

1. Bezeichnung der Arzneimittel

MCP AL 10

Metoclopramidhydrochlorid 10 mg pro Tablette

MCP AL retard

Metoclopramidhydrochlorid 1 H₂O 30 mg pro Hartkapsel, retardiert**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung****MCP AL 10**1 Tablette enthält 10 mg Metoclopramidhydrochlorid als Metoclopramidhydrochlorid 1 H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Tablette enthält 69,97 mg Lactose.

MCP AL 10 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

MCP AL retard1 Hartkapsel, retardiert enthält 30 mg Metoclopramidhydrochlorid 1 H₂O (entspr. 28,48 mg Metoclopramidhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Hartkapsel enthält 234,20 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform**MCP AL 10**

Tablette

Runde, weiße, biplane Tablette mit Facette „M2“ und einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

MCP AL retard

Hartkapsel, retardiert

Hartgelatinekapselform mit einem farblosen, transparenten Kapselunterteil mit dem Aufdruck „MCP 30 ret.“ und einem hellgrünen, opaken Kapseloberteil mit dem Aufdruck „MCP 30 ret.“. Die Kapsel enthält weißgraue bis leicht gelbe Pellets.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete****Erwachsene**

MCP AL 10 und MCP AL retard wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (CINV),
- Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie verursacht werden (RINV),
- symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich Übelkeit und Erbrechen, die durch akute Migräne hervorgerufen werden. Metoclopramid kann in Kombination mit oralen Schmerzmitteln verwendet werden, um die Resorption des Schmerzmittels bei akuter Migräne zu fördern.

Kinder und Jugendliche

MCP AL 10 wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 9–18 Jahren) zur:

- Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und ver-

Dosierungstabelle

Alter	Körpergewicht	Dosierung	Häufigkeit
9–18 Jahre	30–60 kg	5 mg (½ Tablette MCP AL 10)	Bis zu dreimal täglich
15–18 Jahre	Mehr als 60 kg	10 mg (1 Tablette MCP AL 10)	Bis zu dreimal täglich

zögert auftretendem Erbrechen (CINV) als Sekundäroption.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****MCP AL 10**

Die empfohlene Einzeldosis beträgt 10 mg und kann bis zu dreimal täglich gegeben werden.

MCP AL retard

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 30 mg.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 30 mg oder 0,5 mg/kg Körpergewicht.

Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (CINV) (Kinder und Jugendliche im Alter von 9–18 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,1 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht und kann bis zu dreimal täglich eingenommen werden (oral). Die maximale Dosis innerhalb von 24 Stunden beträgt 0,5 mg/kg Körpergewicht.

Siehe Dosierungstabelle

Die maximale Therapiedauer zur Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (CINV) beträgt 5 Tage.

MCP AL 10 ist nicht für Kinder geeignet, die weniger als 30 kg wiegen. Andere pharmazeutische Formen/Stärken können für diese Patientengruppe besser geeignet sein.

MCP AL retard ist nicht für Kinder und Jugendliche geeignet, die weniger als 61 kg wiegen. Andere pharmazeutische Formen/Stärken können für diese Patientengruppe besser geeignet sein.

Art der Anwendung**MCP AL 10**

Die Tabletten sind jeweils vor den Mahlzeiten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen. Ein Abstand von mindestens 6 Stunden zwischen zwei Einnahmezeitpunkten muss eingehalten werden, selbst im Fall von Erbrechen oder Abstoßen der Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

MCP AL retard

Die retardierte Hartkapsel ist vor der Mahlzeit unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen. Ein Abstand von mindestens 24 Stunden zwischen zwei Einnahmezeitpunkten muss eingehalten werden, selbst im Fall von Erbrechen oder Abstoßen der Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Die maximale empfohlene Behandlungsdauer beträgt 5 Tage.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten sollte eine Dosisreduzierung auf der Grundlage der Nieren- und Leberfunktion und der Gebrechlichkeit insgesamt erwogen werden.

Beeinträchtigte NierenfunktionBei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (Kreatinin-Clearance ≤ 15 ml/min) sollte die Tagesdosis um 75% reduziert werden.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–60 ml/min) sollte die Dosis um 50% reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung muss die Dosis um 50% reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

MCP AL retard ist nicht zur Einnahme durch diese Patientengruppen geeignet.

Kinder und Jugendliche

Metoclopramid ist bei Kindern unter 1 Jahr kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Verdacht auf oder bestätigtes Phäochromozytom aufgrund des Risikos schwerer hypertensiver Episoden,
- prolaktinabhängige Tumore,
- gastrointestinale Blutungen, mechanische Obstruktionen oder gastrointestinale Perforation, bei denen die Stimulierung der gastrointestinalen Motilität ein Risiko darstellt,
- Darmdurchbruch,
- Patienten mit extrapyramidalen motorischen Störungen,
- Vorgeschichte neuroleptischer oder durch Metoclopramid verursachter Spätdyskinesie,
- Epilepsie (gesteigerte Anfallshäufigkeit und -stärke),
- Morbus Parkinson,
- Kombination mit Levodopa oder dopaminergen Agonisten (siehe Abschnitt 4.5),
- bekannte Vorgeschichte von Methämoglobinämie mit Metoclopramid oder eines NADH-Cytochrom-b5- Reduktase-Mangels,
- Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr, aufgrund des erhöhten Risikos extrapyramidalen Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzlich für MCP AL 10

- Kinder und Jugendliche unter 9 Jahren (aufgrund des Wirkstoffgehalts von MCP AL 10).

Zusätzlich für MCP AL retard

- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion,
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.1),
- Kinder und Jugendliche (aufgrund des Wirkstoffgehalts von MCP AL retard).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neurologische Erkrankungen

Extrapyramidale Erkrankungen können besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen und/oder bei der Anwendung hoher Dosierungen auftreten. Diese Reaktionen treten normalerweise zu Beginn der Behandlung auf und können selbst nach nur einer einzigen Gabe auftreten. Metoclopramid muss im Falle extrapyramidaler Symptome unverzüglich abgesetzt werden. Diese Auswirkungen klingen nach dem Absetzen im Allgemeinen vollständig ab, bedürfen aber gegebenenfalls einer symptomatischen Behandlung (Benzodiazepine bei Kindern und/oder anticholinerge Antiparkinsonmittel bei Erwachsenen).

Die in Abschnitt 4.2 angegebene Zeitspanne von mindestens 6 Stunden [MCP AL 10] bzw. 24 Stunden [MCP AL retard] muss zwischen jeder Gabe von Metoclopramid eingehalten werden, selbst im Fall von Erbrechen und dem Abstoßen der Dosis, um eine Überdosis zu vermeiden.

Eine längere Behandlung mit Metoclopramid kann besonders bei älteren Patienten eine Spätdyskinesie verursachen, die irreversibel sein kann. Die Behandlung sollte aufgrund des Risikos einer Spätdyskinesie 3 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn klinische Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten.

Malignes neuroleptisches Syndrom wurde für Metoclopramid in Kombination mit Neuroleptika sowie mit Metoclopramid-Monotherapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Metoclopramid sollte im Fall von Symptomen eines malignen neuroleptischen Syndroms unverzüglich abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Sorgfalt ist bei Patienten mit zugrundeliegenden neurologischen Erkrankungen und bei Patienten, die mit zentral wirkenden Arzneimitteln behandelt werden, erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Symptome von Morbus Parkinson können durch Metoclopramid ebenfalls verstärkt werden.

Methämoglobinämie

Es wurde über Methämoglobinämien berichtet, die in Zusammenhang mit einem NADH-Cytochrom-b5-Reduktase-Mangel stehen können. In solchen Fällen muss Metoclopramid unverzüglich und dauerhaft abgesetzt werden und entsprechende Maßnahmen (wie eine Behandlung mit Methylenblau) sind einzuleiten.

Herzkrankungen

Es gab Berichte schwerwiegender kardiovaskulärer unerwünschter Wirkungen, einschließlich Fälle von Kreislaufkollaps, schwerwiegender Bradykardie, Herzstillstand und QT-Verlängerung im Anschluss an die parenterale Anwendung von Metoclopramid, insbesondere bei intravenöser Anwendung (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Anwendung von Metoclopramid bei Patienten mit

Erregungsleitungsstörungen (einschließlich QT-Verlängerung), Patienten mit nicht korri-

giertem Elektrolytungleichgewicht, Bradykardie und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, ist besondere Vorsicht geboten. Dies gilt insbesondere für die intravenöse Anwendung bei älteren Patienten.

Intravenöse Anwendungen müssen als langsame Bolus-Injektion gegeben werden (über eine Zeitspanne von mindestens 3 Minuten), um das Risiko von Nebenwirkungen (z.B. Hypotonie, Akathisie) zu verringern.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion oder schweren Leberfunktionsstörungen wird eine Dosisverringerung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Zusätzlich für MCP AL 10

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten MCP AL 10 nicht einnehmen.

Zusätzlich für MCP AL retard

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten MCP AL retard nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombination

Levodopa oder dopaminerge Agonisten und Metoclopramid antagonisieren sich in ihrer Wirkung (siehe Abschnitt 4.3).

Zu vermeidende Kombination

Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Metoclopramid.

Zu berücksichtigende Kombination

Aufgrund der prokinetischen Wirkung von Metoclopramid kann sich die Resorption bestimmter Arzneimittel verändern.

Anticholinergika und Morphinderivate

Anticholinergika sowie Morphinderivate und Metoclopramid antagonisieren sich in ihrer Wirkung auf die gastrointestinale Motilität.

Zentral dämpfend wirkende Arzneimittel (Morphinderivate, Anxiolytika, sedierende H₁-Antihistaminika, sedierende Antidepressiva, Barbiturate, Clonidin und ähnliche)

Die dämpfende Wirkung dieser Arzneistoffe auf das Zentralnervensystem wird durch Metoclopramid verstärkt.

Neuroleptika

Metoclopramid kann das Auftreten von extrapyramidalen Erkrankungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Neuroleptika begünstigen.

Serotonerge Arzneimittel

Die Anwendung von Metoclopramid mit serotonergen Arzneimitteln wie SSRIs kann das Risiko für das Auftreten eines Serotonin-Syndroms erhöhen.

Digoxin

Metoclopramid kann die Bioverfügbarkeit von Digoxin verringern. Eine sorgfältige Be-

obachtung der Digoxin-Plasmakonzentration ist erforderlich.

Ciclosporin

Metoclopramid erhöht die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin ($C_{\max}$ um 46% und Exposition um 22%). Eine sorgfältige Überwachung der Ciclosporin-Plasmakonzentration ist erforderlich. Die klinische Auswirkung ist unklar.

Mivacurium und Suxamethonium

Eine Metoclopramid-Injektion kann die Dauer der neuromuskulären Blockade erhöhen (durch Hemmung der Plasma-Cholinesterase).

Starke CYP2D6-Hemmer

Metoclopramidspiegel können bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP2D6-Hemmern wie Fluoxetin und Paroxetin ansteigen. Obwohl die klinische Signifikanz unklar ist, sollten Patienten hinsichtlich Nebenwirkungen beobachtet werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von MCP AL und Lithium können erhöhte Lithiumplasma Spiegel auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 exponierte Schwangere) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. Metoclopramid kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Wenn die Gabe von Metoclopramid am Ende der Schwangerschaft erfolgt, kann das Auftreten eines extrapyramidalen Syndroms beim Neugeborenen aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften (wie bei Neuroleptika) nicht ausgeschlossen werden. Metoclopramid sollte am Ende der Schwangerschaft vermieden werden. Wenn Metoclopramid angewendet wird, muss eine neonatale Überwachung erfolgen.

Stillzeit

Metoclopramid wird in geringem Maße in die Muttermilch ausgeschieden. Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen können nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird Metoclopramid während der Stillzeit nicht empfohlen und der Abbruch der Anwendung von Metoclopramid sollte erwogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Metoclopramid kann Somnolenz, Benommenheit/Schwindel, Dyskinesie und Dystonien verursachen, die die Sehkraft sowie die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Liste von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht

bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Die folgenden Reaktionen, die mitunter gleichzeitig auftreten, werden bei hohen Dosierungen häufiger beobachtet:

- extrapyramidale Symptome: akute Dys-tonie und Dyskinesie, Parkinson-Syndrom, Akathisie, selbst im Anschluss an die Gabe einer einzelnen Dosis des Arzneimittels, besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4),
- Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Halluzination.

Zusätzlich für MCP AL 10

Bei Jugendlichen und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, bei denen die Ausscheidung von Metoclopramid eingeschränkt ist, ist besonders auf Nebenwirkungen zu achten und bei deren Auftreten das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Extrapyramidale Erkrankungen, Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Halluzination und Herz- und Atemstillstand können auftreten.

Therapie

Im Fall von extrapyramidalen Symptomen, die mit Überdosierung in Zusammenhang stehen oder nicht, ist die Behandlung nur symptomatisch (Benzodiazepine bei Kindern und/oder anticholinerge Antiparkinson-mittel bei Erwachsenen).

Eine symptomatische Behandlung und eine anhaltende Überwachung der kardiovaskulären und respiratorischen Funktionen müssen in Einklang mit dem klinischen Zustand durchgeführt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Procainamidderivat mit antiemetischen und Magen-Darm-motilitätsfördernden Eigenschaften.
ATC-Code: A03FA01

Metoclopramid ist ein zentraler Dopamin-Antagonist. Ferner zeigt es eine peripher cholinerge Aktivität. 2 Hauptwirkungen können unterschieden werden:

- ein antiemetischer Effekt und
- eine beschleunigte Magenentleerung und Dünndarmpassage.

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Methämoglobinämie, die in Zusammenhang mit NADH-Cytochrom-b5-Reduktase-Mangel stehen kann, besonders bei Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.4) Sulfhämoglobinämie, hauptsächlich bei gleichzeitiger Gabe hoher Dosen von Schwefel freisetzenden Arzneimitteln
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Bradykardie, insbesondere bei intravenöser Anwendung
Nicht bekannt	Herzstillstand, der kurz nach Injektion auftritt, und der nach einer Bradykardie auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4); atrioventrikulärer Block, Sinusknotenstillstand insbesondere bei intravenöser Anwendung, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm; Torsade de pointes
Endokrine Erkrankungen*	
Gelegentlich	Amenorrhö, Hyperprolaktinämie
Selten	Galaktorrhö
Nicht bekannt	Gynäkomastie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt	anaphylaktische Reaktion (einschließlich anaphylaktischer Schock, insbesondere bei intravenöser Anwendung)
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Somnolenz
Häufig	extrapyramidale Erkrankungen (besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen und/oder wenn die empfohlene Dosis überschritten wird, selbst im Anschluss an die Gabe einer einzigen Dosis des Arzneimittels) (siehe Abschnitt 4.4), Parkinsonismus, Akathisie
Gelegentlich	Dystonie (einschließlich Sehstörungen und okulogyre Krise), Dyskinesie, getrübler Bewusstseinszustand
Selten	Krämpfe besonders bei epileptischen Patienten
Nicht bekannt	Spätdyskinesie, die während oder nach längerer Behandlung besonders bei älteren Patienten auftreten und bestehen bleiben kann (siehe Abschnitt 4.4), malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression
Gelegentlich	Halluzination
Selten	Verwirrheitszustand
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie, besonders bei intravenöser Anwendung
Nicht bekannt	Schock, Synkope nach Anwendung als Injektion. Akute Hypertonie bei Patienten mit Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.3), vorübergehender Anstieg des Blutdrucks

* Endokrine Erkrankungen bei längerer Behandlung in Zusammenhang mit einer Hyperprolaktinämie (Amenorrhö, Galaktorrhö und Gynäkomastie).

Die antiemetische Wirkung wird über einen zentralen Angriffspunkt am Hirnstamm (Chemorezeptoren-Triggerzone des Brechentrakts), vermutlich durch eine Hemmung dopaminerger Neurone, vermittelt. Die Motilitätssteigerung wird zum Teil ebenfalls von übergeordneten Zentren gesteuert. Gleichzeitig spielt aber auch ein peripherer Wirkungsmechanismus über eine Aktivierung postganglionärer cholinergischer Rezeptoren und möglicherweise eine Hemmung dopaminerger Rezeptoren des Magens und Dünndarms eine Rolle.

Die unerwünschten Wirkungen bestehen hauptsächlich in extrapyramidalen Symptomen (unwillkürlichen krampfartigen Bewegungen), denen der Dopaminrezeptoren-blockierende Wirkungsmechanismus von Metoclopramid im ZNS zugrunde liegt.

Bei länger dauernder Anwendung kann es wegen des Ausfalls der dopaminergen Hemmung der Prolaktinsekretion zur Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Serum kommen. Galaktorrhöen und Störungen des Menstruationszyklus bei Frauen und Gynä-

komastie bei Männern sind beschrieben; sie bilden sich nach Absetzen der Medikation zurück.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe in nicht retardierter Darreichungsform wird Metoclopramid schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30–120 Minuten, im Mittel nach ca. 1 Stunde, erreicht. Die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Metoclopramid beträgt im Mittel ca. 60–80%.

Nach oraler Gabe von 10 mg Metoclopramid in nicht retardierter Darreichungsform wurden bei 6 Probanden maximale Plasmakonzentrationen in Höhe von 42–63 ng Metoclopramid/ml bestimmt. Die maximalen Plasmakonzentrationen nach oraler Gabe können sehr unterschiedlich sein. Dies wird auf den interindividuell variablen *First-pass*-Metabolismus für Metoclopramid zurückgeführt.

Für die Eliminationshalbwertszeit wurden Werte zwischen 2,6–4,6 Stunden ermittelt. Metoclopramid bindet nur geringfügig an Plasmaproteine. Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 2,2 und 3,4 l/kg.

Metoclopramid passiert die Blut-Hirn-Schranke und geht in die Muttermilch über. Es wird zum Teil unverändert (ca. 20%), zum anderen Teil nach Metabolisierung in der Leber in Konjugation mit der Glucuron- oder Schwefelsäure über die Niere ausgeschieden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Die Clearance von Metoclopramid wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um bis zu 70% reduziert. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit wird erhöht (circa 10 Stunden bei einer Kreatinin-Clearance von 10–50 ml/Minute und 15 Stunden bei einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/Minute).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patienten mit einer Leberzirrhose wurde eine Akkumulation von Metoclopramid beobachtet, die mit einer 50%igen Verringerung der Plasma-Clearance verbunden war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität wurde an verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Hund) geprüft. Das Vergiftungsbild entspricht den in Abschnitt 4.9. aufgeführten Symptomen.

Chronische Toxizität

Bei subchronischer und chronischer Gabe von oralen und intravenösen Dosen zeigten sich bei allen Tieren übereinstimmende Vergiftungsbilder: Bei Hund und Kaninchen verringerte Futteraufnahme, reduzierte Körpergewichtsentwicklung, Diarrhö, Leukozytose und Anämie, Erhöhung von LDH und AP, Sedierung, Anorexie; bei der Ratte eine Erhöhung von SGOT, SGPT und Gesamtbilirubin.

Die niedrigste toxische Dosis lag nach chronischer Gabe an Ratte und Hund zwischen 11–35 mg/kg; der tödliche Dosisbereich dürfte zwischen 35–115 mg/kg *per os* zu erwarten sein.

Die niedrigste toxische Dosis am Hund lag zwischen 6–18 mg/kg *i.v.*, am Kaninchen zwischen 2–10 mg/kg *i.v.*

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Einer ausführlichen Mutagenitätsprüfung wurde Metoclopramid nicht unterzogen.

Untersuchungen zur Mutagenität von Metoclopramid an 3 Bakterienstämmen (*Salmonella*) erbrachten keinen Hinweis auf mutagene Eigenschaften.

In einer 77-Wochen-Studie zum tumorerzeugenden Potenzial an Ratten mit oralen Dosen, welche 40-fach über der humantherapeutischen Dosis lagen, ließen sich mit Ausnahme einer Erhöhung des Prolaktinspiegels keine weiteren Besonderheiten aufzeigen. Auch konnte bisher weder aus klinischen noch epidemiologischen Studien eine Korrelation zwischen chronischer Anwendung prolaktinstimulierender Substanzen und der Mamma-Tumorgenese gefunden werden.

Reproduktions-toxizität

Reproduktionsstudien wurden an 3 Tierspezies (Maus, Ratte und Kaninchen) durchgeführt. Bis in den höchsten geprüften Dosisbereich (116,2 bzw. 200 mg/kg oral) ergaben sich keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Eigenschaften.

Dosierungen, die zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels führten, haben bei Ratten reversible Spermatogenesestörungen verursacht. Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für etwa 200 Mutter-Kind-Paare vor; ca. 130 davon wurden im 1. Trimenon exponiert. Es wurden keine nachteiligen Auswirkungen bei den Neugeborenen beschrieben, jedoch ist das bisher vorliegende Erkenntnismaterial nicht ausreichend, um solche Effekte mit genügender Sicherheit auszuschließen. Reproduktionstoxikologische Untersuchungen über Metoclopramid im Zusammenhang mit Zytostatika liegen nicht vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

MCP AL 10

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Natriumdodecylsulfat.

MCP AL retard

Gelatine, Schellack, Talkum, Zuckerpellets (Maisstärke und Sucrose), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172), Indigocarmin (E132), Titanoxid (E171).

Hinweis für Diabetiker:

1 retardierte Hartkapsel enthält Kohlenhydrate entspr. 0,03 Proteineinheiten (BE).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

MCP AL 10

5 Jahre.

MCP AL retard

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

MCP AL 10

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aus der Verpackung entnommene Tabletten nicht längere Zeit direkter Sonnenbestrahlung aussetzen.

Nicht über +30 °C lagern.

MCP AL retard

Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

MCP AL 10

PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Tabletten.

MCP AL retard

PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 10, 20 und 50 Hartkapseln, retardiert

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

10860.00.00
10156.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

MCP AL 10

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. April 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. Oktober 2002

MCP AL retard

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. April 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. Oktober 2002

10. Stand der Information

Dezember 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin