

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****MCP-ratiopharm® SF 10 mg/2 ml  
Injektionslösung****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 10 mg Metoclopramidhydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O (entsprechend 8,46 mg Metoclopramid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete****Erwachsene**

MCP-ratiopharm® SF 10 mg/2 ml wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (postoperative nausea and vomiting, PONV)
- Symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich Übelkeit und Erbrechen, die durch akute Migräne hervorgerufen wurden
- Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie verursacht werden (radiotherapy-induced nausea and vomiting, RINV)

**Kinder und Jugendliche**

MCP-ratiopharm® SF 10 mg/2 ml wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1–18 Jahren) zur:

- Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) als Sekundäroption,
- Behandlung von etablierter Übelkeit und etabliertem Erbrechen nach Operationen (PONV) als Sekundäroption.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Lösung kann intravenös und intramuskulär angewendet werden.

Intravenöse Gaben müssen als langsame Bolusinjektion (über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten) erfolgen.

**Sämtliche Indikationen (erwachsene Patienten)**

Zur Vorbeugung der PONV wird eine Einzeldosis von 10 mg empfohlen.

Zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich Übelkeit und Erbrechen, die durch akute Migräne verursacht werden, und zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie ausgelöst werden (RINV): 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.

**Dosierungstabelle**

Alter	Körpergewicht	Dosierung	Häufigkeit
1–3 Jahre	10–14 kg	1 mg	Bis zu dreimal täglich
3–5 Jahre	15–19 kg	2 mg	Bis zu dreimal täglich
5–9 Jahre	20–29 kg	2,5 mg	Bis zu dreimal täglich
9–18 Jahre	30–60 kg	5 mg	Bis zu dreimal täglich
15–18 Jahre	Mehr als 60 kg	10 mg	Bis zu dreimal täglich

Die Dauer der parenteralen Anwendung sollte so kurz wie möglich sein und der Übergang zur oralen oder rektalen Behandlung sollte so bald wie möglich erfolgen.

**Sämtliche Indikationen (bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1–18 Jahren)**

Die empfohlene Dosis beträgt 0,1 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht und kann bis zu dreimal täglich als intravenöse Darreichung gegeben werden.

Die maximale Dosis innerhalb von 24 Stunden beträgt 0,5 mg/kg Körpergewicht.

Siehe Tabelle oben

Die maximale Therapiedauer für die Behandlung von etablierter Übelkeit und etabliertem Erbrechen nach Operationen (PONV) beträgt 48 Stunden.

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

**Art der Anwendung**

Die Injektionslösung kann intramuskulär (i.m.) oder intravenös (i.v.) injiziert werden.

Ein Abstand von mindestens 6 Stunden zwischen zwei Anwendungszeitpunkten 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  $\leq$  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).

**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.

- 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
- 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 extrapyramidaler Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-  
sichtsmaßnahmen 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 24 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.

Intravenöse Anwendungen müssen als langsame Bolus-Injektion gegeben werden (über eine Zeitpanne 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).

MCP-ratiopharm® SF 10 mg/2 ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle (2 ml Lösung).

#### **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 Beobachtung 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.

#### **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 Systemorganklassen. Die Häufigkeit wird entsprechend der folgenden Konvention definiert:

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://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 Antiparkinsonmittel bei Erwachsenen).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
	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
<b>Herzerkrankungen</b>		
	Gelegentlich Nicht bekannt	Bradykardie, insbesondere bei intravenöser Anwendung 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
<b>Endokrine Erkrankungen*</b>		
	Gelegentlich Selten Nicht bekannt	Amenorrhö, Hyperprolaktinämie Galaktorrhö Gynäkomastie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
	Häufig	Diarrhö
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
	Häufig	Asthenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
	Gelegentlich Nicht bekannt	Überempfindlichkeit Anaphylaktische Reaktion (einschließlich anaphylaktischer Schock, insbesondere bei intravenöser Anwendung)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
	Sehr häufig Häufig  Gelegentlich Selten Nicht bekannt	Somnolenz 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 Dystonie, Dyskinesie, getrübtter Bewusstseinszustand Krämpfe besonders bei epileptischen Patienten 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)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
	Häufig Gelegentlich Selten	Depression Halluzination Verwirrheitszustand
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
	Häufig Nicht bekannt	Hypotonie, besonders bei intravenöser Anwendung Schock, Synkope nach Anwendung als Injektion. Akute Hypertonie bei Patienten mit Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.3).

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

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<sub>2</sub>- und Serotonin<sub>3</sub>-Antagonist. Ferner zeigt es einen peripheren Serotonin<sub>4</sub>-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 dopaminergischer Neurone sowie einer Hemmung von Serotonin<sub>3</sub>-Rezeptoren vermittelt.

Die Motilitätssteigerung wird zum Teil ebenfalls von übergeordneten Zentren gesteuert. Gleichzeitig spielt aber auch ein peripherer Wirkungsmechanismus über eine Aktivierung von Serotonin<sub>4</sub>-Rezeptoren und möglicherweise eine Hemmung dopaminergischer Rezeptoren des Magens und Dünndarms eine Rolle. Über den Serotonin<sub>4</sub>-Agonismus sowie über den peripheren Dopamin<sub>2</sub>-Antagonismus werden indirekte cholinerge Eigenschaften an der Magen-Darm-Wand entfaltet.

Die unerwünschten Wirkungen bestehen hauptsächlich in extrapyridalen Symptomen (unwillkürlichen krampfartigen Bewegungen), denen der Dopamin-Rezeptoren 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. Galaktorrhöen 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 intravenöser Verabreichung erfolgt eine rasche initiale Verteilung von Metoclopramid.

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 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 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 drei 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**

Natriumchlorid, Salzsäure 0,37 %, Wasser für Injektionszwecke.

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

Nach Anbruch der Ampulle Rest verwerfen

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung.

Packung\* mit 50 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

\* zur Anwendung an mehr als einem Patienten

#### **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**

3129.00.00

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
6. April 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
11. März 2003

### **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2014

### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt