

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1. Naam van het geneesmiddel

Metoclopramide hydrochloride 10 mg, zetpil.

### 2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per zetpil 10 mg metoclopramide hydrochloride (als 1H<sub>2</sub>O).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. Farmaceutische vorm

Zetpil

### 4. Klinische gegevens

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Metoclopramide HCl is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en volwassenen bij:

- Profylaxe van (vertraagde) misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie, radiotherapie en postoperatief
- Symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, o.a. ten gevolge van migraine of in de palliatieve fase

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen*

Profylaxe van vertraagde misselijkheid en braken bij chemotherapie:

**Rectaal** (-, hydrochloride als 1-water): volwassenen 10 mg per keer, tot 3x per dag, max. 30 mg (of 0.5 mg/kg lichaamsgewicht) per dag.

Profylaxe van misselijkheid en braken bij radiotherapie:

**Rectaal** (-, hydrochloride als 1-water): volwassenen 10 mg per keer, tot 3x per dag, max. 30 mg (of 0.5 mg/kg lichaamsgewicht) per dag.

Symptomatische behandeling van misselijkheid en braken:

**Rectaal** (-, hydrochloride als 1-water): volwassenen bij een migraineaanval 10 mg per keer, in combinatie met een analgeticum, max. 30 mg per dag.

Misselijkheid en braken in de palliatieve fase:

**Rectaal** (-, hydrochloride als 1-water): volwassenen 10 mg 3x per dag, bij onvoldoende effect 10 mg 4x per dag of 20 mg 3x per dag.

##### *Pediatrische patiënten*

Ernstige misselijkheid en braken waarvan de oorzaak bekend is en indien behandeling met andere middelen onvoldoende effectief is gebleken:

**Rectaal:** vanaf 1 jaar tot 18 jaar: 0,5 mg/kg/dag in 3 doses, max: 30 mg/dag. Behandelduur: alleen kortdurend gebruik, maximaal 5 dagen.

Voor toepassing in kinderen wordt metoclopramide alleen aangeraden als kortdurend gebruik (maximaal 5 dagen) en wanneer er geen alternatieve opties zijn vanwege het risico

op bijwerkingen, zoals extrapiramidale verschijnselen. Metoclopramide is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Vanwege het risico op neurologische bijwerkingen mag metoclopramide niet langer dan 5 dagen gebruikt worden in een maximale dosering van 10 mg 3x per dag bij volwassenen.

#### Wijze van toediening

De zetpil met de punt naar voren rectaal inbrengen.

Tijdsinterval van minimaal 6 uur tussen twee innamemomenten dient in acht genomen te worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Aangeboren lang-QT-intervalsyndroom
- 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 antipsychotica of metoclopramide geïnduceerde tardieve dyskinesie
- Epilepsie (verhoging van frequentie en intensiteit van crises)
- Ziekte van Parkinson
- Combinatie met levodopa of dopaminerge agonisten
- 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
- Recente voorgeschiedenis van proctitis of rectale bloedingen

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Extra voorzichtigheid is geboden bij:

- Kinderen en jongvolwassenen, vanwege het risico op extrapiramidale bijwerkingen. Metoclopramide moet direct gestaakt worden wanneer extrapiramidale bijwerkingen optreden
- In combinatie met antipsychotica is maligne neuroleptisch syndroom gerapporteerd (evenals bij metoclopramide monotherapie). Metoclopramide moet direct gestaakt worden bij maligne neuroleptisch syndroom.
- Onderliggende neurologische aandoeningen en bij gebruik van andere geneesmiddelen die op het centrale zenuwstelsel inwerken (zie rubriek 4.3)
- Ziekte van Parkinson, omdat metoclopramide de symptomen van de ziekte versterkt
- Methemoglobinemie, omdat metoclopramide als mogelijke bijwerking methemoglobinemie (mogelijk gerelateerd aan NADH cytochroom b5 reductase deficiëntie) geeft
- Hartaandoeningen, omdat voor metoclopramide, vooral via de intraveneuze route, ernstige cardiovasculaire bijwerkingen zijn gemeld (circulatoire collaps, ernstige bradycardie, hartstilstand en verlenging van het QT-interval)
- Hartfalen, omdat opioïden orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken en dit risico hoger is bij patiënten met hartfalen
- Leverfunctiestoornissen, omdat metoclopramide wordt gemetaboliseerd in de lever.

Verlaag de dosering naar 50% van de normale dosering bij matige en ernstige levercirrose (Child-Pugh B en C). Monitor bijwerkingen.

- Nierfunctiestoornissen, omdat metoclopramide wordt uitgescheiden via de nieren. Verlaag de dosering naar 50% van de standaarddosering bij een creatinineklaring 10-50 ml/min. Verlaag de dosering naar 25% van de standaarddosering bij een creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min.

Verder is voorzichtigheid geboden bij de langdurige behandeling van metoclopramide vanwege het risico op tardieve dyskinesie, die mogelijk onomkeerbaar is, vooral bij ouderen patiënten. De maximale behandelduur is vijf dagen en dient stopgezet te worden indien klinische verschijnselen van tardieve dyskinesie optreden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen**

##### Levodopa of dopaminerge agonisten

Metoclopramide en centrale dopaminerge middelen kunnen elkaars werking tegengaan. De combinatie wordt daarom ontraden.

##### 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

De sedatieve effecten van depressoren van het centraal zenuwstelsel en metoclopramide worden versterkt.

##### Antipsychotica

Metoclopramide kan een additief effect hebben op andere antipsychotica 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.

##### Atovaquon

Metoclopramide verlaagt de plasmaconcentratie van atovaquon.

##### Digoxine

Metoclopramide kan de biologische beschikbaarheid van digoxine verminderen.

##### Ciclosporine

Metoclopramide verhoogt de biologische beschikbaarheid van ciclosporine.

##### Mivacurium en suxamethonium

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

##### Sterke CYP2D6-remmers

De blootstelling aan metoclopramide verhoogd in combinatie met sterke CYP2D6-remmers zoals fluoxetine en paroxetine.

##### Alcohol

Alcohol versterkt het sedatieve effect van metoclopramide. Vermijd deze combinatie.

#### *Pediatrische patiënten*

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Van de dopamine-antagonisten heeft metoclopramide de voorkeur bij misselijkheid en braken in de zwangerschap. Dit middel is het beste onderzocht. Vermijd gebruik vlak voor de bevalling vanwege een risico op extrapiramidale stoornissen bij de pasgeborene.

#### Borstvoeding

Metoclopramide gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Metoclopramide bevordert de lactatie en kan tijdens het geven van borstvoeding kortdurend worden gebruikt.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen (pre)klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de invloed van metoclopramide op de vruchtbaarheid. Met de beschikbare literatuur kan niet worden onderbouwd dat dit middel moet worden vermeden bij vrouwen met kinderwens.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken**

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**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Extrapiramidale stoornissen, parkinsonachtige verschijnselen, depressie, slaperigheid, acathisie, asthenie en diarree zijn de meest voorkomende gemelde bijwerking(en) die optreden van de met metoclopramide behandelde patiënten.

Bij kinderen worden extrapiramidale verschijnselen, slaperigheid en obstipatie gemeld als voorkomende bijwerkingen. Bij neonaten is methemoglobinemie die gerelateerd zou kunnen zijn aan een NADH cytochroom b5 reductase gebrek gerapporteerd.

Extrapiramidale verschijnselen en slaperigheid treden frequenter op wanneer hoge doseringen worden gebruikt, vooral bij kinderen en jongvolwassenen.

#### Overzicht van bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen van metoclopramide. Binnen de systeem/ orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem /orgaanklasse              | Frequentie | Bijwerking                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Onbekend   | Methemoglobinemie, die geassocieerd zou kunnen zijn aan NADH cytochroom-b5-reductasedeficiëntie, vooral bij pasgeborenen (zie rubriek 4.4)<br>Sulfahemoglobinemie, hoofdzakelijk bij gelijktijdige toediening van hoge |

| Systeem /orgaanklasse                                 | Frequentie                                                              | Bijwerking                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       |                                                                         | dosissen geneesmiddelen die zwavel afgeven                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Hartaandoeningen                                      | Soms<br><br>Onbekend                                                    | Bradycardie, vooral bij intraveneuze preparaten<br>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<br>Zelden<br>Onbekend                                              | Amenorroe, Hyperprolactinemie<br>Galactorroe<br>Gynaecomastie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                          | Vaak                                                                    | Diarree                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak                                                                    | Asthenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Immuunsysteemaandoeningen                             | Soms                                                                    | Overgevoeligheid<br>Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock, vooral bij intraveneuze preparaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Zenuwstelselaandoening                                | Zeer vaak<br>Vaak<br><br><br><br><br>Soms<br><br>Zelden<br><br>Onbekend | Slaperigheid<br>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<br>Dystonie (inclusief visuele stoornissen en oculogyrische crisis), dyskinesie, verlaagd bewustzijn<br>Convulsie vooral bij epileptische patiënten<br>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<br>Soms<br>Zelden<br>Onbekend                                      | Depressie<br>Hallucinatie<br>Verwarde toestand<br>Zelfmoordgedachte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Systeem /orgaanklasse | Frequentie           | Bijwerking                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bloedvataandoening    | Vaak<br><br>Onbekend | Hypotensie, vooral bij intraveneuze preparaten<br>Shock, syncope (flauwvallen) na injecteerbaar gebruik, acute hypertensie bij patiënten met feochromocytoom (zie rubriek 4.3), tijdelijke verhoging van de bloeddruk. |

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### **4.9 Overdosering**

De belangrijkste symptomen van een metoclopramide-intoxicatie zijn extrapiramidale stoornissen, slaperigheid, verlaagd bewustzijn, verwardheid, hallucinatie, en cardiorespiratoir arrest.

Bij extrapiramidale stoornissen kan biperideen of een benzodiazepine overwogen worden. 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.

#### *Werkingsmechanisme*

Metoclopramide (HCl) is een dopamine receptor antagonist en is een potent prokineticum. Metoclopramide wordt toegepast bij de behandeling van gastro-intestinale klachten en als anti-emeticum bij misselijkheid en braken ten gevolge van migraine, chemotherapie of in de postoperatieve fase. De werking van metoclopramide als anti-emeticum berust enerzijds op antagonisme van centrale dopamine receptoren ( $D_2$ ) in het braakcentrum en in de chemotriggerzone. Perifeer bevordert metoclopramide de maagdarmmotiliteit en maaglediging door blokkade van de perifere  $D_2$  receptoren en door bevordering van de acetylcholine gevoeligheid. Anderzijds berust de werking bij chemotherapie geïnduceerd braken op antagonisme van serotonerge  $5HT_3$ - receptoren en agonisme van  $5HT_4$ -receptoren.

#### Veiligheid

De bijwerkingen bij rectaal gebruik zijn van dezelfde aard als bij oraal gebruik. Voor kortdurend gebruik lijkt metoclopramide veilig gebruikt te kunnen worden. Bijwerkingen die optreden zijn extrapiramidale verschijnselen en parkinsonachtige verschijnselen, zoals dyskinesie. Andere bijwerkingen die op kunnen treden zijn slaperigheid, diarree en hypotensie. De European Medicines Agency (EMA) heeft een waarschuwingsbericht naar buiten gebracht dat in verband met het risico op neurologische bijwerkingen metoclopramide niet langer dan 5 dagen gebruikt mag worden in een maximale dosering van 10 mg 3dd bij volwassenen.

### Pediatrische patiënten

Voor toepassing in kinderen wordt metoclopramide alleen aangeraden als kortdurend gebruik (maximaal 5 dagen) en wanneer er geen alternatieve opties zijn vanwege het risico op bijwerkingen, zoals extrapiramidale verschijnselen. Metoclopramide is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na rectale toediening bedraagt de relatieve biologische beschikbaarheid in vergelijking met de intraveneuze toepassing 53 tot 72%. Piekplasma'spiegels worden bereikt na 2 tot 3 uur. De biologische beschikbaarheid tussen rectale en orale metoclopramide formuleringen is vergelijkbaar en kan bij beiden variëren vanwege het first-pass effect.

### Distributie

Het verdelingsvolume is 2-3 l/kg. De plasma eiwitbinding bedraagt 13 tot 22 %.

### Biotransformatie

Metoclopramide wordt deels gemetaboliseerd via N-deethylering en N-hydroxylering, voornamelijk door CYP2D6. Verder ondergaat het conjugatiereacties (glucuronidering en sulfatering); een belangrijke metaboliet is het N-4-sulfaatconjugaat.

### Eliminatie

Metoclopramide wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine, zowel in onveranderde vorm als in sulfaat- of glucuronideconjugaat vorm. De voornaamste metaboliet is N-4 zwavelconjugaat.

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 5 tot 6 uur, ongeacht de toedieningsweg, en is verlengd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

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

## **6. Farmaceutische gegevens**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose (100) 1 H<sub>2</sub>O  
Witepsol H15

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

6 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgen bij opslag**

Bewaren beneden 25 °C  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Zetpil van 2,3 ml in zetpilstrips. Per 12 zetpillen verpakt in een doos.



#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### **7. Fabrikant**

Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen  
Boerhaavelaan 24  
2035 RC Haarlem

#### **8. Datum van herziening van de tekst**

December 2021