

Bijlage III

Wijzigingen die moeten worden aangebracht in de desbetreffende rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken en de Bijsluiter

Metoclopramidebevattende producten

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

Samenvatting van de productkenmerken

4.1 Therapeutische indicaties

Parenterale weg/IM-IV

Volwassenen

{Handelsnaam} is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Preventie van post-operatieve misselijkheid en braken (PONV)
- Symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, waaronder door acute migraine geïnduceerde misselijkheid en braken
- Preventie van door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (RINV).

Pediatrische patiënten

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

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

Orale weg

Volwassenen

{Handelsnaam} is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV)
- Preventie van door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (RINV).
- Symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, waaronder door acute migraine geïnduceerde misselijkheid en braken. Metoclopramide kan worden gebruikt in combinatie met orale analgetica om de absorptie te verbeteren van analgetica bij acute migraine

Pediatrische patiënten

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

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

Rectale weg

Volwassenen

{Handelsnaam} is geïndiceerd bij volwassenen voor:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Parenterale weg

De oplossing kan intraveneus of intramusculair worden toegediend. Intraveneuze dosissen moeten worden toegediend als een trage bolus (over minstens 3 minuten).

Alle indicaties (volwassen patiënten)

Ter preventie van PONV is een enkele dosis van 10 mg aanbevolen. Voor symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, waaronder door acute migraine geïnduceerde misselijkheid en braken alsook ter preventie van door radiotherapie geïnduceerde

misselijkheid en braken (RINV): de aanbevolen enkelvoudige dosis is 10 mg, tot drie keer per dag herhaald.

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

De duur van de injecteerbare behandeling moet zo kort mogelijk worden gehouden en er moet zo snel mogelijk worden overgeschakeld op een orale of rectale behandeling.

Alle indicaties (pediatrische patiënten van 1-18 jaar)

De aanbevolen dosis is 0,1 tot 0,15 mg/kg lichaamsgewicht, tot drie keer per dag herhaald via intraveneuze weg. De maximale dosis gedurende 24 uur is 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Doseringstabel

Leeftijd	Lichaamsgewicht	Dosis	Frequentie
1-3 jaar	10-14 kg	1 mg	Tot 3 keer per dag
3-5 jaar	15-19 kg	2 mg	Tot 3 keer per dag
5-9 jaar	20-29 kg	2,5 mg	Tot 3 keer per dag
9-18 jaar	30-60 kg	5 mg	Tot 3 keer per dag
15-18 jaar	Meer dan 60 kg	10 mg	Tot 3 keer per dag

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

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

Orale weg

Alle indicaties (volwassen patiënten)

Preparaten met onmiddellijke afgifte

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

Preparaten met verlengde afgifte

Sterkte 15 mg

De aanbevolen enkelvoudige dosis is 15 mg, tot twee keer per dag herhaald.

Sterkte 30 mg

De aanbevolen dosis is 30 mg eenmaal per dag.

Alle preparaten

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

De maximale aanbevolen behandelingsduur is 5 dagen.

Preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV) (pediatrische patiënten van 1-18 jaar)

De aanbevolen dosis is 0,1 tot 0,15 mg/kg lichaamsgewicht, tot drie keer per dag herhaald via de orale weg. De maximale dosis gedurende 24 uur is 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Doseringstabel

Leeftijd	Lichaamsgewicht	Dosis	Frequentie
1-3 jaar	10-14 kg	1 mg	Tot 3 keer per dag
3-5 jaar	15-19 kg	2 mg	Tot 3 keer per dag
5-9 jaar	20-29 kg	2,5 mg	Tot 3 keer per dag
9-18 jaar	30-60 kg	5 mg	Tot 3 keer per dag

15-18 jaar	Meer dan 60 kg	10 mg	Tot 3 keer per dag
------------	----------------	-------	--------------------

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

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

M.b.t. tabletten/capsules/granulaat

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

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

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

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

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

Tabletten/capsules/granulaat zijn niet geschikt voor gebruik bij kinderen met minder dan 30 kg lichaamsgewicht.

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

Rectale weg

Alle indicaties (volwassen patiënten)

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

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

De maximale aanbevolen behandelingsduur is 5 dagen.

Alle toedieningswegen, met uitzondering van preparaten met verlengde afgifte

Wijze van toediening:

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

Preparaten met verlengde afgifte en een sterkte van 15 mg

Wijze van toediening:

Een minimale tussentijd van 12 uur tussen twee toedieningen dient te worden gerespecteerd, zelfs in het geval van uitbraken van de dosis (zie rubriek 4.4).

Preparaten met verlengde afgifte en een sterkte van 30 mg

Wijze van toediening:

Een minimale tussentijd van 24 uur tussen twee toedieningen dient te worden gerespecteerd, zelfs in het geval van uitbraken van de dosis (zie rubriek 4.4).

Alle toedieningswegen

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

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

Nierfunctiestoornis:

Bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium (creatinineklaring \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).

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

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

<Dit preparaat is niet geschikt voor toediening aan deze populatie(s)>

Pediatrische patiënten

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

4.3 Contra-indicaties

Voor alle preparaten

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

Voor rectale preparaten

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle toedieningswegen met uitzondering van preparaten met verlengde afgifte

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.

Voor preparaten met verlengde afgifte en een sterkte van 15 mg

Neurologische stoornissen

Met name bij kinderen en jongvolwassenen, en/of bij hoge doses, 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 12 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.

Voor preparaten met verlengde afgifte en een sterkte van 30 mg

Neurologische stoornissen

Met name bij kinderen en jongvolwassenen, en/of bij hoge doses, kunnen zich extrapiramidale stoornissen voordoen. Deze verschijnselen 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 uitbij braken van de dosis dient een tijdsinterval van ten minste 24 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.

Voor alle toedieningswegen

Methemoglobinemie

Er werd methemoglobinemie gerapporteerd die verband kan houden met NADH cytochroom-b5-reductasedeficiëntie. In dergelijke gevallen dient metoclopramide onmiddellijk en permanent te worden stopgezet en dienen passende maatregelen te worden genomen (zoals behandeling met methyleenblauw).

Hartaandoeningen

Er waren rapporten van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen waaronder gevallen van circulatoire collaps, ernstige bradycardie, hartstilstand en verlenging van het QT-interval na toediening van metoclopramide per injectie, vooral via de intraveneuze weg (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid dient te worden betracht bij intraveneus toedienen van metoclopramide aan oudere patiënten, patiënten met cardiale geleidingsstoornissen (inclusief verlenging van het QT-interval), patiënten met niet gecorrigeerde elektrolytenverstoringen, patiënten met bradycardie en patiënten die andere geneesmiddelen nemen waarvan bekend is dat ze verlenging van het QT-interval veroorzaken.

Intraveneuze dosissen dienen te worden toegediend als een trage bolus (minstens 3 minuten) om het risico van bijwerkingen (bijv. hypotensie, acathisie) te verminderen.

Nier- en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie of met ernstige leverinsufficiëntie wordt een dosisverlaging aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Bijkomende verklaringen met betrekking tot hulpstoffen

[Nationaal aanvullen, indien nodig]

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alle toedieningswegen

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

Alle toedieningswegen

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat metoclopramide niet misvormend of foetotoxisch is. Metoclopramide kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is. Vanwege farmacologische eigenschappen (zoals bij andere neuroleptica) kan in geval van toediening van metoclopramide aan het einde van de zwangerschap extrapiramidaal syndroom bij pasgeborenen niet worden uitgesloten. Metoclopramide dient te worden vermeden aan het einde van de zwangerschap. Indien metoclopramide wordt gebruikt, dient neonatale controle te worden uitgevoerd.

Borstvoeding

Metoclopramide wordt in kleine mate uitgescheiden in moedermelk. Bij baby's die borstvoeding krijgen kunnen bijwerkingen niet worden uitgesloten. Daarom wordt metoclopramide niet aanbevolen in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Bij zogende vrouwen dient staken van metoclopramide te worden overwogen.

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

Alle toedieningswegen

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

4.8 Bijwerkingen

Alle toedieningswegen

Bijwerkingen opgesomd volgens systeem/orgaanklasse. Frequenties worden gedefinieerd met gebruik van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Niet bekend	Methemoglobinemie, die geassocieerd zou kunnen zijn aan NADH cytochroom-b5-reductasedeficiëntie, vooral bij pasgeborenen (zie rubriek 4.4) Sulfahemoglobinemie, hoofdzakelijk bij gelijktijdige toediening van hoge dosissen geneesmiddelen die zwavel afgeven
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 elektrocardiogram; Torsade de Pointes;
Endocriene aandoeningen*		
	Soms	Amenorroe, Hyperprolactinemie,
	Zelden	Galactorroe
	Niet bekend	Gynaecomastie
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Vaak	Diarree
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vaak	Asthenie
Immuunsysteemaandoeningen		
	Soms	Overgevoeligheid
	Niet bekend	Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock, vooral bij intraveneuze preparaten)
Zenuwstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Slaperigheid
	Vaak	Extrapiramidale stoornissen (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
	Soms	Dystonie, dyskinesie, verlaagd bewustzijn
	Zelden	Convulsie vooral bij epileptische patiënten
	Niet bekend	Tardieve dyskinesie die hardnekkig kan zijn, tijdens of na langdurige behandeling, vooral bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4), maligne neuroleptisch syndroom (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen		
	Vaak	Depressie
	Soms	Hallucinatie
	Zelden	Verwarde toestand
Bloedvataandoeningen		
	Vaak	Hypotensie, vooral bij intraveneuze preparaten
	Niet bekend	Shock, syncope (flauwvallen) na injecteerbaar gebruik Acute hypertensie bij patiënten met feochromocytoom (zie rubriek 4.3)

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

De volgende reacties, soms geassocieerd, treden frequenter op wanneer hoge dosissen worden gebruikt:

- Extrapiramidale symptomen: acute dystonie en dyskinesie, parkinsonsyndroom, acathisie, zelfs na toediening van een enkelvoudige dosis van het geneesmiddel, vooral bij kinderen en jongvolwassenen (zie rubriek 4.4).
- Slaperigheid, verlaagd bewustzijn, verwardheid, hallucinatie.

4.9 Overdosering

Alle toedieningswegen

Symptomen

Extrapiramidale stoornissen, slaperigheid, verlaagd bewustzijn, verwardheid, hallucinatie, en cardio-respiratoir arrest kunnen optreden.

Behandeling

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alle toedieningswegen

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Bijsluiter

1. Wat is {Handelsnaam} en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Handelsnaam is een anti-emeticum. Het bevat een geneesmiddel genaamd "metoclopramide". Het werkt op een gedeelte van de hersenen waardoor misselijkheid en braken worden voorkomen.

Parenterale weg/IM-IV

Volwassenen

{Handelsnaam} wordt gebruikt bij volwassenen:

- ter voorkoming van misselijkheid en braken na een operatie
- ter behandeling van misselijkheid en braken, inclusief door migraine veroorzaakte misselijkheid en braken
- ter voorkoming van door radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken

Kinderen

{Handelsnaam} wordt alleen gebruikt bij kinderen (1-18 jaar) indien andere behandelingen niet werken of niet kunnen worden gebruikt:

- ter voorkoming van vertraagde door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken
- ter behandeling van misselijkheid en braken na een operatie

Orale weg

Volwassenen

{Handelsnaam} wordt gebruikt bij volwassenen:

- ter voorkoming van door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken
- ter voorkoming van door radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken
- ter behandeling van misselijkheid en braken, inclusief door migraine veroorzaakte misselijkheid en braken. Metoclopramide kan samen met orale pijnstillers worden ingenomen om deze effectiever te helpen werken.

Kinderen

{Handelsnaam} is geïndiceerd in kinderen (1-18 jaar) indien andere behandelingen niet voldoende werkzaam zijn of niet kunnen worden gebruikt om door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken te voorkomen

Rectale weg

Volwassenen

{Handelsnaam} is geïndiceerd bij volwassenen:

- ter voorkoming van door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken
- ter voorkoming van door radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken

2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Voor alle preparaten

- U bent allergisch voor metoclopramide of voor (één van) de in rubriek 6 vermelde hulpstof(fen).
- U heeft een bloeding, obstructie of scheur in het maag-darmkanaal.
- U heeft (mogelijk) een zeldzaam gezwel van de bijnier (feochromocytoom).
- U heeft ooit onwillekeurige spierspasmen (tardieve dyskinesie) gehad tijdens een behandeling met een geneesmiddel.
- U heeft epilepsie.
- U heeft de ziekte van Parkinson.
- U gebruikt levodopa (een anti-Parkinson middel) of dopaminergeagonisten (zie hieronder 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?')

- U heeft ooit abnormale pigmentbloedwaarden (methemoglobinemie) of NADH cytochrome-b5 deficiëntie gehad

Geef Handelsnaam niet aan kinderen jonger dan 1 jaar (zie hieronder 'Kinderen en jongeren tot 18 jaar').

Voor rectale preparaten

- U heeft recentelijk een ontsteking en/of bloeding in rectum of anus gehad.
- U bent jonger dan 18 jaar.

Gebruik Handelsnaam niet indien één van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is, of dat in het verleden is geweest. Indien u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Handelsnaam gaat gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit geneesmiddel?

Voor alle toedieningswegen

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u Handelsnaam inneemt, indien één van de hieronder vermelde situaties op u van toepassing is:

- U heeft een voorgeschiedenis van afwijkend hartritme (QT-verlenging) of andere hartkwalen
- U heeft problemen met de zoutbalans in uw bloed, zoals kalium, natrium en magnesium
- U gebruikt andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze effect hebben op uw hartslag
- U heeft een neurologische (hersenen) aandoening
- U heeft lever- of nieraandoeningen. De dosis wordt mogelijk verlaagd (zie rubriek 3).

Uw arts kan bloedtesten verrichten om pigmentwaarden in uw bloed te controleren. In geval van afwijkende waarden (methemoglobinemie) dient de behandeling onmiddellijk en blijvend te worden stopgezet.

Orale preparaten met onmiddellijke afgifte

Om overdosering te voorkomen, zelfs na overgeven, dient een tijdsinterval van ten minste 6 uur tussen elke toediening in acht te worden genomen.

Orale preparaten met verlengde afgifte en een sterkte van 15 mg

Om overdosering te voorkomen, zelfs na overgeven, dient een tijdsinterval van ten minste 12 uur tussen elke toediening in acht te worden genomen.

Orale preparaten met verlengde afgifte en een sterkte van 30 mg

Om overdosering te voorkomen, zelfs na overgeven, dient een tijdsinterval van ten minste 24 uur tussen elke toediening in acht te worden genomen.

Gebruik niet langer dan 3 maanden vanwege het risico op onvrijwillige spiertrekkingen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor alle preparaten

Oncontroleerbare bewegingen (extrapiramidale stoornissen) kunnen optreden bij kinderen en jongvolwassenen. Dit geneesmiddel dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar vanwege het verhoogd risico op oncontroleerbare bewegingen (zie hierboven 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Voor alle toedieningswegen

Gebruikt u naast Handelsnaam nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige andere geneesmiddelen kunnen het gebruik van Handelsnaam beïnvloeden. Deze geneesmiddelen zijn:

- levodopa of andere geneesmiddelen om de ziekte van Parkinson te behandelen (zie hierboven 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?')
- anticholinergica (geneesmiddelen tegen krampen van het maag-darmkanaal)
- morfinederivaten (sterk werkende pijnstillers)
- kalmeringsmiddelen
- geneesmiddelen om psychische aandoeningen te behandelen

- digoxine (geneesmiddel om hartfalen te behandelen)
- ciclosporine (geneesmiddel om bepaalde aandoeningen van het immuunsysteem te behandelen)
- mivacurium en suxamethonium (spierverlappers)
- fluoxetine en paroxetine (anti-depressiva)

Waarop moet u letten met alcohol?

Voor alle toedieningswegen

Alcohol dient niet te worden geconsumeerd tijdens de behandeling met metoclopramide omdat daardoor het door Handelsnaam veroorzaakte effect van sufheid en slaperigheid wordt versterkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Voor alle toedieningswegen

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel krijgt voorgeschreven.

Indien noodzakelijk kan Handelsnaam worden ingenomen tijdens de zwangerschap. Uw arts zal beslissen of u dit geneesmiddel krijgt voorgeschreven.

Handelsnaam wordt niet aanbevolen bij het geven van borstvoeding omdat metoclopramide wordt uitgescheiden in de moedermelk en uw baby hieraan kan worden blootgesteld.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Voor alle toedieningswegen

Slaperigheid of duizeligheid kunnen zich voordoen. Ook kunt u na inname van Handelsnaam last krijgen van oncontroleerbare trekkende, schokkende zenuwbewegingen. Deze klachten kunnen uw gezichtsvermogen beïnvloeden en de manier beïnvloeden hoe u voertuigen bestuurt of machines bedient.

Bijkomende verklaringen met betrekking tot hulpstoffen

[Nationaal aanvullen, indien nodig]

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Parenterale weg

Dit geneesmiddel wordt aan u toegediend door een arts of een verpleegkundige. Het wordt toegediend als een langzame injectie in een ader (ten minste 3 minuten) of een injectie in een spier.

Volwassenen

Voor de behandeling van misselijkheid en braken, inclusief door migraine veroorzaakte misselijkheid en braken en door radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken: de aanbevolen enkelvoudige dosis is 10 mg, tot drie keer per dag herhaald.

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

Ter voorkoming van misselijkheid en braken na een operatie: een enkelvoudige dosis van 10 mg is aanbevolen.

Alle indicaties (kinderen en jongeren tot 18 jaar)

De aanbevolen dosis is 0,1 tot 0,15 mg/kg lichaamsgewicht, tot drie keer per dag herhaald, gegeven als een langzame injectie in een ader.

De maximale dosis gedurende 24 uur is 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Doseringstabel

Leeftijd	Lichaamsgewicht	Dosis	Frequentie
1-3 jaar	10-14 kg	1 mg	Tot 3 keer per dag

3-5 jaar	15-19 kg	2 mg	Tot 3 keer per dag
5-9 jaar	20-29 kg	2,5 mg	Tot 3 keer per dag
9-18 jaar	30-60 kg	5 mg	Tot 3 keer per dag
15-18 jaar	Meer dan 60 kg	10 mg	Tot 3 keer per dag

Behandeling van misselijkheid en braken na een operatie dient niet langer dan 48 uur te duren.

Behandeling van door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken dient niet langer dan 5 dagen te duren.

Orale weg

Alle indicaties (volwassenen)

Preparaten met onmiddellijke afgifte

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

Preparaten met verlengde afgifte

Sterkte 15 mg

De aanbevolen enkelvoudige dosis is 15 mg, tot twee keer per dag herhaald.

Sterkte 30 mg

De aanbevolen dosis is 30 mg, eenmaal per dag.

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

De maximale aanbevolen behandelingsduur is 5 dagen.

Ter voorkoming van door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken (kinderen en jongeren tot 18 jaar)

De aanbevolen dosis is 0,1 tot 0,15 mg/kg lichaamsgewicht, tot drie keer per dag herhaald, in te nemen via de mond (orale weg).

De maximale dosis gedurende 24 uur is 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Doseringstabel

Leeftijd	Lichaamsgewicht	Dosis	Frequentie
1-3 jaar	10-14 kg	1 mg	Tot 3 keer per dag
3-5 jaar	15-19 kg	2 mg	Tot 3 keer per dag
5-9 jaar	20-29 kg	2,5 mg	Tot 3 keer per dag
9-18 jaar	30-60 kg	5 mg	Tot 3 keer per dag
15-18 jaar	Meer dan 60 kg	10 mg	Tot 3 keer per dag

Hulpmiddel / instructie voor gebruik

U dient dit geneesmiddel niet langer dan 5 dagen te gebruiken ter voorkoming van vertraagde door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken.

M.b.t. tabletten/capsules/granulaat

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

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

Handelsnaam is niet geschikt voor gebruik bij kinderen met minder dan 61 kg lichaamsgewicht.

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

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

Handelsnaam is niet geschikt voor gebruik bij kinderen met minder dan 31 kg lichaamsgewicht.

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

Rectale weg

Alle indicaties (volwassenen)

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

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

De maximale aanbevolen behandelingsduur is 5 dagen.

Alle toedieningswegen

Wijze van toediening

Orale preparaten met onmiddellijke afgifte

Om overdosering te voorkomen, zelfs na overgeven, dient een tijdsinterval van ten minste 6 uur tussen elke toediening in acht te worden genomen.

Orale preparaten met verlengde afgifte en een sterkte van 15 mg

Om overdosering te voorkomen, zelfs na overgeven, dient een tijdsinterval van ten minste 12 uur tussen elke toediening in acht te worden genomen.

Orale preparaten met verlengde afgifte en een sterkte van 30 mg

Om overdosering te voorkomen, zelfs na overgeven, dient een tijdsinterval van ten minste 24 uur tussen elke toediening in acht te worden genomen.

Alle toedieningswegen

Oudere patiënten

Afhankelijk van nieraandoeningen, leveraandoeningen en algemene gezondheid kan verlaging van de dosis nodig zijn.

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

<Andere farmaceutische vormen/sterktes kunnen geschikter zijn voor toediening>

<Dit preparaat is niet geschikt voor toediening>

Volwassenen met nieraandoeningen

Neem contact op met uw arts indien u een nieraandoening heeft. De dosis dient te worden verlaagd in geval van matige tot ernstige nieraandoeningen.

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

<Andere farmaceutische vormen/sterktes kunnen geschikter zijn voor toediening >

<Dit preparaat is niet geschikt voor toediening>

Volwassenen met leveraandoeningen

Neem contact op met uw arts indien u een leveraandoening heeft. De dosis dient te worden verlaagd in geval van ernstige leveraandoeningen.

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

<Andere farmaceutische vormen/sterktes kunnen geschikter zijn voor toediening>

<Dit preparaat is niet geschikt voor toediening>

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Metoclopramide mag niet toegediend worden aan kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 2).

Voor alle toedieningswegen

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. U kunt oncontroleerbare bewegingen ervaren (extrapiramidale stoornissen), u kunt slaperig worden, problemen ervaren met het bewustzijn, verward raken, hallucineren en hartproblemen ervaren. Indien nodig kan uw arts een behandeling voorschrijven voor deze verschijnselen.

Voor alle toedieningswegen

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dat contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Voor alle preparaten

Stop de behandeling en raadpleeg onmiddellijk uw arts of apotheker indien u één van onderstaande bijwerkingen ervaart tijdens het gebruik van dit geneesmiddel:

- Oncontroleerbare bewegingen (vaak van het hoofd of de nek). Deze kunnen bij kinderen of jongvolwassenen voorkomen en met name wanneer hoge doseringen worden gebruikt. Deze reacties treden meestal op aan het begin van de behandeling en kunnen ook al optreden na één enkele toediening. Deze effecten zullen verdwijnen bij passende behandeling.
- Hoge koorts, hoge bloeddruk, toevallen/stuipen (convulsies), transpiratie, speekselvloed. Dit kunnen signalen zijn van het maligne neurolepticasyndroom.
- Jeuk of huiduitslag, zwelling van het gezicht, de lippen of de keel, ademhalingsmoeilijkheden. Dit kunnen signalen zijn van een allergische reactie, wat ernstig kan zijn.

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op 10 patiënten voorkomen)

- slaperigheid.

Vaak (kunnen bij maximaal 1 op 10 patiënten voorkomen)

- neerslachtigheid (depressie)
- oncontroleerbare bewegingen zoals tics, schudden, rukkende bewegingen of spiertrekkingen (stijfheid, starheid)
- symptomen vergelijkbaar met die van de ziekte van Parkinson (starheid, trillen)
- onrustig voelen
- daling van de bloeddruk (in het bijzonder bij intraveneuze toediening)
- diarree
- zwak voelen.

Soms (kan bij maximaal 1 op 100 patiënten voorkomen)

- verhoogde waarden van een hormoon genaamd prolactine in het bloed wat kan zorgen voor melkproductie bij mannen en bij vrouwen die geen borstvoeding geven
- onregelmatige menstruatie
- hallucinatie
- verminderd bewustzijn
- vertraagde hartslag (in het bijzonder bij intraveneuze toediening)
- allergie

Zelden (kan bij maximaal 1 op 1.000 patiënten voorkomen)

- verwardheid
- toevallen/stuipen (convulsies) (in het bijzonder bij patiënten met epilepsie).

Niet bekend (frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare data)

- afwijkende bloedpigmentwaarden: dit kan verkleuring van uw huid veroorzaken

- abnormale ontwikkeling van borsten (gynaecomastie)
- na langdurig gebruik kunnen onwillekeurige spiertrekkingen optreden, met name bij ouderen
- hoge koorts, hoge bloeddruk, toevallen/stuipen (convulsies), transpiratie, speekselvloed. Dit kunnen signalen zijn van het maligne neurolepticasyndroom.
- veranderingen in de hartslag, wat zichtbaar kan zijn op een ECG
- hartstilstand (in het bijzonder bij intraveneuze toediening)
- shock (sterke daling van de hartdruk) (in het bijzonder bij intraveneuze toediening)
- flauwvallen (in het bijzonder bij intraveneuze toediening)
- allergische reacties die ernstig kunnen zijn (in het bijzonder bij intraveneuze toediening)
- zeer hoge bloeddruk.

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.