



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 december 2013  
EMA/13239/2014 Corr. 1

## Europees Geneesmiddelenbureau adviseert wijzigingen in het gebruik van metoclopramide

Wijzigingen hoofdzakelijk gericht op het verminderen van het risico op neurologische bijwerkingen

Op 24 oktober bevestigde het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau eerder aanbevolen wijzigingen in het gebruik van metoclopramide bevattende geneesmiddelen in de Europese Unie (EU), waaronder het beperken van de dosering en gebruiksduur van deze geneesmiddelen om de bekende risico's op mogelijk ernstige neurologische (hersenen- en zenuw-)bijwerkingen te minimaliseren. Dit volgde op een heroverweging, op verzoek van een vergunninghouder voor het in de handel brengen, van de opinie die oorspronkelijk door het Comité werd gegeven op 26 juli 2013.

Geneesmiddelen die metoclopramide bevatten zijn apart toegelaten in afzonderlijke lidstaten van de EU, met verschillende geregistreerde indicaties zoals misselijkheid en braken met diverse oorzaken (bijvoorbeeld na behandeling met chemotherapie of radiotherapie tegen kanker, na een operatie of geassocieerd met migraine) en gastro-intestinale motiliteitsstoornissen (aandoeningen waarbij de normale passage van voedsel door het darmkanaal vertraagd is).

De oorspronkelijke beoordeling van metoclopramide werd uitgevoerd op verzoek van het Franse geneesmiddelenbureau (ANSM), na niet aflatende veiligheidskwesties met betrekking tot bijwerkingen en zorgen over de werkzaamheid. ANSM vroeg het CHMP de voordelen en risico's van deze geneesmiddelen te beoordelen in alle leeftijdscategorieën en in de hele EU consistente indicaties aan te bevelen. De beoordeling bevestigde de bekende risico's van neurologische effecten zoals kortdurende extrapiramidale stoornissen, een groep van onwillekeurige bewegingsstoornissen die spierspasmen kunnen omvatten (vaak met betrekking tot hoofd en hals) en tardieve dyskinesie (oncontroleerbare bewegingen zoals grimassen en trekken). Het risico op acute (kortdurende) neurologische effecten is hoger bij kinderen, hoewel tardieve dyskinesie vaker wordt gemeld bij ouderen, en het risico is verhoogd bij hoge doses of bij langdurige behandeling. Het bewijs gaf aan dat deze risico's zwaarder wogen dan de voordelen van metoclopramide bij aandoeningen waarvoor langdurige behandeling nodig is. Er zijn ook zeer zeldzame gevallen van ernstige effecten op het hart of de bloedsomloop geweest, met name na injectie.

Tijdens de heroverweging bevestigde het Comité zijn aanbeveling dat metoclopramide uitsluitend mag worden toegelaten voor kortdurend gebruik (maximaal 5 dagen), dat het niet mag worden gebruikt bij



kinderen jonger dan 1 jaar en dat het bij kinderen ouder dan 1 jaar uitsluitend mag worden gebruikt als behandeling van tweede keuze (nadat andere behandelingen zijn overwogen of geprobeerd) voor de preventie van vertraagde misselijkheid en braken na chemotherapie en voor de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken. Bij volwassenen adviseerde het Comité gebruik voor de preventie en behandeling van misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie, radiotherapie, operaties en bij de behandeling van migraine. Bovendien dienen de maximale aanbevolen doses bij volwassenen en kinderen te worden beperkt, en sterkere formuleringen, waaronder orale vloeibare formuleringen in hogere sterktes dan 1 mg/ml, uit de handel te worden verwijderd. Dergelijke orale vloeibare formuleringen zijn in verband gebracht met overdosering bij kinderen.

Op verzoek van een fabrikant van sterkere orale oplossingen nam het Comité het bewijs in heroverweging dat ten grondslag lag aan de visie dat orale oplossingen sterker dan 1 mg/ml niet langer verkrijgbaar dienden te zijn, en de argumenten en voorstellen om het risico te minimaliseren die door het bedrijf werden gegeven, specifiek een beperking op het gebruik van de sterkere oplossing bij kinderen. Het CHMP concludeerde echter dat hoewel vloeibare dosisformuleringen enkele voordelen hadden, zoals gemakkelijkere dosisaanpassingen bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie, de 1 mg/ml-oplossing kon worden gebruikt in situaties waarin een vloeibare dosisformulering passend was, en het Comité was er niet van overtuigd dat de voorgestelde beperkingen voldoende zouden zijn om het risico van fouten en overdosering bij kinderen te verminderen. Hoewel gesuggereerd was dat volwassen doses moeilijk precies zouden zijn te geven als 1 mg/ml-oplossing vanwege het grote aantal benodigde druppels, zou er geen probleem moeten zijn als de aanbeveling van het Comité werd gevolgd dat vloeibare dosisformuleringen dienen te worden gegeven via een meetinstrument zoals een geïncubeerde orale injectiespuit.

Uitgebreide aanbevelingen voor patiënten en professionele zorgverleners zijn hieronder beschikbaar.

Het CHMP-advies werd vervolgens naar de Europese Commissie gezonden, die het aanvaardde middels een definitief, juridisch bindend besluit, geldig in de hele Europese Unie (EU), op 20 december 2013.

### **Informatie voor patiënten**

- Metoclopramide wordt gebruikt om misselijkheid en braken te voorkomen of te behandelen, waaronder misselijkheid en braken die kunnen worden veroorzaakt door geneesmiddelen tegen kanker of een stralingsbehandeling, een operatie of een aanval van migraine. Het wordt gegeven via een injectie, via de mond of als zetpil.
- Van metoclopramide is bekend dat het soms kortdurende bijwerkingen op het zenuwstelsel veroorzaakt die resulteren in onbedoelde bewegingen zoals trekken en zenuwtics en deze komen meer voor bij kinderen en jongeren, en in hoge doses. Andere bijwerkingen van het zenuwstelsel kunnen optreden wanneer metoclopramide langdurig wordt gebruikt en kunnen vaker optreden bij ouderen.
- Het aanbevolen gebruik bij kinderen is daarom nu beperkt tot preventie van misselijkheid en braken die optreden in de dagen na behandeling met geneesmiddelen tegen kanker, of ter behandeling van misselijkheid en braken na een operatie, en alleen wanneer andere behandelingen niet werken of niet gebruikt kunnen worden.
- Metoclopramide mag niet langer worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar.
- Bij zowel volwassenen als kinderen mag metoclopramide gedurende maximaal 5 dagen worden gebruikt.

- De aanbevolen maximale dosis van het geneesmiddel is verlaagd bij volwassenen tot in totaal 30 mg per dag, en enkele hooggedoseerde producten zullen uit de handel worden verwijderd aangezien ze niet langer nodig zijn.
- Bij andere langer durende aandoeningen wegens de voordelen van dit geneesmiddel niet op tegen de risico's van bijwerkingen. Daarom mag het niet langer worden gebruikt om aandoeningen te behandelen zoals indigestie, brandend maagzuur en reflux, of chronische (langdurige) stoornissen als gevolg van een trage maaglediging.
- Als u metoclopramide neemt (met name voor langdurige aandoeningen), zal uw behandeling bij uw volgende afspraak door uw arts worden beoordeeld, en in sommige gevallen kan u een andere behandeling worden geadviseerd. Patiënten die vragen hebben, dienen deze met hun arts of apotheker te bespreken.

### **Informatie voor professionele zorgverleners**

- Om de risico's op neurologische en andere ongewenste reacties tot een minimum te beperken, is metoclopramide nu alleen geregistreerd voor kortdurend gebruik (tot maximaal 5 dagen). Het mag niet langer worden gebruikt bij chronische aandoeningen zoals gastroparese, dyspepsie en gastro-oesofageale refluxziekte, noch als een adjuvans bij operatieve en radiologische procedures.
- Bij volwassenen blijft metoclopramide geïndiceerd voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV), door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken en vertraagde (maar niet acute) door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken, en voor de symptomatische behandeling van misselijkheid en braken onder andere geassocieerd met acute migraine (waarbij het ook kan worden gebruikt om de absorptie van orale analgetica te verbeteren).
- Bij kinderen is metoclopramide alleen geregistreerd als tweedelijnsopie voor de preventie van vertraagde, door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken en de behandeling van vastgestelde PONV. Gebruik is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar oud.
- Voor volwassenen en kinderen is de maximale dosis in 24 uur 0,5 mg per kg lichaamsgewicht; bij volwassenen is de gebruikelijke dosis van conventionele formuleringen (alle toedieningswegen) 10 mg tot maximaal 3 maal daags. Bij kinderen is de aanbevolen dosis 0,1 tot 0,15 mg per kg lichaamsgewicht, tot driemaal daags te herhalen. Een doseringstabel voor gebruik bij kinderen zal worden opgenomen in de productinformatie.
- Orale vloeibare formuleringen zijn met name geassocieerd met overdosering bij kinderen. Orale vloeibare formuleringen die meer dan 1 mg/ml bevatten, zullen uit de handel worden gehaald, en orale doses van overige formuleringen dienen te worden toegediend met behulp van een hiertoe ontworpen geïnduceerde orale injectiespuit om de toedieningsprecisie te waarborgen.
- Intraveneuze formuleringen met concentraties hoger dan 5 mg/ml en zetpillen die 20 mg bevatten, zullen ook uit de handel worden gehaald.
- Intraveneuze doses dienen te worden toegediend als een trage bolus die ten minste 3 minuten duurt om het risico op bijwerkingen te verminderen.
- Gezien zeer zeldzame meldingen van ernstige cardiovasculaire reacties geassocieerd met metoclopramide, met name via de intraveneuze toedieningsweg, dient met name zorgvuldig te worden omgegaan met populaties die een verhoogd risico lopen, waaronder ouderen, patiënten met hartgeleidingsstoornissen, ongecorrigeerde elektrolytendisbalans of bradycardie, en patiënten die andere geneesmiddelen nemen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

- Patiënten die momenteel reguliere metoclopramide nemen, dienen hun behandeling te laten beoordelen bij een routinematige (niet-urgente) medische afspraak.

De aanbevelingen van het Bureau zijn gebaseerd op een beoordeling van de voordelen en risico's van metoclopramide bevattende producten in alle indicaties en populaties. Deze omvatte gepubliceerde onderzoeken en meta-analyses van de werkzaamheid van metoclopramide en analyses van meldingen van vermoedelijke bijwerkingen.

- Gegevens over het gebruik van metoclopramide bij acute, door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV) waren beperkt en suggereerden dat metoclopramide inferieur was aan 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten en hoge doses vereiste die geassocieerd zijn met een sterk verhoogd risico op bijwerkingen. Er was consistent bewijs van vergelijkbaarheid met 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten bij gebruik voor vertraagde CINV. Er was tevens enig bewijs dat een rol in door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken suggereerde, hoewel het opnieuw minder effectief leek dan de 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten. Het bewijs voor intraveneus metoclopramide bij postoperatieve misselijkheid en braken suggereert dat het net zo effectief is als andere geregistreerde behandelingen.
- Het bewijs wees ook op werkzaamheid bij misselijkheid en braken geassocieerd met acute migraine, maar leek aan te geven dat doses hoger dan 10 mg niet resulteren in verhoogde werkzaamheid. De effecten van metoclopramide op de darmmotiliteit kunnen gunstig zijn wanneer het oraal wordt gegeven met analgetica in deze acute situatie.
- Er was geen bewijs van consistent voordeel bij gastroparese, gastro-oesofageale refluxziekte en dyspepsie, allemaal chronische aandoeningen waarvoor langdurige behandeling nodig is waardoor patiënten risico lopen op chronische neurologische bijwerkingen. Bewijs ter ondersteuning van een rol als adjuvans bij operatieve en radiologische procedures ontbrak eveneens.
- Extrapyramidale stoornissen vormden bijna de helft van alle spontaan gemelde bijwerkingen in een fabrikantendatabase (1749 gevallen van de 4005, tot december 2011). Van het meldingspercentage voor deze stoornissen werd berekend dat het 6 maal zo hoog was bij kinderen als bij volwassenen, hoewel het niet mogelijk was om precies rekening te houden met gebruikspatronen in verschillende leeftijdscategorieën. De kans op het optreden van extrapyramidale stoornissen was groter na meerdere doses, hoewel doorgaans vroeg in de behandeling, en kleiner bij lagere infusiesnelheden wanneer metoclopramide intraveneus werd gegeven. Oudere patiënten leken meer risico te lopen op potentieel irreversibele tardieve dyskinesie na langdurige behandeling. Er was een aanzienlijk aantal meldingen van overdosering bij kinderen, vooral met orale vloeibare formuleringen.
- Meldingen van cardiovasculaire reacties geassocieerd met metoclopramide bleken zeer zeldzaam te zijn, en hoofdzakelijk geassocieerd met intraveneuze formuleringen die werden gegeven aan patiënten met onderliggende risico's op hartaandoeningen; deze omvatten hypotensie, shock, syncope, bradycardie of atrioventriculaire blokkade en hartstilstand.

Gezien het bekende risico op neurologische en andere bijwerkingen, met name bij kinderen en jongeren, concludeerde het Comité dat de indicaties voor metoclopramide dienen te worden beperkt tot die met betrekking tot kortdurend gebruik, met een maximale dagelijkse dosis van 0,5 mg per kg lichaamsgewicht, en waarvoor voldoende bewijs van werkzaamheid is. De productinformatie is dienovereenkomstig gewijzigd, en voorschrijvers is op nationaal niveau verdere berichtgeving gestuurd.

---

## Meer over het geneesmiddel

Metoclopramide is een geneesmiddel dat werkt als een anti-emeticum (een geneesmiddel dat wordt gebruikt ter verlichting van misselijkheid en braken) doordat het inwerkt op het deel van de hersenen dat het gevoel van misselijkheid teweegbrengt. Het stimuleert tevens de beweging van de maag en bovenste deel van de darm, waardoor passage door het darmkanaal wordt versneld. Het is goedgekeurd voor diverse indicaties die verschillen tussen EU-lidstaten en is verkrijgbaar in verschillende formuleringen, onder andere als een injectie (die in een ader of spier wordt gegeven), als tablet en orale vloeibare formulering die via de mond worden ingenomen en als zepil. Metoclopramide bevattende geneesmiddelen zijn goedgekeurd aan de hand van nationale procedures in alle lidstaten van de EU en zijn al jaren verkrijgbaar onder verschillende handelsnamen.

## Meer over de procedure

De beoordeling van metoclopramide bevattende geneesmiddelen werd in december 2011 in gang gezet op verzoek van Frankrijk, in het kader van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG. Dit volgde op een beoordeling door de EU-lidstaten van metoclopramide bevattende geneesmiddelen bij kinderen, in het kader van artikel 45 van de Pediatrische Verordening 1901/2006, waarin in 2010 het risico op neurologische bijwerkingen werd geïdentificeerd en een aantal risicobeperkende maatregelen werd aanbevolen. In 2011 onderstreepte een beoordeling die door het Franse geneesmiddelenbureau op nationaal niveau werd uitgevoerd bij kinderen dat er, ondanks diverse risicobeperkende maatregelen die in de loop der jaren waren geïmplementeerd, nog steeds bijwerkingen werden gemeld. Het Franse geneesmiddelenbureau vroeg derhalve het CHMP om een beoordeling uit te voeren van de voordeel-risicobalans in alle populaties, met name bij kinderen en ouderen. Na deze beoordeling en het verstrekken van het oorspronkelijke advies van het CHMP maakte een van de bedrijven die metoclopramide bevattende geneesmiddelen produceren gebruik van het wettelijke recht te vragen om een heroverweging van het advies, die naar behoren werd uitgevoerd.

Na de heroverweging werd het definitieve CHMP-advies vervolgens naar de Europese Commissie gezonden, die het op 20 december 2013 aanvaardde middels een EU-breed juridisch bindend besluit.

## Contactgegevens van onze persmedewerkers

---

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)