MCP-ratiopharm® 10 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MCP-ratiopharm® 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Metoclopramid (als Metoclopramidhydrochlorid 1 H_2O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, runde bikonvexe Tablette mit der Prägung „MCP“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

MCP-ratiopharm® 10 mg 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-ratiopharm® 10 mg wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 9-18 Jahren bzw. ab 30 kg Körpergewicht) zur:

- Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (CINV) als Sekundäroption.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Sämtliche Indikationen (erwachsene Patienten)
Die empfohlene Einzeldosis beträgt 10 mg und kann bis zu dreimal täglich gegeben werden.
Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 30 mg oder 0,5 mg/kg Körpergewicht.
Die maximale empfohlene Behandlungsdauer beträgt 5 Tage.

Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (CINV) (Kinder und Jugendliche im Alter von 9-18 Jahren bzw. ab 30 kg Körpergewicht)

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.

Dosierungstabelle:

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

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

MCP-ratiopharm® 10 mg Tabletten sind aufgrund des hohen Metoclopramidgehaltes nicht für Kinder geeignet, die weniger als 30 kg wiegen. Andere pharmazeutische Formen/Stärken können für diese Patientengruppe besser geeignet sein.

Art der Anwendung

MCP-ratiopharm® 10 mg Tabletten sind jeweils vor den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) 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).

Besondere Patientengruppen

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

Beeinträchtigte Nierenfunktion
Bei 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).

Andere pharmazeutische Formen/Stärken können für diese Patientengruppen besser geeignet sein.

Kinder und Jugendliche
Metoclopramid ist bei Kindern unter 1 Jahr kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). *MCP-ratiopharm® 10 mg* ist nicht zur Anwendung bei Kindern geeignet, die weniger als 30 kg wiegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gastrointestinale Blutungen, mechanische Obstruktionen oder gastrointestinale Perforation, bei denen die Stimulierung der gastrointestinalen Motilität ein Risiko darstellt
- Verdacht auf oder bestätigtes Phäochromozytom aufgrund des Risikos schwerer hypertensiver Episoden
- Prolaktinabhängiger Tumor
- Vorgeschichte neuroleptischer oder durch Metoclopramid verursachter Spätdyskinesie
- Epilepsie (gesteigerte Anfallshäufigkeit und -stärke)
- Morbus Parkinson, Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen
- 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 extrapyramidaler Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

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 vollstän-

dig 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 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.

Herzerkrankungen
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 korrigiertem 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.

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

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, unter anderem: orale Kontrazeptiva (zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen werden empfohlen), Cimetidin, Paracetamol, verschiedene Antibiotika und Lithium.

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 Beobachtung der Digoxin-Plasmakonzentration ist erforderlich.

Ciclosporin
Metoclopramid erhöht die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin (Cmax um 46 % und Exposition um 22 %). Eine sorgfältige Überwachung der Ciclosporin-Plasmakonzentration ist erforderlich. Die klinische Auswirkung ist unklar.

Mivacurium und Suxamethonium
Metoclopramid 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.

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. Die Häufigkeit wird entsprechend der nachfolgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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, getrübter 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), Kopfschmerzen, Schwindel
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression
Gelegentlich	Halluzination
Selten	Verwirrtheitszustand
Nicht bekannt	Angst, Ruhelosigkeit
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 folgenden Reaktionen, die mitunter gleichzeitig auftreten, werden bei hohen Dosierungen häufiger beobachtet:

- Extrapyramidale Symptome: akute Dystonie 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.

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 anzuzeigen über:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
oder Abteilung Pharmazie und Medikamente
(Division de la pharmacie et des médicaments)
der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

Symptome
Extrapyramidale Erkrankungen, Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Halluzination, Reizbarkeit, Blutdruckanstieg bzw. -abfall 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 Antiparkinsonmittel 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: Prokinetika
ATC-Code: A03FA01

Metoclopramid ist ein zentraler Dopamin$_2$- und Serotonin$_3$-Antagonist. Ferner zeigt es einen peripheren Serotonin$_4$-Agonismus. Zwei Hauptwirkungen können unterschieden werden: 1. ein antiemetischer Effekt und 2. eine beschleunigte Magenentleerung und Dünndarmpassage.

Die antiemetische Wirkung wird über einen zentralen Angriffspunkt am Hirnstamm (Chemorezeptoren-Triggerzone des Brechzentrums), durch eine Hemmung dopaminerger Neurone sowie einer Hemmung von Serotonin$_3$-Rezeptoren vermittelt.
Die Motilitätssteigerung wird zum Teil ebenfalls von übergeordneten Zentren gesteuert, gleichzeitig spielt aber auch ein peripherer Wirkungsmechanismus über eine Aktivierung von Serotonin$_4$-Rezeptoren und möglicherweise eine Hemmung dopaminerger Rezeptoren des Magens und Dünndarms eine Rolle. Über den Serotonin$_4$-Agonismus sowie über den peripheren Dopamin$_2$-Antagonismus werden indirekte cholinerge Eigenschaften an der Magen-Darm-Wand entfaltet.

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

Bei längerdauernder Anwendung kann es wegen des Ausfalls der dopaminergen Hemmung der Prolaktinsekretion zur Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Serum kommen. Galaktorrhoen und Störungen des Menstruationszyklus bei Frauen und Gynäkomastie 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 bis 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 Nieren ausgeschieden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Die Clearance von Metoclopramid wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um bis zu 70 % reduziert. Die Plasmaeliminationshalbwertzeit 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 unter 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, Diarrhoe, 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 Potential
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 Potential 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-Tumorigenese gefunden werden.

Reproduktionstoxizität
Reproduktionsstudien wurden an verschiedenen 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.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen über Metoclopramid im Zusammenhang mit Zytostatika liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

Deutschland:
6058726.00.00

Luxemburg:
2009070405

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Juni 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. April 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig