

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoclopramidemonohydrochloride Accord 10 mg Tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat

Metoclopramidehydrochloride overeenkomend met 10 mg watervrij metoclopramidehydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elk tablet bevat 101,24 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot vaalwitte, ronde, biconvexe tabletten met de opdruk 'BD' op de ene kant en een breukstreep op de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Volwassenen

Metoclopramide is bij volwassenen geïndiceerd 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 ook worden gebruikt in combinatie met orale analgetica om bij acute migraine de absorptie van analgetica te bevorderen.

##### Pediatrische patiënten

Metoclopramide is bij kinderen (in de leeftijd van 1-18 jaar) geïndiceerd voor:

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### Volwassenen

De aanbevolen enkelvoudige dosis is 10 mg, maximaal drie maal per dag.

De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis is 30 mg of 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

De maximaal aanbevolen behandelingsduur is 5 dagen.

#### Preventie van vertraagde, door chemotherapie geïnduceerde, misselijkheid en braken (CINV) (pediatrische patiënten in de leeftijd van 1-18 jaar)

De aanbevolen dosis is 0,1 tot 0,15 mg/kg lichaamsgewicht, maximaal drie maal per dag, oraal. De maximale dosis per 24 uur is 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

#### *Doseringstabel*

<u>Leeftijd</u>	<u>Lichaamsgewicht</u>	<u>Dosis</u>	<u>Frequentie</u>
<u>1-3 jaar</u>	<u>10-14 kg</u>	<u>1 mg</u>	<u>Maximaal 3 maal per dag</u>
<u>3-5 jaar</u>	<u>15-19 kg</u>	<u>2 mg</u>	<u>Maximaal 3 maal per dag</u>
<u>5-9 jaar</u>	<u>20-29 kg</u>	<u>2,5 mg</u>	<u>Maximaal 3 maal per dag</u>
<u>9-18 jaar</u>	<u>30-60 kg</u>	<u>5 mg</u>	<u>Maximaal 3 maal per dag</u>
<u>15-18 jaar</u>	<u>≥ 60kg</u>	<u>10 mg</u>	<u>Maximaal 3 maal per dag</u>

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

Tabletten zijn niet geschikt voor gebruik bij kinderen die minder wegen dan 30 kg. Andere farmaceutische formuleringen/sterktes kunnen geschikter zijn voor gebruik bij deze patiëntengroep.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Ouderen*

Bij oudere patiënten moet een dosisreductie worden overwogen op geleide van de nier- en leverfunctie en de algemene zwakheid van de patiënt.

##### *Nierfunctiestoornissen:*

Bij patiënten met een nieraandoening in de eindfase (creatinineklaring  $\leq$  15 ml/min) moet de dagelijkse dosis worden gereduceerd met 75%.

Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15-60 ml/min) moet de dosis worden gereduceerd met 50% (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornissen:*

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen moet de dosis worden gereduceerd met 50% (zie rubriek 5.2).

#### Pediatrische patiënten

Metoclopramide is gecontraïndiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

Tussen twee doses moet een minimaal interval van 6 uur worden nageleefd, zelfs in gevallen van braken of afstoting van de dosis (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

#### *Bijzondere waarschuwingen*

##### Neurologische aandoeningen

Met name bij kinderen en jongvolwassenen, en/of bij hoge doseringen, kunnen zich extrapiramidale verschijnselen voordoen. Deze reacties treden gewoonlijk op aan het begin van de behandeling en kunnen na één enkele dosis optreden. De behandeling met metoclopramide moet onmiddellijk worden gestaakt in het geval dat er extrapiramidale verschijnselen optreden. Deze effecten zijn over het algemeen na stopzetting van de behandeling volledig reversibel, maar het kan nodig zijn dat er een symptomatische behandeling moet worden ingesteld (benzodiazepinen bij kinderen en/of anticholinerge, anti-Parkinson geneesmiddelen bij volwassenen).

Het tijdsinterval van minstens 6 uur tussen twee doses metoclopramide, dat in rubriek 4.2 wordt aangegeven, moet worden nageleefd, zelfs in het geval van braken en afstoting van de dosis, om te voorkomen dat de patiënt een overdosis krijgt.

Een langdurige behandeling met metoclopramide kan mogelijk irreversibele tardieve dyskinesie veroorzaken, vooral bij ouderen. Vanwege het risico op tardieve dyskinesie mag de behandeling niet langer duren dan 3 maanden (zie rubriek 4.8). De behandeling moet worden gestaakt als er klinische verschijnselen van tardieve dyskinesie optreden.

Bij het gebruik van metoclopramide in combinatie met neuroleptica en bij metoclopramide als monotherapie is het maligne neurolepticasyndroom gemeld (zie rubriek 4.8). In het geval dat er symptomen van het maligne neurolepticasyndroom optreden moet metoclopramide onmiddellijk worden gestaakt en moet een geschikte behandeling worden ingesteld.

Bijzondere voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met onderliggende neurologische aandoeningen en bij patiënten die worden behandeld met andere geneesmiddelen die op het CZS werken (zie rubriek 4.3).

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

#### Methemoglobinemie

Methemoglobinemie die gerelateerd zou kunnen zijn aan een NADH cytochroom b5 reductase deficiëntie, is gerapporteerd. In deze gevallen moet onmiddellijk en permanent gestopt worden met het gebruik van metoclopramide en passende maatregelen worden getroffen, zoals behandeling met methyleenblauw.

#### Hartaandoeningen

Er zijn gevallen gemeld van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, waaronder gevallen van circulatoire collaps, ernstige bradycardie, hartstilstand en verlenging van het QT-interval, na toediening van metoclopramide als injectie, met name via de intraveneuze route (zie rubriek 4.8).

Speciale voorzichtigheid moet worden betracht als metoclopramide, met name via de intraveneuze route, wordt toegediend aan ouderen, aan patiënten met hartgeleidingsstoornissen (waaronder verlenging van het QT-interval), patiënten met ongecorrigeerde storing in de elektrolytenhuishouding, patiënten met bradycardie en patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Intraveneuze doses moeten worden toegediend als een langzame bolus (minstens 3 minuten) om het risico op bijwerkingen (zoals hypotensie en akathisie) te reduceren.

#### Nier- en leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen of met ernstige leverfunctiestoornissen wordt een dosisreductie aanbevolen (zie rubriek 4.2).

#### Metoclopramidemonohydrochloride Accord bevat lactose

Metoclopramidemonohydrochloride Accord Tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *Gecontraïndiceerde combinatie*

Levodopa of dopaminerge agonisten en metoclopramide hebben een wederzijds antagonisme (zie rubriek 4.3).

#### **Combinaties die moeten worden vermeden**

Alcohol versterkt de sederende werking van metoclopramide.

### **Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden**

Vanwege het prokinetische effect van metoclopramide kan de absorptie van bepaalde geneesmiddelen worden veranderd.

#### *Anticholinergica en morfinederivaten*

Anticholinergica en morfinederivaten kunnen een wederzijds antagonisme met metoclopramide op de motiliteit van het spijsverteringskanaal hebben.

#### *CZS-depressiva (morfinederivaten, anxiolytica, sedatieve H1 antihistaminica, sedatieve antidepressiva, barbituraten, clonidine en gerelateerde middelen)*

De sederende werking van CZS-depressiva en metoclopramide wordt versterkt.

#### *Neuroleptica*

Metoclopramide kan samen met andere neuroleptica additief zijn op het optreden van extrapiramidale verschijnselen.

#### *Serotonerge geneesmiddelen*

Het gebruik van metoclopramide met serotonerge geneesmiddelen zoals SSRI's kan het risico op het serotoninesyndroom verhogen.

#### *Digoxine*

Metoclopramide kan de biologische beschikbaarheid van digoxine verlagen. Zorgvuldige bewaking van de digoxine plasmaconcentratie is vereist.

#### *Cyclosporine*

Metoclopramide verhoogt de biologische beschikbaarheid van cyclosporine ( $C_{\max}$  met 46% en systemische blootstelling met 22%). Zorgvuldige bewaking van de cyclosporine plasmaconcentratie is vereist. De klinische gevolgen zijn onzeker.

#### *Mivacurium en suxamethonium*

Metoclopramide via injectie kan de duur van de neuromusculaire blokkade verlengen (door remming van plasmacholinesterase).

#### *Sterke CYP2D6-remmers*

De systemische blootstellingsniveaus van metoclopramide worden verhoogd als metoclopramide gelijktijdig wordt toegediend met krachtige CYP2D6-remmers zoals fluoxetine en paroxetine. Hoewel de klinische significantie hiervan niet zeker is, moeten patiënten worden bewaakt voor het optreden van bijwerkingen.

#### *Rifampicine*

In een gepubliceerde studie uitgevoerd bij 12 gezonde vrijwilligers heeft de toediening van 600 mg rifampicine gedurende 6 dagen geleid tot verminderde plasmische metoclopramide blootstelling (AUC-gebied onder de curve) en de maximale concentratie ( $C_{\max}$ ) met respectievelijk 68% en 35%. Hoewel de klinische significantie onzeker is wanneer metoclopramide wordt gecombineerd met rifampicine, of met andere sterke inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne), moeten patiënten worden gecontroleerd op een mogelijk gebrek van de anti-emetische werking.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Een ruime hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 die zijn blootgesteld), wijzen niet op malformatieve of foetale toxiciteit. Metoclopramide mag tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat klinisch noodzakelijk is. Vanwege de farmacologische eigenschappen (zoals ook bij andere neuroleptica), kunnen extrapiramidale verschijnselen in de neonat aan het einde van de zwangerschap niet worden uitgesloten als metoclopramide tijdens de zwangerschap werd toegediend. Aan het einde van de zwangerschap moet metoclopramide worden vermeden. Als metoclopramide toch wordt gebruikt, moet de neonat controle worden uitgevoerd..

### Borstvoeding

Metoclopramide wordt in geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. Bijwerkingen kunnen niet worden uitgesloten bij de baby's die borstvoeding krijgt. Daarom wordt metoclopramide tijdens de periode van het geven van borstvoeding niet aangeraden. Staking van de behandeling met metoclopramide bij vrouwen die borstvoeding geven, moet worden overwogen.

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

Metoclopramide kan slaperigheid, duizeligheid, dyskinesie en dystonieën veroorzaken, die invloed kunnen hebben op de visus en op het vermogen om te rijden en machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse en worden gedefinieerd aan de hand 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
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
	Soms	Overgevoeligheid
	Niet bekend	Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock, vooral bij de intraveneuze formulatie)
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
	Niet bekend	Methemoglobinemie die gerelateerd zou kunnen zijn aan een NADH cytochrom b5 reductase deficiëntie, met name bij neonaten (zie rubriek 4.4) Sulfhemoglobinemie, vooral bij gelijktijdige toediening van hoge doses geneesmiddelen die zwavel afgeven
<b>Hartaandoeningen</b>		
	Soms	Bradycardie, vooral bij de intraveneuze formulatie
	Niet bekend	Hartstilstand, kort na injectie van metoclopramide, dat het gevolg kan zijn van bradycardie (zie rubriek 4.4); atrioventriculair blok, sinusarrest, vooral bij de intraveneuze formulatie; verlenging van het QT-interval en torsade de pointes (zichtbaar op een ECG)

<b>Endocriene aandoeningen*</b>		
	Soms	Amenorroe, hyperprolactinemie
	Zelden	Galactorroe
	Niet bekend	Gynecomastie
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		
	Vaak	Diarree
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
	Vaak	Asthenie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
	Zeer vaak	Somnolentie
	Vaak	Extrapiramidale stoornissen (vooral bij kinderen en jongvolwassenen en/of als de aanbevolen dosering wordt overschreden, zelfs na een enkele dosis van het geneesmiddel) (zie rubriek 4.4), parkinsonisme, akathisie
	Soms	Dystonie (inclusief visuele stoornissen en oculogyrische crisis), dyskinesie, verminderd bewustzijnsniveau
	Zelden	Convulsie, vooral bij patiënten met epilepsie
	Niet bekend	Tardieve dyskinesie die kan aanhouden, tijdens of na langdurige behandeling, vooral bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4), maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4)
<b>Psychische stoornissen</b>		
	Vaak	Depressie
	Soms	Hallucinatie
	Zelden	Verwardheid
	Niet bekend	Suïcidale gedachten
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
	Vaak	Hypotensie, vooral bij de intraveneuze preparaten
	Niet bekend	Shock, syncope (flauwvallen) na injectie van het geneesmiddel. Acute hypertensie bij patiënten met feochromocytoom (zie rubriek 4.3). Vorbijgaande stijging van de bloeddruk.

\* Endocriene aandoeningen tijdens langdurige behandeling, in verband met hyperprolactinemie (amenorroe, galactorroe, gynecomastie)

De volgende reacties, soms geassocieerd, komen vaker voor als er hoge doses worden gebruikt:

- Extrapiramidale symptomen: acute dystonie en dyskinesie, Parkinsonachtig syndroom, akathisie, zelfs na toediening van een enkele dosis van het geneesmiddel, vooral bij kinderen en jongvolwassenen (zie rubriek 4.4).
- Slaperigheid, verlaagd bewustzijnsniveau, verwardheid, hallucinatie.

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Extrapiramidalesymptomen, slaperigheid, verminderd bewustzijnsniveau, verwardheid, hallucinaties en hart- en ademhalingsstilstand kunnen zich voordoen.

## Behandeling

In geval van extrapiramidale symptomen, al dan niet gerelateerd aan overdosis, is de behandeling uitsluitend symptomatisch (benzodiazepinen bij kinderen en benzodiazepinen en/of anticholinergische anti-Parkinson middelen bij volwassenen).

Symptomatische behandeling en continue bewaking van de cardiovasculaire en de ademhalingsfunctie dient te worden ingesteld al naar gelang de klinische status.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: preparaten tegen misselijkheid/braken

ATC-code: A03F A01

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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 gastro-intestinale motoriek. Er is een anti-dopaminerg effect en een versterking van de werking van acetylcholine. Hierdoor vindt er een versnelde maagontlediging 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 orale 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 metaboliet is N-4 zwavelconjugaat.

De plasma-eliminatie-halfwaardetijd is 5 tot 6 uur, ongeacht de toedieningsweg.

#### *Speciale patiëntgroepen*

##### Nierfunctiestoornis

De klaring van metoclopramide wordt met maximaal 70% verlaagd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen, terwijl de plasma-eliminatie halfwaardetijd wordt verhoogd (ongeveer 10 uur met een creatinineklaring van 10-50 ml/minuut en 15 uur met een creatinineklaring < 10 ml/minuut).



Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met levercirrose is cumulatie van metoclopramide waargenomen, samengaan met een vermindering van 50% in de plasma-klaring.

### **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**

De tablet bevat de volgende hulpstoffen:

Lactosemonohydraat.

Gepregelatineerd maïszetmeel.

Maïszetmeel.

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

### **6.3 Houdbaarheid**

De houdbaarheid is 2 jaar in PVC/PVdC/Aluminium doordrukstrips.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

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

Metoclopramidemonohydrochloride Accord Tabletten zijn verpakt in PVC/PVdC/Aluminium doordrukstrips. Het doosje bevat 20, 24, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100, 500 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering**

Geen bijzondere vereisten.

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

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

RVG 11811

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 1987

Datum van de verlenging van de vergunning: 31 december 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.5: 01 juli 2024.