voor volgende indicaties:

- o Behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken (enkel intraveneuze toediening)
- o Preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (enkel orale of intraveneuze toediening).
- De aanbevolen dosis is 0,1 tot 0,15 mg/kg lichaamsgewicht, herhaald tot maximaal 3 maal per dag. De maximale dosis per 24 uur is 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.
- Orale oplossingen moeten worden toegediend met behulp van de aangepaste geïnduceerde orale spuit om een accurate toediening te verzekeren.

Pediatrie patiënten (met een leeftijd van 0-1 jaar)

- Metoclopramide is gecontraïndiceerd voor kinderen jonger dan 1 jaar, en mag in geen enkel geval worden toegediend omwille van het risico op neurologische reactie en methemoglobinemie.

In bijlage 2 vindt u een overzicht van de rubrieken van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) die werden gewijzigd naar aanleiding van deze herziening. De volledige en aangepaste SKP van de betrokken producten kan u terugvinden op de website van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten: www.fagg-afmps.be.

Verdere informatie

In december 2011 werd een Europese herziening van de baten-risicoverhouding van metoclopramide, inclusief een afweging van de verschillende leeftijdsgroepen, geïnitieerd door het Europees Geneesmiddelenbureau. Deze herziening werd aangevraagd door de Franse nationale autoriteit, omwille van bezorgdheden over de werkzaamheid en de veiligheid met betrekking tot de neurologische en de cardiovasculaire toxiciteit.

Deze herziening bevestigde het gekende veiligheidsprofiel van metoclopramide, inclusief de risico's op neurologische bijwerkingen (bv. acute extrapyramidale symptomen en irreversibele tardieve dyskinesie). Het risico op deze bijwerkingen is groter bij hoge dosissen of langdurig gebruik, en is eveneens groter bij kinderen dan bij volwassenen.

In chronische condities wegen de voordelen niet op tegen de risico's op neurologische bijwerkingen. Daarom dient metoclopramide niet te worden gebruikt in deze chronische indicaties (bv. gastroparese, dyspepsie, gastro-oesofagale refluxziekte).

Bij kinderen moet het gebruik van metoclopramide voor de behandeling van gekende postoperatieve misselijkheid en braken, en preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken beperkt worden tot tweedelijns behandeling. In alle andere indicaties wegen de risico's, op neurologische bijwerkingen, op tegen de voordelen van de behandeling.

Bijzondere voorzichtigheid moet in acht worden genomen met betrekking tot de dosissen en dosisintervallen wanneer metoclopramide wordt voorgeschreven en toegediend aan kinderen. Een pediatrie doseringstabel werd toegevoegd in de SKP. De volledige informatie met betrekking tot het voorschrijven kan worden teruggevonden in de SKP.

Gegeven het feit dat zeer zelden cardiovasculaire reacties geassocieerd met metoclopramide werden gerapporteerd, voornamelijk bij intraveneuze toediening, dient bijzondere voorzichtigheid in acht te worden genomen bij risicopopulaties zoals: ouderen, patiënten met hartgeleidingsstoornissen (inclusief QT-verlenging), niet-gecorrigeerde verstoring van het elektrolytenevenwicht, bradycardie en patiënten die geneesmiddelen innemen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

De bovenstaande informatie is nuttig voor een goede behandeling van uw patiënten met metoclopramide. Gelieve deze informatie te delen met relevante collega's en gezondheidswerkers.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht om alle gevallen van vermoedelijke bijwerkingen in samenhang met het gebruik van metoclopramide te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (BCGH) van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papierene gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres FAGG – BCGH – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/254.80.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Bijwerkingen in samenhang met het gebruik van metoclopramide kunnen eveneens gemeld worden aan de dienst Geneesmiddelenbewaking van de desbetreffende farmaceutische firma (zie bijlage 1).

Indien u vragen hebt of bijkomende informatie wenst, neem dan contact op met de Afdeling Medische Informatie van de in bijlage 1 vermelde verantwoordelijke farmaceutische firma's.

Hoogachtend,

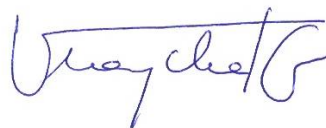
De houders van de vergunning voor het in de handel brengen:

Johan Imschoot



Medical Affairs Director
Takeda Belgium

Koen Vranckx



Verantwoordelijke
apotheker
Sanofi Belgium

Kristl Vandenbussche



Pharmaceutical Affairs
Director
Eurogenerics

Bijlagen

1. Lijst met specialiteiten op basis van metoclopramide en de vergunninghouders
2. Gewijzigde delen van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (opgesplitst per toedieningsroute)

Bijlage 1: Lijst met specialiteiten op basis van metoclopramide en de vergunninghouders

Vergunninghouder	Productnaam	Sterkte	Toedienings- vorm	Extra informatie
Sanofi Belgium Leonardo Da Vincilaan 19 1831 Diegem, België +32 (0)2 710 54 00	Primperan	10mg	Tablet	Gewijzigde indicatie
Sanofi Belgium Leonardo Da Vincilaan 19 1831 Diegem, België +32 (0)2 710 54 00	Primperan	5mg/5ml	Drank	Gewijzigde indicatie en toevoeging van gegradueerde orale spuit
Sanofi Belgium Leonardo Da Vincilaan 19 1831 Diegem, België +32 (0)2 710 54 00	Primperan	10mg/2ml	Oplossing voor injectie	Gewijzigde indicatie
Sanofi Belgium Leonardo Da Vincilaan 19 1831 Diegem, België +32 (0)2 710 54 00	Primperan	20mg	Zetpil	Wordt stopgezet
Takeda Belgium Gentsesteenweg 615 1080 Brussel, België + 32(0)2 464 06 11	Dibertil	5mg	Capsule	Gewijzigde indicatie
Takeda Belgium Gentsesteenweg 615 1080 Brussel, België + 32(0)2 464 06 11	Dibertil	10mg	Capsule	Gewijzigde indicatie
Eurogenerics Heizel Esplanade b 22 1020 Brussel, België + 32 (0)2 479 78 78	Metoclopramide EG	10 mg	Capsule	Gewijzigde indicatie

Bijlage 2: Gewijzigde delen van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (opgesplitst per toedieningsroute)

De volgende bewoordingen moeten worden opgenomen in de SKP van de vergunningen voor het in de handel brengen, te wijzigen volgens relevantie:

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

4.1 Therapeutische indicaties

Parenterale weg/IM-IV

Volwassenen

{Handelsnaam} 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

{Handelsnaam} is geïndiceerd bij kinderen (leeftijd 1-18 jaar) voor:

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

Orale weg

Volwassenen

{Handelsnaam} is 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

{Handelsnaam} is geïndiceerd bij kinderen (leeftijd 1-18 jaar) voor:

- Preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV) als tweedelijns optie

Rectale weg

Volwassenen

{Handelsnaam} is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV)
- Preventie van door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (RINV)

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	> 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)

Preparaten met onmiddellijke afgifte

De aanbevolen enkelvoudige dosis is 10 mg, tot drie keer per dag herhaald.

Alle preparaten

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	> 60 kg	10 mg	Tot 3 keer per dag

[Een geschikt afmeethulpmiddel moet met het product worden meegeleverd, en de gebruiksaanwijzing moet opgenomen zijn in de SKP]

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

M.b.t. tabletten/capsules/granulaat

Afhankelijk van de sterkte van de preparaten dient geschikte aanvullende informatie betreffende aanpassing van de dosering opgenomen te zijn in de SKP.

M.b.t. preparaten die niet gebruikt kunnen worden om een dosis van 5 mg toe te dienen

Tabletten/capsules/granulaat zijn niet geschikt voor gebruik bij kinderen met minder dan 61 kg lichaamsgewicht.

Andere farmaceutische vormen/sterktes kunnen geschikter zijn voor toediening aan deze populatie.

M.b.t. preparaten die gebruikt kunnen worden om een dosis van 5 mg toe te dienen

Tabletten/capsules/granulaat 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.

Rectale 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.

Alle toedieningswegen

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).

Alle toedieningswegen

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).

Afhankelijk van de preparaten dient voor deze specifieke populaties geschikte bijkomende informatie betreffende doseringsaanpassing te zijn opgenomen in de Samenvatting van de productkenmerken:

<Andere farmaceutische vormen/sterktes kunnen geschikter zijn voor toediening aan deze populatie(s)>

<Dit preparaat is niet geschikt 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

Voor alle preparaten

- 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 extrapyramidale stoornissen (zie rubriek 4.4)

Voor rectale preparaten

- Recente voorgeschiedenis van proctitis of rectale bloedingen
- Gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar

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.

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).

Bijkomende verklaringen met betrekking tot hulpstoffen

[Nationaal aanvullen, indien nodig]

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alle toedieningswegen

Gecontraïndiceerde combinatie

Gelijktijdig gebruik van levodopa of dopaminerge agonisten en metoclopramide is gecontraïndiceerd 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 maag-darmstelsel.

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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Alle toedieningswegen

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

Alle toedieningswegen

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

Alle toedieningswegen

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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		

	Niet bekend	Methemoglobinemie, die geassocieerd zou kunnen zijn aan NADH-cytochroom-b5-reductasedeficiëntie, vooral bij pasgeborenen (zie rubriek 4.4) Sulfhemoglobinemie, hoofdzakelijk bij gelijktijdige toediening van hoge dosissen geneesmiddelen die zwavel vrijgeven
Hartaandoeningen		
	Soms	Bradycardie, vooral bij intraveneuze preparaten
	Niet bekend	Hartstilstand, welke optreedt kort na injecteerbaar gebruik en die kan volgen op bradycardie (zie rubriek 4.4); atrioventriculaire blok; sinuspauze, vooral bij intraveneuze preparaten; verlengd QT op electrocardiogram; Torsade de Pointes
Endocriene aandoeningen*		
	Soms	Amenorrhoe, hyperprolactinemie
	Zelden	Galactorrhee
	Niet bekend	Gynaecomastie
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Vaak	Diarree
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vaak	Asthenie
Immuunsysteemaandoeningen		
	Soms	Overgevoeligheid
	Niet bekend	Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock, vooral bij intraveneuze preparaten)
Zenuwstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Slaperigheid
	Vaak	Extrapiramidale stoornissen (voornamelijk 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, dyskinesie, verlaagd bewustzijn
	Zelden	Convulsies, 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
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)

* 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, hallucinatie.

4.9 Overdosering

Alle toedieningswegen

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alle toedieningswegen

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.