

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Migrafin, poeder voor oraal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per sachet:

- 1620 mg lysine-acetylsalicylaat, overeenkomend met 900 mg acetylsalicylzuur,
- 10,5 mg metoclopramidehydrochloridemonohydraat overeenkomend met 10 mg metoclopramidehydrochloride overeenkomend met 8,9 mg metoclopramide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke sachet bevat 20 mg aspartaam, overeenkomend met 11 mg fenylalanine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oraal gebruik.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Volwassenen

Symptomatische behandeling van migraineaanvallen met name in aanwezigheid van misselijkheid en braken.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### Speciale patiënten groepen

#### *Volwassenen*

Na het begin van de migraineaanval dient één sachet te worden ingenomen. Zonodig kan deze dosering na enkele uren nog eens herhaald worden tot een maximum van drie sachets per dag.

#### *Pediatrische patiënten*

Migrafin is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Migrafin wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongvolwassenen van 1-18 jaar.

#### *Ouderen en patiënten met nierfunctiestoornissen*

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor oudere patiënten en patiënten met milde-matige nierfunctiestoornissen. Echter voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen en leverfunctiestoornissen wordt het gebruik afgeraden (zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

Strooi de inhoud van een sachet in een glas, water toevoegen en opdrinken.

### 4.3 Contra-indicaties

- Migrafin is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar omwille van een verhoogd risico van extrapiramidale stoornissen (zie rubriek 4.4).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Mastocytose.
- Een voorgeschiedenis van astma veroorzaakt door toediening van salicylaten of stoffen met een vergelijkbare werking, met name niet-hormonale ontstekingsremmende middelen (NSAID's).
- Maagpatiënten en patiënten die bij eerder gebruik maagpijn kregen.
- Leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Ernstig hartfalen.
- Het eerder optreden van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van NSAID gebruik.
- Actief of eerder herhaaldelijk optredende maagzweer/bloeding (twee of meer duidelijke periodes van bewezen ulceratie of bloeding).
- Hemorragische diathese.
- Een voorgeschiedenis van door neuroleptica of metoclopramide geïnduceerde tardieve dyskinesie.
- Vastgesteld of vermoed feochromocytoom in verband met het risico op ernstige hypertensie.
- Een combinatie met levodopa of dopaminerge agonisten in verband met wederzijds antagonisme.
- Zwangerschap, vanaf het begin van de 6<sup>de</sup> maand (na 24 weken amenorroe) (zie rubriek 4.6).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Ten aanzien van metoclopramide:

Met name bij kinderen en jongvolwassenen, en/of bij hoge doseringen, kunnen zich extrapiramidale verschijnselen voordoen (zie rubriek 4.8). De kans op het optreden van deze verschijnselen neemt toe met toenemende dosis. Deze bijwerkingen verdwijnen na het staken van de behandeling.

Symptomatische behandeling kan noodzakelijk zijn (benzodiazepinen en/of anticholinergische anti-Parkinson middelen bij zowel kinderen als volwassenen).

Het tijdsinterval (van tenminste 6 uur bij kinderen jonger dan 15 jaar) tussen elke metoclopramide inname dient in acht te worden genomen. Dit geldt ook in het geval van braken en uitbraken van de dosis om zo een overdosering te voorkomen.

Migrafin wordt niet aanbevolen bij patiënten met epilepsie, omdat benzamiden de epileptische prikkel drempel verlagen.

Methemoglobinemie, die gerelateerd zou kunnen zijn aan een NADH-cytochroom-b5-reductase gebrek, is gerapporteerd. In deze gevallen moet onmiddellijk en permanent gestopt worden met het gebruik van metoclopramide. Passende maatregelen moeten worden getroffen, zoals een intraveneuze injectie met 1 mg/kg methyleenblauw.

Metoclopramide kan Torsades de Pointes veroorzaken, hierdoor is voorzichtigheid geboden bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval:

- niet-gecorrigeerde elektrolytenverstoringen (bv. hypokalemie, hypomagnesiëmie)
- congenitale lange QT syndroom
- bradycardie

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bv. klasse IA en III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).

##### Ten aanzien van acetylsalicylzuur:

Acetylsalicylzuur dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met:

- maag- of dunndarmzweren of bloedverlies in het maagdarmkanaal.
- nierinsufficiëntie.

- astma.
- intra-uteriene contraceptie.

Gebruik van alcohol verhoogt de kans op een maagbloeding. Voorzichtigheid met alcohol is daarom geboden bij patiënten die acetylsalicylzuur gebruiken (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met G6PD-deficiëntie kan acetylsalicylzuur hemolyse veroorzaken. In geval van G6PD-deficiëntie moet acetylsalicylzuur onder medisch toezicht worden toegediend.

Het gebruik van Migrafin met andere NSAID's, inclusief selectieve COX-2 remmers, dient te worden vermeden.

Gelijktijdig behandeling met levothyroxine moet vermeden worden. Indien gecombineerd gebruik klinisch noodzakelijk is, dan dienen de schildklier hormoon spiegels gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.5)

#### Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAIDs (in het bijzonder bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocard infarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico hierop uit te sluiten voor acetylsalicylzuur.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypertensie en/of hartfalen in de anamnese, omdat vochtretentie en oedeemvorming zijn gemeld in samenhang met NSAID therapie.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën, en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met lysine-acetylsalicylaat na zorgvuldige overweging.

Dezelfde overweging dient gemaakt te worden voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

Migrafin wordt intermitterend incidenteel gebruikt. Langdurig gebruik van Migrafin is niet van toepassing.

#### Gastro-intestinale effecten

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAID's gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwend symptomen of eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

Het risico van een gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter, het eerder optreden van ulceratie, met name indien gecompliceerd door bloeding en perforatie (zie contra-indicaties) en bij ouderen.

Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Patiënten die eerder last hadden van gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name bloeding) te melden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers, middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur of nicorandil.

Wanneer een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Migrafín krijgen, dient de behandeling gestopt te worden.

NSAID's dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met gastro-intestinale ziekten in de anamnese (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn), omdat deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

#### Huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn zeer zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAIDs (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico te lopen op deze reacties bij het begin van de behandeling: in de meerderheid van de gevallen begon de reactie binnen de eerste maand van de behandeling. Behandeling met Migrafín dient gestopt te worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale laesies of ieder ander signaal van overgevoeligheid.

#### Pediatrische patiënten

Acetylsalicylzuur bevattende producten mogen bij kinderen die symptomen vertonen van griep of waterpokken, alleen op advies van de arts en slechts dan worden toegediend wanneer andere maatregelen tekortschieten. Mocht er in het verloop van deze aandoeningen sprake zijn van langdurig overgeven, bewustzijnsverlaging of gedragsstoornissen, dan kan dit duiden op het syndroom van Reye, een zeer zeldzaam voorkomende maar onder bepaalde omstandigheden levensgevaarlijke ziekte die onmiddellijk ingrijpen door een arts noodzakelijk maakt.

Migrafín bevat aspartaam, een bron van fenylalanine dat schadelijk kan zijn voor mensen met fenylketonurie.

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

#### Gecontraïndiceerde combinatie

Levodopa of dopaminerge agonisten en metoclopramide hebben een wederzijds antagonisme.

#### Gelijktijdig gebruik afgeraden

Andere NSAID's met hoge doses salicylaten ( $\geq 3$  g per dag bij volwassenen): verhoogd risico op het ontstaan van een ulcus en darmbloeding.

Het risico op bloedingen neemt toe door het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen met risico op bloeding, zoals anticoagulantia en trombolytica. Voorzichtigheid wordt geboden bij gelijktijdig gebruik.

#### Heparines

Verhoogd risico op bloedingen (remming van de plaatjesfunctie en prikkeling van het maagdarmslijmvlies door salicylaten). Gebruik andere middelen dan salicylaten om een analgetisch of antipyretisch effect verkrijgen (bijvoorbeeld paracetamol)

#### Uricosurica (benzbromaron, probenecide)

Vermindering van het uricosurisch effect (competitie van de eliminatie van urinezuur in de renale tubules). Gebruik een ander analgeticum.

#### Levothyroxine:

Salicylaten, vooral bij een dosering hoger dan 2,0 g/dag, kunnen de binding van schildklierhormonen aan transporteiwitten remmen, wat kan leiden tot een initiële tijdelijke toename van vrij schildklierhormoon, gevolgd door een algemene afname van de totale schildklier hormoonniveaus. Schildklier-hormoonniveaus dienen gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4.).

#### Combinaties die voorzichtigheid vereisen

Anticholinergica en morfinederivaten hebben beide een wederzijds antagonisme met metoclopramide ten aanzien van de darmmotiliteit.

De sederende effecten van middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken zoals morfinederivaten, hypnotica, anxiolytica, sederende H1-antihistaminica, sommige antidepressiva, barbituraten, clonidine en verwante verbindingen worden versterkt door metoclopramide en andersom.

Metoclopramide kan met neuroleptica een additief effect hebben op extrapiramidale aandoeningen.  
Corticosteroiden: toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4).

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

#### *Nicorandil*

Bij patiënten die gelijktijdig nicorandil en NSAID's met inbegrip van acetylsalicylzuur en lysine-acetylsalicylaat gebruiken, is er een verhoogd risico op ernstige complicaties, zoals gastro-intestinale ulcera, perforatie en bloeding (zie rubriek 4.4).

#### *Serotonerge geneesmiddelen*

Het gebruik van metoclopramide met serotonerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) kunnen het risico op serotoninesyndroom vergroten.

#### *Digoxine en ciclosporine*

Metoclopramide verlaagt de biologische beschikbaarheid van digoxine en mogelijk ook van cimetidine, terwijl deze van ciclosporine wordt verhoogd. Geadviseerd wordt de digoxine en/of ciclosporine plasmaconcentraties te monitoren.

#### *Fluoxetine en andere CYP2D6-remmers*

De blootstellingsniveaus van metoclopramide verhogen wanneer metoclopramide samen wordt toegediend met sterke CYP2D6-remmers zoals fluoxetine en paroxetine. Hoewel klinische significantie onzeker is, dienen de patiënten te worden gecontroleerd op bijwerkingen.

#### *Diuretica, Angiotensine Conversie Enzymremmers (ACE remmers)*

Met hoge doses acetylsalicylzuur, acute nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde patiënten (vermindering van de glomerulaire filtratie door een vermindering van de synthese van renale prostaglandines). Daarnaast een vermindering van het antihypertensieve effect. De patiënt hydrateren, de nierfunctie monitoren bij het begin van de behandeling.

#### *Metamizol*

Metamizol kan het effect van acetylsalicylzuur op de bloedplaatjesaggregatie verminderen bij gelijktijdig gebruik. Daarom moet deze combinatie met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een lage dosis aspirine gebruiken voor cardioprotectie.

#### *Acetazolamide*

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik vanwege een verhoogd risico op metabole acidose.

#### *Valproïnezuur*

Gelijktijdig toediening van salicylaten en valproïnezuur kan leiden tot verminderde eiwitbinding van valproïnezuur en remming van het valproïnezuur-metabolisme, wat kan resulteren in verhoogde serum-niveaus van totaal en vrij valproïnezuur.

#### *Varicella vaccin*

Het wordt aanbevolen om geen acetylsalicylzuur toe te dienen aan patiënten die het varicella vaccin hebben gekregen tot zes weken na vaccinatie. Er zijn gevallen van het Reye syndroom voorgekomen na het gebruik van acetylsalicylzuur tijdens varicella infecties.

#### *Tenofovir*

Gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil-fumaraat en NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur) kan het risico van nierfalen verhogen.

#### *Te voorkomen combinatie*

Alcohol versterkt de sederende werking van metoclopramide en verhoogt de kans op een maagbloeding. Voorzichtigheid met alcohol is daarom geboden bij patiënten die acetylsalicylzuur gebruiken (zie rubriek 4.4).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

#### *Ten aanzien van metoclopramide*

Een ruime hoeveelheid gegevens over het gebruik van metoclopramide tijdens de zwangerschap bij de mens wijst tot nu toe niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of nadelige effecten op de gezondheid van het ongeboren kind.

Tot dusver wijzen dierproeven niet op reproductie toxiciteit.

Het gebruik van Migrafin tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

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.

#### *Ten aanzien van acetylsalicylzuur*

#### **Lage doses, lager dan of gelijk aan 100 mg per dag:**

Uit klinische studies blijkt dat doses tot 100 mg/dag veilig lijken bij zeer beperkt gebruik in de obstetrie, waarbij een gespecialiseerde opvolging noodzakelijk is.

#### **Doses tussen 100 en 500 mg per dag:**

Er is onvoldoende klinische ervaring met betrekking tot de toediening van doses tussen 100 mg en 500 mg per dag. Bijgevolg zijn onderstaande aanbevelingen van toepassing op doses hoger dan 500 mg per dag.

#### **Doses hoger dan of gelijk aan 500 mg per dag:**

De remming van de prostaglandinesynthese door de NSAID kan het verloop van de zwangerschap en/of de embryonale of foetale ontwikkeling beïnvloeden.

#### Risico's in verband met het gebruik tijdens het 1<sup>ste</sup> trimester:

De gegevens van de epidemiologische studies suggereren een toename van het risico op miskraam, cardiale malformaties en gastroschisis, na behandeling met een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire afwijkingen gaat van minder dan 1% bij de algemene bevolking naar ongeveer 1,5% bij personen die aan NSAID's zijn blootgesteld. Het risico lijkt te verhogen naargelang de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer een acuut vruchtverlies voor en na de implantatie en een verhoogde embryo-foetale letaliteit veroorzaakte. Bovendien werd een grotere incidentie van bepaalde afwijkingen, met inbegrip van cardiovasculaire afwijkingen, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hebben gekregen tijdens de fase van orgaanontwikkeling van de zwangerschap.

Risico's in verband met het gebruik vanaf de 12<sup>de</sup> week amenorroe en tot aan de geboorte:

Vanaf de 12<sup>de</sup> week amenorroe en tot aan de geboorte kunnen alle NSAID's door inhibitie van de prostaglandinesynthese de foetus blootstellen aan een **aantasting van de nierfunctie**:

- *in utero* die kan gezien worden vanaf 12 weken amenorroe (starten van de foetale diurese): oligohydramnion (meestal omkeerbaar bij het stoppen van de behandeling), of anhydramnion, in het bijzonder bij langdurige blootstelling.
- bij de geboorte kan (omkeerbare of niet omkeerbare) nierinsufficiëntie aanhouden, in het bijzonder in geval van laattijdige en langdurige blootstelling (met risico op ernstige vertraagde hyperkaliëmie).

Risico's in verband met het gebruik na de 24<sup>ste</sup> week amenorroe en tot aan de geboorte:

Na de 24<sup>ste</sup> week kan de NSAID de foetus blootstellen aan een **cardiopulmonaire toxiciteit** (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire arteriële hypertensie). Het sluiten van de ductus arteriosus kan optreden na 5 maanden en kan leiden tot foetale of neonatale rechterhartinsufficiëntie of zelfs tot de dood van de foetus *in utero*. Hoe dichter bij de bevallingsdatum, hoe groter dit risico (minder reversibel). Dit effect is zelfs mogelijk na een tijdelijke inname.

Op het einde van de zwangerschap kunnen de moeder en de pasgeborene het volgende vertonen:

- een verlenging van de bloedingstijd als gevolg van de plaatjesaggregatieremmende activiteit die kan optreden, zelfs na toediening van zeer lage doses geneesmiddel.
- een inhibitie van de baarmoedercontracties, wat leidt tot een uitstel van de bevalling of tot een bevalling die langer duurt.

Bijgevolg voor doses hoger dan 100 mg/dag:

- Behalve bij absolute noodzaak mag dit geneesmiddel niet gebruikt worden bij vrouwen die een zwangerschap overwegen of tijdens de 5 eerste maanden van de zwangerschap (24 eerste weken amenorroe). Als dit geneesmiddel wordt gegeven aan een vrouw die zwanger wilt worden of die minder dan 6 maanden zwanger is, moet de dosis zo laag mogelijk zijn en de duur van de behandeling zo kort mogelijk. Langdurige inname is sterk afgeraden.
- Vanaf het begin van de 6<sup>de</sup> maand (na 24 weken): elke inname van dit geneesmiddel, ook eenmalig, is gecontra-indiceerd. Vanaf deze datum is voor een onopzettelijke inname een hart- en niermonitoring aangewezen van de foetus of de pasgeborene, naargelang de periode van de blootstelling. De duur van deze monitoring zal aangepast worden aan de eliminatiehalfwaardetijd van het molecuul.

Borstvoeding

Acetylsalicylzuur en metoclopramide worden in de moedermelk uitgescheiden. Het gebruik van Migrafin is niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

*Ten aanzien van acetylsalicylzuur*

Zoals alle NSAID's kan het gebruik van dit geneesmiddel tijdelijk de vrouwelijke vruchtbaarheid verminderen door in te werken op de ovulatie. Het is dus te vermijden bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of die vruchtbaarheidstesten laten uitvoeren, moet het stopzetten van de behandeling overwogen worden.

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

Acetylsalicylzuur heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Slaperigheid kan zich voordoen na toediening van metoclopramide. Dit kan versterkt worden door middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken en alcohol. Voorzichtigheid is dus geboden bij handelingen die concentratie vereisen, zoals deelname aan het verkeer en het bedienen van machines.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: 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).

##### Ten gevolge van acetylsalicylzuur:

##### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

- Hemorragische syndromen (epitaxis, tandvleesbloedingen, purpura, enzovoort) met een toename van de bloedingstijd.\*
- Hemolytische anemie bij patiënten met G6PD-deficiëntie (zie rubriek 4.4).
- Intracraniale en gastro-intestinale bloedingen kunnen optreden, deze kunnen fataal zijn (zie rubriek 4.4).
- Pancytopenie, bicytopenie, aplastische anemie, beenmergfalen, agranulocytose, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie.

##### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

- Verstoring van het zuur/base-evenwicht, dehydratie.

##### **Psychische stoornissen**

- Agitatie, verwardheid.

##### **Zenuwstelselaandoeningen**

- Hoofdpijn, duizeligheid kunnen voorkomen en zijn over het algemeen tekenen van overdosering.
- Paresthesie.

##### **Oogaandoeningen**

- Visusstoornissen.
- Papiloedeem.

##### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

- Salicylisme: gevoel van gehoorverlies en oorsuizen.

##### **Hartaandoeningen**

- Tachycardie.
- Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gemeld in samenhang met behandeling met NSAID's. Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocard infarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

##### **Bloedvataandoeningen**

*Niet bekend*

- Vasculitis.

##### **Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

- Astma.
- Hyperventilatie in het bijzonder bij jonge kinderen.

- Longoedeem van niet-cardiale oorsprong in het bijzonder bij hoge dosering en in de context van een overgevoeligheidsreactie op acetylsalicylzuur.

#### **Maagdarmstelselaandoeningen**

- De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen. Deze reacties kunnen gepaard gaan met of zonder bloedingen en kunnen optreden bij elke dosis acetylsalicylzuur alsmede bij patiënten met of zonder gastro-intestinale bijwerkingen in de anamnese.

*Niet bekend:*

- Acute pancreatitis vanwege een overgevoeligheidsreactie op acetylsalicylzuur.

#### **Lever- en galaandoeningen**

*Zeer zelden:*

- Syndroom van Reye (zie ook rubriek 4.4).

*Niet bekend:*

- Verhoging van leverenzymen, leverbeschadiging, voornamelijk hepatocellulair, chronische hepatitis.

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

- Urticaria, huidreacties, anafylactische reacties, Quinke oedeem.
- Geneesmiddeleneruptie.

*Zeer zelden:*

- Huiduitslag met blaarvorming waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse.

*Niet bekend:*

- Henoch-Schönlein purpura.

#### **Nier- en urinewegaandoeningen**

- In zeldzame gevallen nefropathie met papilaire nierfibrose.

*Niet bekend:*

- Nierfalen.

#### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

*Niet bekend:*

- Hematospermie.

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

- Met de mogelijkheid van een acute salicylaatvergiftiging moet rekening worden gehouden.

\* Deze werking blijft 4 tot 8 dagen na het staken van acetylsalicylzuur bestaan. Dit kan leiden tot de kans op bloedingen gedurende operaties.

Ten gevolge van metoclopramide:

#### **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.

### **Endocriene aandoeningen**

- Endocriene aandoeningen gedurende langdurige behandeling in samenhang met hyperprolactinemie (amenorroe, galactorroe, gynecomastie).

*Soms:*

- Amenorroe, hyperprolactinemie.

*Zelden:*

- Galactorroe

*Niet bekend:*

- Gynaecomastie.

### **Psychische aandoeningen**

*Niet bekend:*

- Zelfmoordgedachten.

*Vaak:*

- Depressie.

*Soms:*

- Hallucinatie.

*Zelden:*

- Verwardheid.

### **Zenuwstelselaandoeningen**

*Zeer vaak:*

- Slaperigheid.

*Vaak:*

- 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), parkinsonisme, akathisia\*\*\* (zie rubriek 4.4).

*Soms:*

- Acute dystonie (inclusief visuele stoornissen en oculogyrische crisis) en dyskinesie, verlaagd bewustzijn.
- Tardieve dyskinesie, tijdens of na langdurige behandeling, vooral bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4), maligne neuroleptica syndroom.

*Zelden:*

- Convulsie.

### **Hartaandoeningen**

*Soms:*

- Bradycardie en hartblok, in het bijzonder bij intraveneuze toediening.

*Niet bekend:*

- Verlengd QT en Torsade de Pointes, atrioventriculair blok, vooral bij intraveneuze toediening.
- Hypertensie.

### **Bloedvataandoeningen**

*Vaak:*

- Hypotensie, vooral bij intraveneuze preparaten.

*Zelden:*

- Shock, syncope (flauwvallen) na injecteerbaar gebruik.

*Niet bekend:*

- Tijdelijke verhoging van de bloeddruk.

### **Immuunsysteemaandoeningen**

*Soms:*

- Overgevoeligheid.

*Niet bekend:*

- Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock, vooral bij intraveneuze preparaten).

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Soms:*

- Diarree.

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Vaak:*

- Asthenie.

\* mogelijk gerelateerd aan een NADH cytochroom b5 reductase gebrek, met name bij neonaten

\*\* voornamelijk met gelijktijdige toediening van hoge doseringen van geneesmiddelen die zwavel afgeven

\*\*\* met name bij kinderen en jongvolwassenen of wanneer hoge doseringen worden toegediend. Soms na toediening van een éénmalige dosering van het middel

### 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Ten gevolge van metoclopramide:

Extrapiramidale verschijnselen en slaperigheid, verminderd bewustzijnsniveau, verwardheid, hallucinaties kunnen zich voordoen. De behandeling van extrapiramidale verschijnselen is uitsluitend symptomatisch (benzodiazepinen en/of anticholinergische anti-Parkinson middelen bij zowel kinderen als volwassenen).

### Ten gevolge van acetylsalicylzuur:

Bij ouderen en vooral bij jonge kinderen moet men bedacht zijn op intoxicaties die dodelijk kunnen zijn. Acetylsalicylzuur kan hypoglykemie veroorzaken in alle patiënten, en kan dodelijk zijn bij jonge kinderen.

Symptomen van intoxicatie:

- Matige intoxicatie: oorsuizen, indruk van gehoorverlies, hoofdpijn, vertigo zijn tekenen van overdosering en deze kunnen verminderd worden door een dosisverlaging.
- Ernstige intoxicatie:  
De symptomen zijn koorts, hyperventilatie, ketose, respiratoire alkalose, metabole acidose, coma, cardiovasculaire shock, respiratoire insufficiëntie, ernstige hypoglykemie, longoedeem van niet-cardiale oorsprong. Bij kinderen kan een enkele dosis van 100 mg/kg dodelijk zijn.

Behandeling bij spoedgevallen:

- Onmiddellijke opname in een gespecialiseerd ziekenhuis.
- Darmdecontaminatie en toedienen actieve kool.
- Controle van het zuur/base evenwicht.
- Bereiken van een alkalische diurese, met een urine-pH tussen 7,5 en 8, mogelijkheid van hemodialyse bij ernstige intoxicaties.
- Symptomatische behandeling.

## 5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: preparaten tegen migraine.  
Acetylsalicylzuur bevattende producten ; ATC-code: N02BA51.

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 perifere werkingsmechanisme een stimulerende invloed op de digestieve 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.

Acetylsalicylzuur is een prostaglandinesynthetaseremmer en heeft analgetische, antipyretische en antiflogistische eigenschappen. Het remt bovendien de trombocytenuitstrooming. Dit effect wordt teweeggebracht via de irreversibele remming van het enzym cyclo-oxygenase in de trombocyt waardoor productie van de tromboxaan A2, een stimulator van de plaatjes aggregatie en een vasoconstrictieve stof, geremd wordt.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Lysine-acetylsalicylaat

##### Absorptie

Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur snel geabsorbeerd in het proximale deel van de dunne darm. De maximale plasmaconcentratie wordt na 0,5 tot 2 uur bereikt. Een aanmerkelijk deel van de dosis wordt echter tijdens de absorptie reeds in de darmwand gehydrolyseerd.

Gelijktijdige inname van voedsel vertraagt de opname van acetylsalicylzuur (lagere plasmaconcentraties) maar vermindert deze niet.

##### Distributie

Het verdelingsvolume van acetylsalicylzuur bedraagt ca. 0,16 l/kg lichaamsgewicht. Het als eerste omzettingproduct uit acetylsalicylzuur gevormde, anti-inflammatoir werkzame salicylzuur is voor meer dan 90% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine, gebonden.

Salicylzuur diffundeert langzaam naar de synovia en het synoviaalvocht. Het passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

##### Biotransformatie

Acetylsalicylzuur wordt primair door hydrolyse omgezet in salicylzuur. De halfwaardetijd van acetylsalicylzuur is kort, ca. 15-20 minuten.

Salicylzuur wordt vervolgens omgezet in glycine- en glucuronzuurconjugaten en sporen gentisinezuur. Bij hogere therapeutische doses wordt de omzettingcapaciteit van salicylzuur reeds overschreden en is de farmacokinetiek niet-lineair.

Dit resulteert in een verlenging van de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van salicylzuur: van enige uren tot ca. een etmaal.

##### Eliminatie

De uitscheiding heeft voornamelijk via de nieren plaats. De tubulaire reabsorptie van acetylsalicylzuur is pH-afhankelijk. Door alkaliseren van de urine kan het aandeel van onveranderd acetylsalicylzuur in de uitscheiding van ca. 10% tot ca. 80% toenemen.

#### Metoclopramide

Na orale toediening wordt metoclopramide snel en meestal volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd: maximale plasmaspiegels worden meestal binnen een uur bereikt (40-120 minuten). De biologische beschikbaarheid varieert van 30-100%. Mede door een sterk en variabel first-pass-metabolisme is de interindividuele spreiding in de plasmaspiegels groot (tot een factor 5).

Het verdelingsvolume is 2-3 l/kg; 13-22% wordt gebonden aan plasma-eiwitten.

Ca. 80% wordt binnen 24 uur onveranderd of in geconjugeerde vorm met de urine uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd is ca. 4 uur (2-5 uur), bij matige tot ernstige nierfunctiestoornis ca. 14 uur.

#### Speciale patiëntengroepen

De klaring van metoclopramide wordt significant verlaagd bij nierinsufficiëntie, terwijl de plasma-eliminatie halfwaardetijd wordt verhoogd (10 uur met een creatinineklaring van 10-50 ml/minuut en 15 uur met een creatinineklaring < 10 ml/minuut).

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

#### Combinatie

Lysine-acetylsalicylaat en metoclopramide worden als oplossing na orale toediening snel geabsorbeerd.

De farmacokinetische parameters met betrekking tot salicylaten en metoclopramide verschillen niet van die zoals verkregen na afzonderlijke toediening van beide middelen bij patiënten met migraine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Hoge doseringen van acetylsalicylzuur in knaagdieren veroorzaakt een verhoogde incidentie van aangeboren malformaties, inclusief cardiovasculaire afwijkingen, schedel afwijkingen en neuraalbuis afwijkingen. Tevens is er een verhoogde pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit waargenomen. Verder geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Aspartaam (E 951), glycine, Citroensmaakstof.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

### **6.3 Houdbaarheid**

1 jaar

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

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Kartonnen doosjes met 6, 10 en 20 poeders in sachets.

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

Geen bijzonderheden.

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

COOPÉRATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE  
Place Lucien Auvert  
77020 – Melun Cedex  
Frankrijk

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

Migrafin is in het register ingeschreven onder nummer RVG 18026.

## **9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 mei 1996.

Datum van laatste verlenging: 21 mei 2016.

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

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 5.1 en 6.3: 4 maart 2025