

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoclopramide HCl Basi 5 mg/ml-oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 5,25 mg metoclopramidehydrochloridemonohydraat (equivalent aan 5 mg/ml watervrij metoclopramidehydrochloride)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH: 4,0 tot 6,5

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Metoclopramide HCl Basi is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Preventie van postoperatieve 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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 maximaal 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.

Pediatrische patiënten

Alle indicaties (pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 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-maal daags
3-5 jaar	15-19 kg	2 mg	Tot 3-maal daags
5-9 jaar	20-29 kg	2,5 mg	Tot 3-maal daags
9-18 jaar	30-60 kg	5 mg	Tot 3-maal daags
15-18 jaar	Boven 60 kg	10 mg	Tot 3-maal daags

De maximale behandelingsduur is 48 uur voor behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken (PONV).

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

Wijze van toediening

De oplossing kan intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Intraveneuze dosissen moeten worden toegediend als een trage bolus (over minstens 3 minuten).

Een minimale tussentijd van 6 uur tussen twee toedieningen dient te worden gerespecteerd, zelfs in het geval van uitbraken van de dosis (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten dient een dosisverlaging te worden overwogen, op basis van lever- en nierfunctie en algemene zwakheid.

Nierfunctiestoornis:

Bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium (creatinineklaring \leq 15 ml/min) dient de dagelijkse dosis te worden verlaagd met 75%.

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

Leverfunctiestoornis:

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis dient de dosis te worden verlaagd met 50% (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Metoclopramide is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of gastro-intestinale perforatie waarbij stimulatie van de gastro-intestinale motiliteit een gevaar vormt
- Vastgesteld of vermoed feochromocytoom, in verband met het risico op ernstige hypertensieepisodes
- Een voorgeschiedenis van door neuroleptica of metoclopramide geïnduceerde tardieve dyskinesie
- Epilepsie (verhoging van frequentie en intensiteit van crises)

- Ziekte van Parkinson
- Combinatie met levodopa of dopaminerge agonisten (zie rubriek 4.5)
- Bekende voorgeschiedenis van methemoglobinemie met metoclopramide of van NADH-cytochroom-b5-deficiëntie
- Gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar omwille van een verhoogd risico van extrapiramidale stoornissen (zie rubriek 4.4)
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

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).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul; dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinatie

Gelijktijdig gebruik van levodopa of dopaminerge agonisten en metoclopramide is gecontra-indiceerd in verband met wederzijds antagonisme (zie rubriek 4.3).

Te vermijden combinatie

Alcohol versterkt het sedatieve effect van metoclopramide.

Combinatie waarmee rekening moet worden gehouden

Door het prokinetische effect van metoclopramide kan de opname van bepaalde geneesmiddelen worden gewijzigd.

Anticholinergica en morfinederivaten

Anticholinergica en morfinederivaten kunnen een wederzijds antagonisme hebben met metoclopramide ten aanzien van de motiliteit van het 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

Vruchtbaarheid

Metoclopramide veroorzaakte omkeerbare schade aan de spermatogenese bij ratten. De relevantie van deze bevinding voor mensen is onzeker (zie rubriek 5.3).

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. Ongewenste reacties in de gezoogde baby vallen niet uit te sluiten. Metoclopramide is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. Het staken van de metoclopramidebehandeling bij borstvoeding gevende vrouwen dient overwogen te worden.

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

Metoclopramide kan slaperigheid, duizeligheid, dyskinesie en dystonie veroorzaken die het zicht kunnen beïnvloeden en ook de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verstoren.

4.8 Bijwerkingen

Ongewenste reacties geordend naar systeemorgaanklasse. De frequenties worden volgens de volgende conventie gedefinieerd: 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).

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Ongewenste reacties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Niet bekend	Methemoglobinemie, die geassocieerd zou kunnen zijn aan NADH cytochroom-b5-reductasedeficiëntie, vooral bij pasgeborenen (zie rubriek 4.4) Sulfahemoglobinemie, hoofdzakelijk bij gelijktijdige toediening van hoge dosissen geneesmiddelen die zwavel afgeven
Immuunsysteemaandoeningen		
	Soms	Overgevoeligheid
	Niet bekend	Anafylactische reactie (waaronder anafylactische schok, vooral bij de intraveneuze formulering)
Endocriene aandoeningen *		
	Soms	Amenorroe, hyperprolactinemie
	Zelden	Galactorroe
	Niet bekend	Gynaecomastie
Psychische stoornissen		
	Vaak	Depressie
	Soms	Hallucinaties
	Zelden	Verwarde toestand
Zenuwstelselaandoeningen		

	Zeer vaak	Suf voelen
	Vaak	Extrapiramidale stoornissen (in het bijzonder bij kinderen en adolescenten en/of wanneer de aanbevolen dosis overschreden wordt, ook na toediening van een enkele dosis van het geneesmiddel) (zie rubriek 4.4), Parkinsonisme, Acathisie
	Soms	Dystonie, dyskinesie, bewustzijn verminderd
	Zelden	Convulsie, in het bijzonder bij epileptische patiënten
	Niet bekend	Tardieve dyskinesie die tijdens of na langdurige behandeling persistent kan zijn, in het bijzonder bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4), Neuroleptisch maligne syndroom (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen		
	Soms	Bradycardie, vooral bij intraveneuze preparaten
	Niet bekend	Hartstilstand, optredend kort na injecteerbaar gebruik, en die kan volgen op bradycardie (zie rubriek 4.4); Atrioventriculair blok, sinuspauze vooral bij intraveneuze preparaten; Verlengd QT op electrocardiogram; Torsade de Pointes;
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)
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Frequent	Diarree
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Frequent	Asthenie

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

De volgende reacties, soms geassocieerd, treden frequenter op wanneer hoge dosissen worden gebruikt:
- Extrapiramidale symptomen: acute dystonie en dyskinesie, parkinsonsyndroom, acathisie, zelfs na toediening van een enkelvoudige dosis van het geneesmiddel, vooral bij kinderen en jongvolwassenen (zie rubriek 4.4).
- Slaperigheid, verlaagd bewustzijn, verwardheid, hallucinaties.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Extrapiramidale stoornissen, slaperigheid, verlaagd bewustzijn, verwardheid, hallucinaties en cardiorespiratoire arrest kunnen optreden.

Behandeling

In het geval van extrapiramidale symptomen, al dan niet gerelateerd aan overdosering, is de behandeling enkel symptomatisch (benzodiazepines bij kinderen en/of anticholinerge geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson bij volwassenen).

Een symptomatische behandeling en een continue bewaking van de cardiovasculaire en respiratoire functies dienen te worden uitgevoerd op geleide van de klinische toestand.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gastrische motiliteitsmodificatoren of prokinetica, ATC-code: A03FA01

Metoclopramide is een gesubstitueerd benzamide uit de categorie neuroleptica, vooral gebruikt wegens zijn anti-emetische eigenschappen.

De anti-emetische activiteit resulteert uit twee actiemechanismen:

- Antagonisme van de dopamine-D2-receptoren in de chemoceptortriggerzone en in het braakcentrum in de medulla die betrokken zijn bij braken, geïnduceerd door apomorfine.
- Antagonisme van de serotonerge 5-HT₃-receptoren en agonisme van de 5-HT₄-receptoren die betrokken zijn bij braken, geïnduceerd door chemotherapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale en intramusculaire toediening bedraagt de relatieve biologische beschikbaarheid in vergelijking met intraveneus gebruik 60 tegenover 100%. De piekplasmaniveaus worden binnen 0,5 tot 2 uur bereikt. Na rectale toediening is de biologische beschikbaarheid lager (53 tot 72%) en worden de maximale serumconcentraties later bereikt (2 tot 3 uur).

Distributie

De distributie van metoclopramide is groot en snel.

Biotransformatie en eliminatie

Metoclopramide wordt primair met de urine uitgescheiden, zowel in de natuurlijke vorm als in de vorm van sulfaat of glucuronide. De hoofdmethaboliet is N-4-zwavelconjugaat.

De halveringstijd van de plasma-eliminatie bedraagt 5 tot 6 uur, ongeacht de wijze van toediening.

Nierfunctiestoornis

De klaring van metoclopramide is tot 70% verminderd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis, terwijl de plasma-eliminatiehalfwaardetijd verhoogd is (ongeveer 10 uur bij een creatinineklaring van 10-50 ml/minuut en 15 uur bij een creatinineklaring <10 ml/minuut).

Leverfunctiestoornis

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Deze gegevens duiden niet op de noodzaak van speciale voorzorgsmaatregelen die verdergaan dan de reeds vermelde.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Metoclopramide is onverenigbaar met natriumcefalotine en andere cefalosporines, chlooramfenicolnatrium en natriumbicarbonaat.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na de eerste keer openen en/of verdunnen moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampullen van type I, met een capaciteit van 2 ml, in verpakkingen van 50 ampullen.

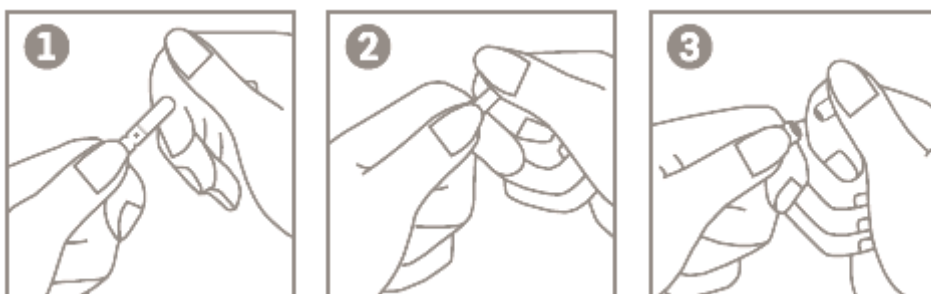
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Voor de toediening middels infusie mag Metoclopramide HCl Basi verdund worden met een van de volgende intraveneuze oplossingen: natriumchloride 0,9%, glucose 5%, glucose 5% en natriumchloride 0,45%, Ringeroplossing of Ringerlactaatoplossing.

Instructie voor opening van de OPC (one-point-cut)-ampullen

1. Houd de ampul tussen de duim en wijsvinger met de punt naar boven gericht;
2. Plaats de wijsvinger van de andere hand ter ondersteuning tegen het bovenste gedeelte van de ampul. Dek de punt af met de duim;
3. Met de wijsvingers dicht bij elkaar drukt u op de zone van de punt om de ampul te openen.



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

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua, Portugal
Tel.: +351 231 920 250
Fax: +351 231 921 055
E-mail: basi@basi.pt

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

Metoclopramide HCl Basi 5 mg/ml-oplossing voor injectie/infusie:: RVG 129112

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST