

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN, ARTEN DER
ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL,
DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Österreich	Hexal Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 1020 Wien Austria	Metogastron 10 mg - Ampullen	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Österreich	Hexal Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 1020 Wien Austria	Metogastron 4 mg/ml - Tropfen	4mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Österreich	Abbott Products GmbH Perfektastraße 84A 1230 Wien Austria	Paspertin - Filmtabletten	10mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Abbott Products GmbH Perfektastraße 84A 1230 Wien Austria	Paspertin 10 mg - Ampullen	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Österreich	Abbott Products GmbH Perfektastraße 84A 1230 Wien Austria	Paspertin 50 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung	50mg/10ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Österreich	Abbott Products GmbH Perfektastraße 84A 1230 Wien Austria	Paspertin 4 mg/ml - Tropfen	4mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Belgien	Sanofi-Aventis Belgien N.V. Culliganlaan 1 C 1831 Diegem Belgium	Primperan	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Belgien	Sanofi-Aventis Belgien N.V. Culliganlaan 1 C 1831 Diegem Belgium	Primperan	1mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Belgien	Sanofi-Aventis Belgien N.V. Culliganlaan 1 C 1831 Diegem Belgium	Primperan	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Belgien	Sanofi-Aventis Belgien N.V. Culliganlaan 1 C 1831 Diegem Belgium	Primperan 20 mg	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Belgien	Takeda Belgien Gentsesteenweg 615 1080 Brussel Belgium	Dibertil	5mg	Weichkapsel	Zum Einnehmen
Belgien	Takeda Belgien Gentsesteenweg 615 1080 Brussel Belgium	Dibertil	10mg	Weichkapsel	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Bulgarien	Sopharma PLC 16 Iliensko Shosse Str. Sofia 1220 Bulgaria	Antiemetin	5mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Bulgarien	Sopharma PLC 16 Iliensko Shosse Str. Sofia 1220 Bulgaria	Antiemetin	5mg/ml	Sirup	Zum Einnehmen
Bulgarien	AWD.pharma GmbH&Co.KG Wasastrasse 50 Radebeul 01445 Germany	Cerucal	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Bulgarien	Lek Pharmaceuticals d.d. Verovskova 57 Ljubljana 1526 Slovenia	Degan	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Bulgarien	Lek Pharmaceuticals d.d. Verovskova 57 Ljubljana 1526 Slovenia	Degan	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Bulgarien	CSC Pharmaceuticals Ltd. 10 Assen Yordanov str. Sofia 1592 Bulgaria	Pramidin 10	10 mg/spray	Nasenspray, Lösung	Nasale Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Bulgarien	CSC Pharmaceuticals Ltd. 10 Assen Yordanov str. Sofia 1592 Bulgaria	Pramidin 20	20 mg/spray	Nasenspray, Lösung	Nasale Anwendung
Bulgarien	Alkaloid Ltd 2 Ricardo Vakarini str. Sofia 1404 Bulgaria	Reglan	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Zypern	Sanofi Aventis Zypern ltd Charalambou Mouskou 14 2015 Strovolos Nicosia Cyprus	Primperan for adults suppository 20mg	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Zypern	Sanofi Aventis Zypern ltd Charalambou Mouskou 14 2015 Strovolos Nicosia Cyprus	Primperan solution for injection 10mg/2ml	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Zypern	Sanofi Aventis Zypern ltd Charalambou Mouskou 14 2015 Strovolos Nicosia Cyprus	Primperan tablets 10mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Zypern	Medochemie ltd 1-10 Constantinoupoleos street P.O.BOX 51409 3505 Lemesos Cyprus	Elitan tablets 10mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Zypern	Medochemie ltd 1-10 Constantinoupoleos street P.O.BOX 51409 3505 Lemesos Cyprus	Elitan injection 10mg/2ml	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Zypern	Remedica ltd Aharnon street P.O.Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Cloperan tablets 10mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Zypern	Accord Healthcare Ltd Sage House 319 Pinner Road North Harrow Middlesex HA1 4HF United Kingdom	Metoclopramide Accord 10 mg tablet	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Lek Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57 1526 Ljubljana Slovenia	Degan 10 mg tablety	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Lek Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57 1526 Ljubljana Slovenia	Degan 10 mg roztok pro injekci	5mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Tschechische Republik	Hexal AG Industriestrasse 25 83607 Holzkirchen Germany	Mcp hexal 10	10mg	Tablette	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Tschechische Republik	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Radlická 3185/1c 150 00 Prague Czech Republic	Cerucal	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Radlická 3185/1c 150 00 Prague Czech Republic	Cerucal	5mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Dänemark	Sanofi-aventis Dänemark A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hørsholm Denmark	Primperan	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Dänemark	Sanofi-aventis Dänemark A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hørsholm Denmark	Primperan	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Dänemark	Orion Corporation Orionintie 1A FI-02200 Espoo Finland	Emperal	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Temmler Pharma GmbH & Co KG, Temmlerstrasse 2 DE-35039 Marburg Germany	Gasto-Timelets	30mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Estland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	CERUCAL	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Finnland	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finland	Primperan	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Finnland	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finland	Primperan	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Finnland	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finland	Primperan	5mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Frankreich	Sanofi Aventis Frankreich 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	PRIMPERAN 10 mg, comprimé sécable	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi Aventis Frankreich 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	PRIMPERAN 10 mg, suppositoire sécable	10mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Frankreich	Sanofi Aventis Frankreich 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	PRIMPERAN 20 mg, suppositoire	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Frankreich	Sanofi Aventis Frankreich 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	PRIMPERAN ENFANTS 2,6 mg/ml, solution buvable	2,6mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi Aventis Frankreich 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	PRIMPERAN NOURRISSONS ET ENFANTS 2,6 mg/ml, solution buvable	2,6mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi Aventis Frankreich 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	PRIMPERAN 0,1% ADULTES, solution buvable édulcorée au cyclamate de sodium et à la saccharine sodique	0.10%	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi Aventis Frankreich 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	PRIMPERAN 0,1%, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique	0.10%	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi Aventis Frankreich 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	PRIMPERAN 10 mg/2 ml, solution injectable en ampoule	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Frankreich	Sanofi Aventis Frankreich 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	PRIMPERAN 100 mg, solution injectable	100mg/5ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Frankreich	Laboratoire Renaudin Z A. Errobi Itxassou 64250 Cambo les Bains France	CHLORHYDRATE DE METOCLOPRAMIDE RENAUDIN 10 mg/2 ml, solution injectable en ampoule	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Frankreich	Laboratoire Renaudin Z A. Errobi Itxassou 64250 Cambo les Bains France	CHLORHYDRATE DE METOCLOPRAMIDE RENAUDIN 20 mg/ml, solution injectable	20mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Frankreich	Panpharma ZI du Clairay Luitré 35133 Fougères France	DICHLORHYDRATE DE METOCLOPRAMIDE PANPHARMA 100 mg/5 ml, solution injectable (IM, IV) en ampoule	100mg/100 ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Frankreich	Laboratoires Richard rue du Progrès ZI des Reys de Saulce 26270 Saulce sur Rhone France	CHLORHYDRATE DE METOCLOPRAMIDE RICHARD 1 mg/ml, solution buvable	1mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Frankreich	Mylan SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	METOCLOPRAMIDE MYLAN 10 mg, comprimé sécable	10mg	Tablette	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Frankreich	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	METOCLOPRAMIDE SANDOZ 10 mg, comprimé sécable	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Meda Pharma Frankreich 25, boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris France	ANAUSIN METOCLOPRAMIDE 15 mg, comprimé à libération prolongée	15mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Techni-Pharma 7, rue de l'Industrie BP 717 98014 Monaco Cedex Monaco	PROKINYL L.P. 15 mg, gélule à libération prolongée	15mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Deutschland	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 D-82041 Oberhaching Germany	MCP Tropfen-1 A-Pharma	4.21mg/1g	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	Abbott Arzneimittel GmbH Freundallee 9A 30173 Hannover Germany	Paspertin 10mg/2ml Ampullen	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Deutschland	Abbott Arzneimittel GmbH Freundallee 9A 30173 Hannover Germany	Paspertin 50mg/10ml Ampullen	50mg/10ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Deutschland	Abbott Arzneimittel GmbH Freundallee 9A 30173 Hannover Germany	Paspertin Filmtabletten	10mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Abbott Arzneimittel GmbH Freundallee 9A 30173 Hannover Germany	Paspertin Tropfen	4mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	AbZ-Pharma GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	MCP AbZ 5 mg/ml Tropfen	5.91mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	ALIUD PHARMA GmbH Gottlieb-Daimler-Str. 19 D-89150 Laichingen Germany	MCP AL 10	10.53mg	Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	ALIUD PHARMA GmbH Gottlieb-Daimler-Str. 19 D-89150 Laichingen Germany	MCP AL retard	30mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Deutschland	ALIUD PHARMA GmbH Gottlieb-Daimler-Str. 19 D-89150 Laichingen Germany	MCP AL Tropfen	4.21mg/1ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Deutschland	AWD.pharma GmbH & Co.KG Wasastr. 50 D-01445 Radebeul Germany	Cerucal inject	10.54mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Deutschland	AWD.pharma GmbH & Co.KG Wasastr. 50 D-01445 Radebeul Germany	Metoclopramid AWD 10 mg Tabletten	10.53mg	Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	axcount Generika AG Max-Planck-Str. 36b D-61381 Friedrichsdorf Germany	MCP axcount Tropfen	4.21mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	betapharm Arzneimittel GmbH Kobelweg 95 D-86156 Augsburg Germany	MCP-beta Tropfen	4.21mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	CT Arzneimittel GmbH Graf-Arco-Str. 3 79079 Ulm Germany	MCP-CT 10mg/2ml Ampullen	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Deutschland	CT Arzneimittel GmbH Graf-Arco-Str. 3 79079 Ulm Germany	MCP-CT 30mg Retardkapseln	30mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Deutschland	CT Arzneimittel GmbH Graf-Arco-Str. 3 79079 Ulm Germany	MCP-CT 4mg/1ml Tropfen	5.2mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co Greschbachstr. 7 D-76229 Karlsruhe Germany	Metoclopramid Injektionslösung 10ml PB	52.65mg/10ml	Injektionslösung	Intravenöse Anwendung
Deutschland	Dolorgiet GmbH & Co.KG Otto-von-Guericke-Str. 1 D-53757 Sankt Augustin Germany	Gastronerton	465mg/100ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	Dolorgiet GmbH & Co.KG Otto-von-Guericke-Str. 1 D-53757 Sankt Augustin Germany	Gastronerton	8.92mg	Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	hameln pharmaceuticals GmbH Langes Feld 13 D-31789 Hameln Germany	Metoclo-hameln 5mg/ml, Injektionslösung	10.53mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Deutschland	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG Südwestpark 50 D-90449 Nürnberg Germany	Gastrosil 10mg Amp.	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Deutschland	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG Südwestpark 50 D-90449 Nürnberg Germany	Gastrosil 20 mg Supp.	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Deutschland	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG Südwestpark 50 D-90449 Nürnberg Germany	Gastrosil 50mg Amp.	52.7mg/10ml	Injektionslösung	Intravenöse Anwendung
Deutschland	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG Südwestpark 50 D-90449 Nürnberg Germany	Gastrosil akut Tropfen	5.97mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG Südwestpark 50 D-90449 Nürnberg Germany	Gastrosil retard	31.6mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Deutschland	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG Südwestpark 50 D-90449 Nürnberg Germany	Gastrosil retard mite	15.8mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Deutschland	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG Südwestpark 50 D-90449 Nürnberg Germany	Gastrosil Tabletten	10.54mg	Tablette	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Deutschland	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG Südwestpark 50 D-90449 Nürnberg Germany	Gastrsasil Tropfen	5.97mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG Südwestpark 50 D-90449 Nürnberg Germany	MCP Heumann 10mg Tabletten	10.53mg	Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Germany	MCP Hexal 10	10.53mg	Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Germany	MCP Hexal injekt	10.53mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Deutschland	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Germany	MCP Hexal Tropfen	4.21mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	Mylan dura GmbH Wittichstr. 6 D-64295 Darmstadt Germany	MCP dura 4 mg/ml Tropfen zum Einnehmen	4.21mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	MCP-ratiopharm 10 mg Tabletten	11.82mg	Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	MCP-ratiopharm 10mg Zäpfchen	10mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	MCP-Ratiopharm 30 mg Retardkapseln	30mg	Retardkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	MCP-ratiopharm 4 mg/ml Tropfen	5.2mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	MCP-ratiopharm SF 10mg/2ml Injektionslösung	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	MCP-ratiopharm SF 50 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	50mg/10ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Deutschland	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Germany	MCP Sandoz 10mg Tabletten	10.53mg	Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Germany	MCP Sandoz 4mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung	4.21mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Deutschland	Stadapharm GmbH Stadastr. 2 - 18 D-61118 Bad Vilbel Germany	MCP STADA 10 mg Tabletten	10.53mg	Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Stadapharm GmbH Stadastr. 2 - 18 D-61118 Bad Vilbel Germany	MCP STADA 4mg/1ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung	4.21mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Deutschland	Temmler Pharma GmbH & Co.KG Temmlerstr. 2 D-35039 Marburg Germany	Cerucal	10.54mg	Tablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Temmler Pharma GmbH & Co.KG Temmlerstr. 2 D-35039 Marburg Germany	Cerucal retard	30mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Griechenland	Sanofi Aventis AEBE 348 Syngrou avenue Building A 176 74 Kalithea – Athens Greece	PRIMPERAN	10mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Griechenland	Sanofi Aventis AEBE 348 Syngrou avenue Building A 176 74 Kalithea – Athens Greece	PRIMPERAN	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Griechenland	Sanofi Aventis AEBE 348 Syngrou avenue Building A 176 74 Kalithea – Athens Greece	PRIMPERAN	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Griechenland	Sanofi Aventis AEBE 348 Syngrou avenue Building A 176 74 Kalithea – Athens Greece	PRIMPERAN	5mg/5ml	Sirup	Zum Einnehmen
Griechenland	Sanofi Aventis AEBE 348 Syngrou avenue Building A 176 74 Kalithea – Athens Greece	PRIMPERAN	10mg	Tablette	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Ungarn	AWD Pharma GmbH&Co. KG Wasastrasse 50 Radebeul 1445 Germany	CERUCAL 5 mg/ml oldatos injekció	5mg/ml	Injektionslösung	Parenterale Anwendung
Ungarn	AWD Pharma GmbH&Co. KG Wasastrasse 50 Radebeul 1445 Germany	CERUCAL tableta	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Island	Nycomed Pharma AS P.O Box 205 NO-1375, Asker Norway	Afipran	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Island	Nycomed Pharma AS P.O Box 205 NO-1375, Asker Norway	Afipran	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Island	Nycomed Pharma AS P.O Box 205 NO-1375, Asker Norway	Afipran	5mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Irland	Mercury Pharmaceuticals (Irland) Ltd 4045 Kingswood Road Citywest Business Park Co. Dublin Ireland	Metoclopramide	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Irland	Amdipharm Limited Regency House Miles Gray Road Basildon Essex, SS14 3AF United Kingdom	Maxolon	5mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Irland	Amdipharm Limited Regency House Miles Gray Road Basildon Essex, SS14 3AF United Kingdom	Maxolon	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Italien	Sanofi-Aventis spa Viale Luigi BODIO, 37/B 20158 Milano Italy	PLASIL	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Italien	Sanofi-Aventis spa Viale Luigi BODIO, 37/B 20158 Milano Italy	PLASIL	1mg/ml	Sirup	Zum Einnehmen
Italien	Sanofi-Aventis spa Viale Luigi BODIO, 37/B 20158 Milano Italy	PLASIL	4mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Italien	Sanofi-Aventis spa Viale Luigi BODIO, 37/B 20158 Milano Italy	PLASIL	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Italien	Teofarma srl Via Fratelli Cervi, 8 27010 Valle Salimbene Pavia Italy	RANDUM	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Italien	F.I.R.M.A. spa Via Scandicci, 37 50143 Firenze Italy	CLOPAN	10mg	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Italien	Sirton Medicare spa Piazza XX Settembre, 2 22079 Villa Guardia - COMO Italy	PRAMIDIN	10 mg/spray	Nasenspray, Lösung	Nasale Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Italien	Sirton Medicare spa Piazza XX Settembre, 2 22079 Villa Guardia - COMO Italy	PRAMIDIN	20 mg/spray	Nasenspray, Lösung	Nasale Anwendung
Italien	Sanofi-Aventis spa Viale Luigi BODIO, 37/B 20158 Milano Italy	DIGESTIVO S.PELLEGRINO	5mg	Brausetablette	Zum Einnehmen
Italien	Sanofi-Aventis spa Viale Luigi BODIO, 37/B 20158 Milano Italy	DIGESTIVO S.PELLEGRINO	5mg	Brausegranulat	Zum Einnehmen
Italien	Hospira Italia srl Via Orazio, 20/22 80122 NAPOLI Italy	METOCLOPRAMIDE CLORIDRATO HOSPIRA	10mg	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Italien	Farmakopea spa Via Cavriana, 14 20134 MILANO Italy	ISAPRANDIL	5mg	Brausetablette	Zum Einnehmen
Italien	Farmakopea spa Via Cavriana, 14 20134 MILANO Italy	ISAPRANDIL	5mg	Brausegranulat	Zum Einnehmen
Lettland	Pharmaceutical Works POLPHARMA SA 19 Pelplińska Street 83-200 Starogard Gdański Poland	Metoclopramid Polpharma 10 mg tablets	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Lettland	Pharmaceutical Works POLPHARMA SA 19 Pelplińska Street 83-200 Starogard Gdański Poland	Metoclopramid Polpharma 10 mg/2 ml solution for injection	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Lettland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Cerucal 10 mg tablets	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Litauen	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Cerucal	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Litauen	Medochemie Ltd. p.o box 51409 CY-3505, Limassol Cyprus	ELITAN	5mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Litauen	Pharmaceutical Works POLPHARMA SA 19 Pelplińska Street 83-200 Starogard Gdański Poland	Metoclopramid Polpharma	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Litauen	Pharmaceutical Works POLPHARMA SA 19 Pelplińska Street 83-200 Starogard Gdański Poland	Metoclopramid Polpharma	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Luxemburg	Nycomed Belgien s.a. 615, chaussee de Gand B-1080 Bruxelles Belgium	Dibertil	10mg	Weichkapsel	Zum Einnehmen
Luxemburg	Nycomed Belgien s.a. 615, chaussee de Gand B-1080 Bruxelles Belgium	Dibertil	5mg	Weichkapsel	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Luxemburg	Dolorgiet GmbH&Co Otto-von-Guericke-Str. 1 D-53757 Sankt Augustin Germany	Gastronerton	4,65mg/ml	Tropfen zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Luxemburg	Dolorgiet GmbH&Co Otto-von-Guericke-Str. 1 D-53757 Sankt Augustin Germany	Gastronerton	8,92mg	Tablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Ratiopharm GMBH Arzneimittel Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	MCP Ratiopharm	5,2mg	Tropfen zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Luxemburg	Ratiopharm GMBH Arzneimittel Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	MCP Ratiopharm	10mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Luxemburg	Ratiopharm GMBH Arzneimittel Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	MCP Ratiopharm	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Ratiopharm GMBH Arzneimittel Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	mcP Ratiopharm SF	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Luxemburg	Ratiopharm GMBH Arzneimittel Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	MCP Ratiopharm-30	30mg	Modified-release Weichkapsel	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Luxemburg	Eurogenerics s.a. Heizel Esplanade B22 1020 Laeken Belgium	Metoclopramide EG-10	10mg	Weichkapsel	Zum Einnehmen
Luxemburg	Sanofi-Aventis Belgien Culliganlaan 1 C 1831 Diegem Belgium	Primperan adultes	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Luxemburg	Hexal AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Germany	MCP Hexal-10	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Hexal AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Germany	MCP Hexal Injekt	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Luxemburg	Hexal AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen Germany	MCP Hexal Tropfen	4mg/ml	Tropfen zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Luxemburg	Sanofi-Aventis Belgien Culliganlaan 1 C 1831 Diegem Belgium	Primperan	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Sanofi-Aventis Belgien Culliganlaan 1 C 1831 Diegem Belgium	Primperan	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Luxemburg	Sanofi-Aventis Belgien Culliganlaan 1 C 1831 Diegem Belgium	Primperan	1mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Malta	Accord Healthcare Ltd Sage House 319 Pinner Road North Harrow Middlesex HA1 4HF United Kingdom	Metoclopramide 10 mg tablets	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Malta	Antigen International Limited Chandler House Castle Street, Roscrea County Tipperary Ireland	Metoclopramide Injection BP 10mg/2ml Solution for Injection	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Malta	Hameln Pharmaceuticals Ltd. Nexus, Gloucester Business Park Gloucester GL3 4AG United Kingdom	Metoclopramide 5 mg/ml Injection	5mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Malta	Medochemie Limited 1-10 Constantinoupleos Str 3011 Limassol Cyprus	Elitan 10mg tablet	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Malta	Medochemie Ltd. 1-10, Constantinoupleos Street 3011 Limassol Cyprus	Elitan Injection, 10mg/2ml, Solution for Injection	10mg	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Malta	Remedica Ltd. Limassol Industrial Estate Aharnon Street P.O. Box 51706 3508 Limassol Cyprus	Cloperan 10	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Sanofi-Aventis Niederlande B.V. Kampenringweg 45 D-E 2803 PE GOUDA The Netherlands	Primperan injectie 10/2 ml, oplossing voor injection 10 mg/2 ml	10mg/2ml	Injektionslösung	Intravenöse Anwendung
Niederlande	Sanofi-Aventis Niederlande B.V. Kampenringweg 45 D-E 2803 PE GOUDA The Netherlands	Primperan drank, drank 1 mg/ml	1mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Niederlande	Sanofi-Aventis Niederlande B.V. Kampenringweg 45 D-E 2803 PE GOUDA The Netherlands	Primperan 10, zetpillen 10 mg	10mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Niederlande	Sanofi-Aventis Niederlande B.V. Kampenringweg 45 D-E 2803 PE GOUDA The Netherlands	Primperan 20, zetpillen 20 mg	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Niederlande	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA HAARLEM The Netherlands	Metoclopramide HCl 10 PCH, tabletten 10 mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Niederlande	Centrafarm B.V. Nieuwe Donk 3 4879 AC Etten Leur The Netherlands	Metoclopramide HCl CF 10 mg, tabletten	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Accord Healthcare B.V. De Waterman 15 A 4891 TL Rijsbergen The Netherlands	Metoclopramidemonohydrochlor ide Accord 10 mg Tabletten	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Norwegen	Nycomed Pharma AS Postboks 205 1372 Asker Norway	Afipran	5mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Norwegen	Nycomed Pharma AS Postboks 205 1372 Asker Norway	Afipran	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Norwegen	Nycomed Pharma AS Postboks 205 1372 Asker Norway	Afipran	100 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Norwegen	Nycomed Pharma AS Postboks 205 1372 Asker Norway	Afipran	1mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Norwegen	Nycomed Pharma AS Postboks 205 1372 Asker Norway	Afipran	10mg	Tablette	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Polen	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA ul. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański Poland	Metoclopramidum 0,5% Polpharma	5mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Polen	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA ul. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański Poland	Metoclopramidum Polpharma	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Portugal	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Primperan	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Portugal	Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A. Zona Industrial do Lagedo 3465-157 Santiago de Besteiros Portugal	Metoclopramida Labesfal	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Portugal	Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A. Zona Industrial do Lagedo 3465-157 Santiago de Besteiros Portugal	Metoclopramida Labesfal	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Portugal	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Primperan	1mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Portugal	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Primperan	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. I Ribeiro de Pavia, 1 - 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Metoclopramida Medinfar	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia 1 - 1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Metoclopramida Medinfar	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia 1 - 1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Metoclopramida Medinfar	2,6mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Portugal	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia 1 - 1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugal	Metoclopramida Medinfar	1mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Rumänien	S.C. LAROPHARM S.R.L. Șos. Alexandriei, nr 145 A B07-Bragadiru, jud Ilfov Romania	METOCLOPRAMID LAROPHARM	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Rumänien	S.C. SLAVIA PHARM S.R.L. B-dul Theodor Pallady nr. 44C Sector 3, București 032266 Romania	METOCLOPRAMID	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Rumänien	S.C. MEDUMAN S.A. Str. Aleea Eroilor nr. 28, Vișeu de Sus, Județul Maramureș 435700 Romania	N - METOCLOPRAMID	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Rumänien	S.C. ARENA GROUP S.A Str. Stefan Mihaileanu, nr.31 sector 2; Bucuresti 024022 Romania	METOCLOPRAMID ARENA 10 mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Rumänien	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii nr. 124 Cluj - Napoca 400632 Romania	METOCLOPRAMID 10 mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Rumänien	S.C. BIOFARM S.A. Str. Logofăt Tăutu, nr. 99 sector 3, Bucureşti 031212 Romania	METOCLOPRAMID BIOFARM 1mg/5ml	1mg/5ml	Sirup	Zum Einnehmen
Rumänien	S.C. BIOFARM S.A. Str. Logofăt Tăutu, nr. 99 sector 3, Bucureşti 031212 Romania	METOCLOPRAMID	7mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Rumänien	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii nr. 124 Cluj - Napoca 400632 Romania	METOCLOPRAMID 10 mg	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Rumänien	Accord Healthcar Ltd Sage House 319 Pinner Road North Harrow Middlesex HA1 4HF United Kingdom	Metoclopramid Accord 10 mg comprimate	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Slowakei	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Teslova 26 82102 Bratislava Slovakia	Cerucal	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Slowakei	AWD. pharma GmbH & Co.KG Wasastr. 50 01445 Radebeul Germany	Cerucal	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Slowakei	Sandoz Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DEGAN 10 mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Slowakei	Sandoz Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DEGAN 10 mg/2 ml	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Slowenien	Alkaloid-INT d.o.o. Ljubljana Slandrova ulica 4 1231 Ljubljana- Crnuce Slovenia	Reglan 1 mg/1 ml peroralna raztopina	1mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Slowenien	Alkaloid-INT d.o.o. Ljubljana Slandrova ulica 4 1231 Ljubljana- Crnuce Slovenia	Reglan 10 mg tablete	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Spanien	Sanofi Aventis, S.A. Josep Plá, 2 08019 Barcelona Spain	PRIMPERAN 10 mg/2 ml SOLUCION INYECTABLE	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Spanien	Sanofi Aventis, S.A. Josep Plá, 2 08019 Barcelona Spain	PRIMPERAN 1mg/1ml SOLUCION ORAL	1mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Spanien	Sanofi Aventis, S.A. Josep Plá, 2 08019 Barcelona Spain	PRIMPERAN 10 mg COMPRIMIDOS	10mg	Tablette	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Spanien	Sanofi Aventis, S.A. Josep Plá, 2 08019 Barcelona Spain	PRIMPERAN 260mg/100 ml GOTAS	2,6mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Spanien	Sanofi Aventis, S.A. Josep Plá, 2 08019 Barcelona Spain	PRIMPERAN 100 mg/5 ml SOLUCION INYECTABLE	100mg/5ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Spanien	Kern Pharma, S.L. Venus, 72. Poligono Industrial Colon II. 08228 Tarrasa Spain	METOCLOPRAMIDA KERN PHARMA 1 mg/ml SOLUCION ORAL	1mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Spanien	Pensa Pharma, S.A.U Jorge Comín (médico pediatra) 3 - 46015 Valencia Spain	METOCLOPRAMIDA PENSA 1 mg/ml SOLUCION ORAL	1mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Spanien	Accord Healthcare, S.L.U. Moll de Barcelona s/n World Trade Centre Edifici Est 6ª planta 08039 Barcelona Spain	METOCLOPRAMIDA ACCORD 10 mg COMPRIMIDOS	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Schweden	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Sweden	Primperan	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Schweden	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Sweden	Primperan	10mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Schweden	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Sweden	Primperan	20mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Vereinigtes Königreich	Actavis UK Limited Whiddon Valley Barnstaple North evon EX32 8NS United Kingdom	Metoclopramide Tablets BP 10mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Amdipharm plc Regency House Miles Gray Road, Basildon Essex SS14 3AF United Kingdom	Maxolon SR	15mg	Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Amdipharm plc Regency House Miles Gray Road, Basildon Essex SS14 3AF United Kingdom	Maxolon Tablets 10mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Amdipharm plc Regency House Miles Gray Road, Basildon Essex SS14 3AF United Kingdom	Maxolon Injection 5mg/ml	0.5% w/v	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Vereinigtes Königreich	Amdipharm plc Regency House Miles Gray Road, Basildon Essex SS14 3AF United Kingdom	Maxolon High Dose 100mg/20ml	0.5% w/v	Injektionslösung	Intravenöse Anwendung
Vereinigtes Königreich	Chelonia Healthcare Limited Boumpoulinas 11, 3rd Floor Nicosia, CY-1060 Cyprus	Metoclopramide 10mg Tablets	10mg	Tablette	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich	Crescent Pharma Limited Units 3 & 4 Quidhampton Business Units Polhampton Lane, Overton Hampshire RG25 3ED United Kingdom	Metoclopramide 10mg Tablets	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Ennogen Limited 78 York Street London W1H 1DP United Kingdom	Metoclopramide 10mg Tablets	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Ennogen Limited 78 York Street London W1H 1DP United Kingdom	Metoclopramide 5mg/ml Injection	0.5% w/v	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Vereinigtes Königreich	Generics (Vereinigtes Königreich) Limited Station Close, Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL United Kingdom	Metoclopramide Tablets 10mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Hameln Pharmaceuticals Limited Nexus, Gloucester Business Park Gloucester GL3 4AG United Kingdom	Metoclopramide Injection BP 5mg/ml	0.526% w/v	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung
Vereinigtes Königreich	Metwest Pharmaceuticals Limited 15 Runnelfield Harrow on the Hill Middlesex HA1 3NY United Kingdom	Metoclopramide 10mg Tablets	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Pharmvit Limited 177 Bilton Road, Perivale Middlesex UB6 7HQ United Kingdom	Metoclopramide Tablets BP 10mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen

Mitgliedstaat EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Konzentration	Darreichungsform	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich	Rosemont Pharmaceuticals Limited Rosemont House Yorkdale Industrial Park Braithwaite Street Leeds, W Yorkshire LS11 9XE United Kingdom	Metoclopramide Hydrochloride 5mg/5ml Oral Solution	5mg/5ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Rosemont Pharmaceuticals Limited Rosemont House Yorkdale Industrial Park Braithwaite Street Leeds, W Yorkshire LS11 9XE United Kingdom	Maxolon Paediatric Liquid	5mg/5ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Teva Vereinigtes Königreich Limited Brampton Road Hampden Park, Eastbourne East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Primperan; Metoclopramide Tablets BP 10mg	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Accord Healthcare Ltd Sage House 319 Pinner Road North Harrow Middlesex HA1 4HF United Kingdom	Metoclopramide Hydrochloride 10 mg tablets	10mg	Tablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Mercury Pharma International Limited 4045 Kingswood Raod City West Business Park County Dublin Ireland	Metoclopramide 5mg/ml solution for injection	5mg/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung Intravenöse Anwendung

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für den Widerruf/die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Arzneimitteln, die ausschließlich Metoclopramid enthalten (siehe Anhang I)

Hintergrundinformationen

Metoclopramid ist ein substituiertes Benzamid, das aufgrund seiner prokinetischen und antiemetischen Eigenschaften angewendet wird. Es besitzt eine parasympathomimetische Wirkung und übt als Dopaminrezeptor (D2)-Antagonist eine direkte Wirkung auf die Chemorezeptor-Triggerzone aus. Es wirkt zudem antagonistisch auf Serotonin (5-HT₃)-Rezeptoren.

Metoclopramid ist in der Europäischen Union seit den 1960er Jahren zugelassen und derzeit liegen in allen Mitgliedstaaten sowie in Norwegen und Island Genehmigungen für das Inverkehrbringen vor. Es ist in mehreren Darreichungsformen (z. B. als Tablette, Retardtablette, orale Lösung, Suppositorium oder Injektionslösung) erhältlich. Darüber hinaus sind auch Kombinationspräparate zugelassen, jedoch konzentrierte sich dieses Verfahren auf die Beurteilung der Einzelpräparate.

Die genehmigten Anwendungsgebiete der betroffenen Arzneimittel sind zwar unterschiedlich, lassen sich jedoch grob wie folgt einteilen:

- Chemo- oder strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV: Chemotherapie-induzierte Nausea und Vomitus; RINV: Radiotherapie-induzierte Nausea und Vomitus)
- Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV: post-operative Nausea und Vomitus)
- Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit Migräne
- Übelkeit und Erbrechen sonstigen Ursprungs
- Gastrointestinale Motilitätsstörungen, einschließlich Gastroparese
- Gastroösophageale Refluxkrankheit (*gastroesophageal reflux disease*, GORD) und Dyspepsie
- Adjuvans für chirurgische und radiologische Verfahren

Die einzelnen Arzneimittel sind jeweils für eines oder mehrere dieser Anwendungsgebiete zugelassen, und in einigen Fällen sind die Anwendungsgebiete spezifisch für Erwachsene und/oder Kinder. Es besteht keine eindeutige Korrelation zwischen Formulierungen und Anwendungsgebieten.

Metoclopramid passiert die Blut-Hirn-Schranke und ist mit extrapyramidalen Störungen und anderen ernsten neurologischen unerwünschten Ereignissen verbunden, die insbesondere bei Kindern besorgniserregend sind.

Neben dem neurologischen Risiko besteht zudem ein Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen, einschließlich seltener, jedoch potenziell ernster Reaktionen, wie beispielsweise Bradykardie, Atrioventrikularblock und Herzstillstand, welche überwiegend im Zusammenhang mit den Formulierungen zur intravenösen Anwendung berichtet werden.

Im Rahmen eines im Jahr 2010 zur Bewertung von Informationen aus pädiatrischen Studien zu Metoclopramid durchgeführten pädiatrischen Worksharing-Verfahrens gemäß Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006¹ wurde die Empfehlung ausgesprochen, dass die Mitgliedstaaten folgende Änderungen in die Produktinformationen aufnehmen sollten:

¹ *Rapporteur's public paediatric assessment report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No. 1901/2006, as amended, on Primperan (and others) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001)*, (2010). Retrieved from http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf

- Gegenanzeige bei Neugeborenen
- Ausschließlich die intravenösen Formulierungen bleiben weiterhin zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von >1 Jahr zugelassen, und zwar ausschließlich für das Anwendungsgebiet „Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen“.
- Einfügung von besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, insbesondere im Hinblick auf die extrapyramidalen unerwünschten Ereignisse.

Nach Abschluss des Verfahrens nach Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 führte der Zulassungsausschuss der zuständigen Behörde Frankreichs auf nationaler Ebene eine Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Metoclopramid bei Kindern durch und entschied im Oktober 2011, die Gegenanzeige bei allen Kindern im Alter von unter 18 Jahren auf alle Formulierungen zu erweitern. Grundlage dafür bildeten die unzureichenden Wirksamkeitsnachweise bei Kindern in den betroffenen Anwendungsgebieten sowie das Sicherheitsproblem hinsichtlich der neurologischen Symptome.

Aufgrund des Risikos für neurologische und kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse sowie der eingeschränkten Wirksamkeitsnachweise für alle zugelassenen Anwendungsgebiete leitete die zuständige Behörde Frankreichs ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den CHMP um eine Prüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Metoclopramid enthaltenden Arzneimitteln für alle Populationen, insbesondere für Kinder und ältere Patienten. Die zuständige Behörde Frankreichs erachtete es als besonders wichtig, die Anwendungsgebiete und Sicherheitsinformationen in allen Mitgliedstaaten zu vereinheitlichen.

Wirksamkeitsdaten

Zu den meisten der in der Europäischen Union zugelassenen Anwendungsgebiete liegen hochqualitative Daten zur Stützung der Wirksamkeit von Metoclopramid in sehr begrenztem Umfang vor. Viele der verfügbaren Daten stammen aus Studien, welche zur Untersuchung neuerer Wirkstoffe, wie etwa der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, ausgelegt waren und deshalb ist infolge eines fehlenden Vergleichs mit Placebo eine definitive Schlussfolgerung hinsichtlich der Wirkung von Metoclopramid nicht immer möglich. Die in diesen Studien angewendeten Dosen, Arten der Anwendung und Behandlungszeiträume von Metoclopramid sind nicht immer einheitlich und es wurde nur eine spezifische Dosisfindungsstudie (bei PONV) ermittelt.

Chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV)

In Ermangelung von Daten aus placebokontrollierten Studien ist eine Beurteilung der absoluten Wirksamkeit von Metoclopramid in diesen Anwendungsgebieten nicht möglich. Auf der Grundlage der bewerteten Daten muss die relative Wirksamkeit daher im Vergleich zu den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten bewertet werden.

Akute CINV

Auf der Grundlage von Daten aus der Metaanalyse von Jantunen und den beurteilten randomisierten klinischen Studien ist intravenös oder oral angewendetes Metoclopramid zur Prävention von akuter CINV bei einer stark oder moderat emetogenen Chemotherapie den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten stets unterlegen.

Ausgehend von den eingereichten Daten scheint Metoclopramid bei Anwendung gegen stark emetische Chemotherapien bei intravenöser Art der Anwendung in Dosen von 6-10 mg/kg/Tag wirksam zu sein. Bei Anwendung gegen mäßig emetische Chemotherapien scheinen Dosen von 30 bis 60 mg wirksam zu sein.

Anzumerken sei in diesem Zusammenhang, dass die Übersichtsarbeit von Jantunen *et al.* die angewendeten niedrigen Dosen von Metoclopramid (20-80 mg) als „unangemessen“ bezeichnet und

schlussfolgert, dass dieser Wirkstoff unter Umständen kein geeignetes Vergleichspräparat für 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ist.

Verzögerte CINV

Die im Zusammenhang mit der Prävention von verzögerter CINV vorgelegten Daten beziehen sich überwiegend auf Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie erhalten und orales Metoclopramid in Dosen von 10-20 mg drei oder vier Mal täglich anwenden. Dieses Datenmaterial ist einheitlicher und zeigt für diese oral angewendeten Dosen von Metoclopramid eine mit der von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten vergleichbare Wirkung.

Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen (RINV)

Zur Anwendung von Metoclopramid für die Prävention von RINV liegen nur begrenzt Daten vor. Allerdings sind hinsichtlich des Mechanismus keine spezifischen Unterschiede zwischen RINV und CINV bekannt und daher könnte es angemessen sein, Daten zu CINV auf RINV zu extrapolieren.

Während in einigen Fällen ein hohes Dosisregime (2-10 mg/kg/Tag) für die Prävention von akuter RINV zugelassen ist, sind Studien unter Anwendung einer Dosierung von 10 mg drei Mal täglich durchgeführt worden, deren Wirkung nicht angezweifelt wird.

Übelkeit und Erbrechen nach Operationen

Die zum Nachweis der Wirkung von Metoclopramid bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen vorgelegten Daten deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Metoclopramid der von anderen für dieses Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe ähnlich ist. Nahezu alle Daten beziehen sich auf die intravenöse Anwendung von Metoclopramid, und in der Mehrzahl der bewerteten Studien wurde eine Dosis von 10 mg angewendet.

Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit Migräne

Die vorgelegten Daten lassen darauf schließen, dass Metoclopramid aufgrund seiner antiemetischen Eigenschaften gegen akute migräneinduzierte Übelkeit und migräneinduziertes Erbrechen wirksam ist. Darüber hinaus kann Metoclopramid aufgrund seiner prokinetischen Eigenschaften auch bei oraler Anwendung in Kombination mit Analgetika von Bedeutung sein. Daten zur Dosierung scheinen darauf hinzuweisen, dass einzelne Dosen von über 10 mg Metoclopramid nicht zu einer erhöhten Wirksamkeit führen.

Übelkeit und Erbrechen sonstigen Ursprungs

Die vorgelegten Daten sind begrenzt und wurden bei unterschiedlichen Zuständen generiert, bei denen Übelkeit und Erbrechen auftreten können. Obwohl es schwierig ist, bei diesen unterschiedlichen Zuständen einen Schluss hinsichtlich der absoluten Wirksamkeit von Metoclopramid zu ziehen, weisen die Daten insgesamt auf eine Wirkung gegen Übelkeit und Erbrechen diversen Ursprungs hin.

Gastrointestinale Motilitätsstörungen

Die Arbeit von Lee *et al.* bietet eine komplette Übersicht über die Nachweise zur Wirksamkeit bei diabetischer Gastroparese. Obwohl im Vergleich zu Placebo nachgewiesen wurde, dass Metoclopramid im Rahmen einer kurzfristigen Behandlung die Magenentleerung verbessert und die Symptome diabetischer und idiopathischer Gastroparese lindert, ließ sich bei langfristiger Anwendung kein beständiger Nutzen beobachten. Oft handelt es sich bei der Gastroparese um eine chronische Störung, die einer langfristigen Behandlung bedarf, und daher können die vorliegenden Daten nicht als stützend für die Anwendung in dieser Indikation betrachtet werden.

Gastroösophageale Refluxkrankheit und Dyspepsie

Auf der Grundlage der vorgelegten Daten liegen für die Wirksamkeit von Metoclopramid in der Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit oder Dyspepsie nur wenige Nachweise vor, und die vorliegenden Daten sind im Hinblick auf die Wirkung nicht konsistent.

Darüber hinaus umfassten die vorliegenden Studien nur eine geringe Patientenzahl und konzentrierten sich auf einen kurzen Behandlungszeitraum. Es sei zudem anzumerken, dass für dieses Anwendungsgebiet andere gängige Wirkstoffe verfügbar sind, darunter Protonenpumpeninhibitoren und H₂-Rezeptorantagonisten, für die ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei akuter und chronischer Anwendung eindeutig nachgewiesen ist. Sowohl die gastroösophageale Refluxkrankheit als auch die Dyspepsie können chronische Erkrankungen sein und deshalb können die vorliegenden Daten zur Stützung der Anwendung in diesen Indikationen nicht als ausreichend betrachtet werden.

Adjuvans für chirurgische und radiologische Verfahren

Zur Stützung der Wirksamkeit von Metoclopramid in diesem Anwendungsgebiet liegen sehr begrenzte Daten vor, die zudem nicht konsistent sind. Die bewerteten Studien scheinen darauf hinzuweisen, dass Metoclopramid die Magenpassagezeit verkürzt, jedoch blieb die zum Abschluss der Untersuchung erforderliche Zeit davon unbeeinflusst. Auf der Grundlage derart begrenzter und widersprüchlicher Daten lässt sich im Hinblick auf die Wirksamkeit von Metoclopramid in diesem Anwendungsgebiet kein gültiger Schluss ziehen.

Kinder und Jugendliche

Die Mehrzahl der im Rahmen des aktuellen Verfahrens vorgelegten Wirksamkeitsdaten sind bereits im Zuge des vorangegangenen pädiatrischen Worksharing-Verfahrens gemäß Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 bewertet worden und die neuen Daten lieferten keine relevanten Ergänzungen zur vorangegangenen Beurteilung.

Es liegen ausreichende Nachweise für die Wirksamkeit von Metoclopramid in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei Kindern und Jugendlichen vor. Für dieses Anwendungsgebiet ist entsprechend des Ausgangs des Verfahrens gemäß Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 ausschließlich die intravenöse Formulierung von Bedeutung.

Im Hinblick auf die verzögerte CINV stimmte der Ausschuss der Auffassung aus der vorangegangenen Prüfung, dass die Daten begrenzt wären und die Unterlegenheit von Metoclopramid gegenüber den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten aufzeigten, zu. Er berücksichtigte allerdings auch die Empfehlungen aus dem Britischen Arzneimittelverzeichnis für Kinder (*British National Formulary for children*, BNFC), welches anhand von neuer Evidenz, Leitlinien zur besten Praxis und Ratschlägen eines Netzwerks klinischer Sachverständiger validiert ist. Gemäß dem BNFC ist bei Patienten mit geringem Risiko für Emesis eine Vorbehandlung mit Metoclopramid, die bis zu 24 Stunden lang nach der Chemotherapie fortgesetzt wird, oft wirksam. Für dieses Anwendungsgebiet wird gewöhnlich vor der Chemotherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten eingeleitet, auf welche über weitere 24-48 Stunden die Anwendung von Metoclopramid (gewöhnlich oral) folgt. Diese therapeutische Alternative kann aufgrund des Zusammenhangs zwischen der verlängerten Anwendung von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Nebenwirkungen in Form von Konstipation und Kopfschmerz, welche von starkem Ausmaß und schwer erträglich sein können, von besonderer Bedeutung sein. Angesichts der begrenzten therapeutischen Alternativen für Kinder und Jugendliche in diesem Anwendungsgebiet lässt es sich als annehmbar betrachten, die verzögerte CINV trotz fehlender aussagekräftiger Wirksamkeitsdaten als Zweitlinienoption beizubehalten. Für dieses spezielle Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen können sowohl die parenteralen als auch die oralen Darreichungsformen angemessen sein.

Nieren-und Leberinsuffizienz

Ein gesichertes Nierenversagen wird als $\text{ClCr} \leq 15 \text{ ml/min}$ definiert und daher sollte dieser Grenzwert in alle Dosisempfehlungen miteinbezogen werden. Bei dieser Patientengruppe hat sich auch anhand der vorgelegten Studien eine signifikant eingeschränkte Clearance von Metoclopramid gezeigt. Demnach wäre eine Dosisminderung um 75 % erforderlich. Für Patienten mit moderater bis schwerer Funktionseinschränkung ($\text{ClCr} 15\text{-}60 \text{ ml/min}$) bleibt eine Reduzierung der Dosis um 50 % weiterhin angemessen.

Die aus Einzeldosisstudien geringen Umfangs vorliegende Evidenz lässt darauf schließen, dass die Clearance von Metoclopramid bei Patienten mit Leberzirrhose erheblich eingeschränkt ist. Zur wiederholten Dosisgabe liegen anscheinend keine pharmakokinetischen Daten vor, und es existieren auch keine Vergleichsdaten zu unterschiedlichen Schweregraden der Leberinsuffizienz. In Ermangelung solcher Daten lässt sich keine spezielle Empfehlung im Hinblick auf niedrigere Schweregrade einer Leberinsuffizienz aussprechen. Für eine schwere Leberinsuffizienz ist die derzeitige Empfehlung einer Dosisreduzierung um 50 % angemessen.

Sicherheitsdaten

Metoclopramid wird seit Langem mit dem Risiko schwerer neurologischer Nebenwirkungen, wie etwa akuter extrapyramidaler Symptome und irreversibler tardiver Dyskinesie in Zusammenhang gebracht. Die beurteilten Daten legen den Schluss nahe, dass das Risiko einer akuten Dystonie bei Anwendung von hohen Dosen erhöht und bei Kindern höher als bei Erwachsenen ist. Ältere Patienten scheinen insbesondere dem Risiko zu unterliegen, nach einer langfristigen Behandlung eine tardive Dyskinesie zu entwickeln, die in einigen Fällen irreversibel sein kann. Durch die langsame Anwendung von intravenösen Dosen als langsame Bolusgaben über mindestens 3 Minuten wird das Risiko aller dystonischen Reaktionen gesenkt.

Hinsichtlich der Anwendung bei Kindern liegen zudem in beträchtlicher Anzahl Meldungen über Fälle von Überdosierungen vor. Es sei angemerkt, dass die Mehrzahl der Fälle die Anwendung von hoch konzentrierten oralen Flüssigformulierungen betrifft, die derzeit in mehreren unterschiedlichen Darreichungsformen (orale Tropfen, orale Lösung, Sirup) mit sehr unterschiedlichen Konzentrationen und einer Reihe von Applikationsgeräten zugelassen sind. Dies wirft Fragen hinsichtlich der Dosisgenauigkeit und –reproduzierbarkeit auf, insbesondere bei hoch konzentrierten Formulierungen, und kann mindestens teilweise den Grund für die Meldungen von versehentlichen Überdosierungen bei Kindern und Jugendlichen erklären. Es besteht möglicherweise ein unbeabsichtigter Missbrauch der hoch konzentrierten oralen Flüssigformulierungen, der zur unbeabsichtigten Anwendung von höheren als den vorgesehenen Dosen führt. Werden jedoch Maßnahmen zur Risikominimierung eingeführt, die eine präzise Dosierung ermöglichen und das Risiko einer Überdosierung ausschalten, bleiben orale Flüssigformulierungen weiterhin eine bedeutende und geeignete Alternative für pädiatrische Patienten.

Im Zusammenhang mit Metoclopramid (überwiegend bei intravenöser Anwendung) sind zwar schwere kardiovaskuläre Reaktionen gemeldet worden, jedoch ließen sich keine neuen signifikanten Signale ermitteln. Der Ausschuss prüfte den Vorschlag eines der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die intravenöse Anwendung ausschließlich auf Einrichtungen zu beschränken, in denen Wiederbelebungsgeräte zur Verfügung stehen, merkte jedoch an, dass die meisten Einrichtungen, in denen Arzneimittel intravenös angewendet werden, bereits mit einer solchen Ausrüstung ausgestattet sind.

Die veröffentlichten epidemiologischen Studien, die in unterschiedlichen Ländern zur Sicherheit von Metoclopramid während der Schwangerschaft durchgeführt wurden, zeigten übereinstimmend, dass kein Zusammenhang zwischen einer Exposition während der Schwangerschaft und dem Risiko

bedeutender kongenitaler Fehlbildungen besteht. Metoclopramid kann daher während der Schwangerschaft angewendet werden, sofern es klinisch gerechtfertigt ist. Es sind allerdings einige wenige Fälle extrapyramidaler Reaktionen bei Neugeborenen ermittelt worden, die vor ihrer Geburt gegenüber Metoclopramid exponiert waren. Deshalb ist das Risiko für Neugeborene nicht auszuschließen und Metoclopramid sollte folglich gegen Ende der Schwangerschaft vermieden werden.

Metoclopramid geht in die Muttermilch über, und obwohl die vorliegenden Daten keinen Grund zur Besorgnis liefern, können Wirkungen auf gestillte Kinder nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Metoclopramid nicht in der Stillzeit angewendet werden.

Das zu CYP2D6-Polymorphismen vorliegende Beweismaterial deutet im Zusammenhang mit den Daten zu Wechselwirkungen mit CYP2D6-Inhibitoren darauf hin, dass der CYP2D6-Metabolismus nicht der Hauptstoffwechselweg für Metoclopramid ist, die Blockierung dieses Stoffwechselwegs infolge von Polymorphismen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln jedoch klinisch signifikant sein kann. Obwohl die klinische Relevanz ungewiss ist, sollten Patienten auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Nach Prüfung der vorgelegten Daten gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass neben Änderungen der Produktinformationen, mit denen unter anderem auf die Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis und die Einschränkung der Behandlungsdauer hingewiesen werden soll, folgende Maßnahmen zur Risikominimierung für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels erforderlich sind:

- Einschränkung der maximalen Konzentration/Dosierung bestimmter Formulierungen, um sicherzustellen, dass die Patienten nicht unbeabsichtigt gegenüber höheren als der für das Arzneimittel empfohlenen Einzeldosis exponiert werden.
- Orale Flüssigformulierungen, welche zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, müssen zur Sicherstellung eines präzisen Abmessens der Dosis und Vermeidung einer versehentlichen Überdosierung mit einem geeigneten Messgerät (z. B. graduierte Spritze zur oralen Anwendung) geliefert werden.

Übergreifende Schlussfolgerung

Zur Wirksamkeit von Metoclopramid in den in der Europäischen Union zugelassenen unterschiedlichen Anwendungsgebieten liegen begrenzte Daten vor. Insgesamt lassen sie jedoch auf die Wirksamkeit des Arzneimittels bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen unterschiedlichen Ursprungs schließen. Zu der Mehrzahl der Anwendungsgebiete liegen klinische Daten vor, mit denen die Wirksamkeit der Dosierung von 10 mg drei Mal täglich evaluiert wurde. Obwohl in manchen Fällen derzeit höhere Dosen zugelassen sein können, deuten die vorliegenden Daten mit Ausnahme der Behandlung von akuter CINV nicht eindeutig darauf hin, dass höhere Dosen mit einer erhöhten Wirksamkeit einhergehen. Zudem lassen die Daten darauf schließen, dass die Belastung durch Nebenwirkungen mit steigender Dosis zunimmt. Zur Senkung des Risikos schwerer neurologischer Nebenwirkungen, wie etwa akute extrapyramidale Symptome und irreversible tardive Dyskinesie, sollte die Dosis auf die niedrigste wirksame Dosis beschränkt werden, die für Erwachsene auf 10 mg drei Mal täglich eingestuft wird.

Erwachsene

Im Hinblick auf Anwendungsgebiete wie etwa *verzögerte CINV, Prävention von RINV, Prävention von PONV und symptomatische Behandlung von Übelkeit und Erbrechen einschließlich migräneinduzierter Übelkeit und migräneinduziertem Erbrechen* lassen die Daten auf eine Wirksamkeit bei niedrigen Dosen (10 mg, drei Mal täglich) schließen, wodurch das Risiko schwerer neurologischer Nebenwirkungen minimiert wird. Daher erachtete der Ausschuss das Nutzen-Risiko-Verhältnis in diesen Anwendungsgebieten als positiv.

Zum Anwendungsgebiet *akute CINV* liegen einige Daten vor, welche auf eine Wirksamkeit hindeuten, jedoch ist hier die intravenöse Anwendung von Metoclopramid in hohen Dosen erforderlich, welche nicht nur mit einem erhöhten Risiko für neurologische, sondern auch für kardiovaskuläre Nebenwirkungen (einschließlich Herzstillstand) verbunden ist. Aus diesem Grund war der Ausschuss der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid in diesem Anwendungsgebiet negativ ist, und empfahl dessen Streichung.

In Anbetracht der neu empfohlenen Dosierung werden parenterale Formulierungen mit einer Konzentration von über 5 mg/ml, welche derzeit in der Europäischen Union (überwiegend für die Behandlung von akuter CINV) zugelassen sind, nicht für die Anwendung der 10-mg-Dosis geeignet sein, und deshalb ist man der Auffassung, dass sie ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen und deren Genehmigungen für das Inverkehrbringen widerrufen werden sollten.

Im Hinblick auf die Anwendungsgebiete *gastrointestinale Motilitätsstörungen einschließlich Gastroparese und gastroösophageale Refluxkrankheit und Dyspepsie* merkte der Ausschuss an, dass es sich bei diesen Erkrankungen im Grunde um chronische Leiden handelt, die oft einer langfristigen Behandlung bedürfen. Es wurden keine Daten zur Untermauerung der Wirksamkeit von Metoclopramid innerhalb der erforderlichen Behandlungsdauer vorgelegt. Es liegen jedoch Beweise dafür vor, dass die vorerwähnten Risiken im Zusammenhang mit einer verlängerten Behandlungsdauer erhöht sind. Daher erachtete der Ausschuss das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid in diesen Anwendungsgebieten als negativ.

Zum Anwendungsgebiet *Adjuvans für chirurgische und radiologische Verfahren* liegen sehr begrenzte Wirksamkeitsdaten vor, die zudem nicht konsistent sind. Die beurteilten Studien scheinen darauf hinzuweisen, dass Metoclopramid eine Verkürzung der Magenpassagezeit bewirkt, die aber zu keinem klinisch bedeutsamen Ergebnis (bis zum Abschluss der Untersuchung benötigte Zeit) führte. In Ermangelung eines nachgewiesenen Nutzens und in Anbetracht des Sicherheitsprofils von Metoclopramid erachtete der Ausschuss das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid in diesem Anwendungsgebiet als negativ.

Kinder

Zu der Mehrzahl der Anwendungsgebiete liegen sehr begrenzte Daten zur Untermauerung der Wirksamkeit von Metoclopramid bei Kindern und Jugendlichen vor. Eine Ausnahme stellt das Anwendungsgebiet *Behandlung von gesicherter Übelkeit und gesichertem Erbrechen nach Operationen* dar, dessen Aufrechterhaltung bereits in einem vorangegangenen Worksharing-Verfahren nach Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 empfohlen worden war. Der CHMP bestätigte die Schlussfolgerungen aus der vorangegangenen Beurteilung und berücksichtigte zudem die Tatsache, dass insbesondere für die Behandlung der verzögerten CINV, die durchaus ein schwächendes Leiden sein kann, begrenzte Behandlungsalternativen für Kinder und Jugendliche zur Verfügung stehen. Metoclopramid ist seit Langem im Britischen Arzneimittelverzeichnis für Kinder (*British National Formulary for children*, BNFc) angeführt, welches anhand von neuer Evidenz, Leitlinien zur besten Praxis und Ratschlägen eines Netzwerks klinischer Sachverständiger validiert ist. Daher war der Ausschuss der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid hinsichtlich der *Prävention von verzögerter CINV* bei Kindern und Jugendlichen auf der Grundlage der Langzeiterfahrungen mit der Anwendung und des klinischen Bedarfs an Behandlungsoptionen für Kinder und Jugendliche als positiv betrachtet werden kann. Für dieses Anwendungsgebiet und diese Patientengruppe wird die Verfügbarkeit von oralen Formulierungen als besonders wichtig erachtet.

Allerdings scheinen die Sicherheitsdaten darauf hinzuweisen, dass eine Methämoglobinämie nahezu ausschließlich bei Kindern auftritt und Kinder zudem verstärkt dem Risiko für schwere neurologische Nebenwirkungen unterliegen. Daher sollte die Anwendung von Metoclopramid für Fälle vorbehalten sein, in denen sich alternative Behandlungen als unwirksam erwiesen haben oder nicht angewendet

werden können. Folglich sollte die Anwendung von Metoclopramid sowohl für die *Behandlung von gesicherter Übelkeit und gesichertem Erbrechen nach Operationen* als auch die *Prävention von verzögerter CINV* bei Kindern als Zweitlinienoption vorbehalten werden.

Orale Flüssigformulierungen

Die Mehrzahl der Fälle einer versehentlichen Überdosierung sind bei Kindern aufgetreten und betreffen die Anwendung von hoch konzentrierten oralen Flüssigformulierungen. Dies lässt sich möglicherweise auf ein Problem hinsichtlich der Dosisgenauigkeit und –reproduzierbarkeit, auf unklare Informationen zur Dosierung und eventuelle Schwierigkeiten bei der Abmessung und Anwendung der korrekten Dosis zurückführen, insbesondere bei Anwendung von hoch konzentrierten Formulierungen und unzureichend validierten Geräten. Daher betrachtete der Ausschuss als wichtige Maßnahmen zur Risikominimierung, die maximale Konzentration von oralen Flüssigformulierungen auf 1 mg/ml zu beschränken und die Angabe von klaren Anweisungen hinsichtlich der Dosierung für Kinder und Jugendliche in den Produktinformationen sowie die Lieferung dieser oralen Flüssigformulierungen mit einem geeigneten Applikationsgerät, wie etwa einer graduierten Spritze zur oralen Anwendung, sicherzustellen.

Suppositorien

Der Ausschuss stellte fest, dass derzeit eine 20-mg-Suppositorienformulierung in einigen Mitgliedstaaten zugelassen ist. Wie zuvor dargelegt, liegen keine Beweise dafür vor, dass Dosen über 10 mg mit einer höheren Wirksamkeit einhergehen. Es besteht allerdings ein erhöhtes Risiko für schwere neurologische Nebenwirkungen. Angesichts der Tatsache, dass die empfohlene Dosis 10 mg drei Mal täglich beträgt und diese Darreichungsform keine Dosisanpassung erlaubt, gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der 20-mg-Suppositorien negativ ist.

Der CHMP befürwortete eine Mitteilung, also eine Mitteilung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe (*Dear Healthcare Professional Communication, DHPC*), um das Ergebnis der vorliegenden Prüfung rasch bekannt zu geben.

Nach Verabschiedung des CHMP-Gutachtens im Juli 2013 ging von einem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, der von diesem Verfahren betroffen ist, ein Antrag auf Überprüfung ein.

Überprüfungsverfahren

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sprach sich gegen die Empfehlung des CHMP aus, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von oralen Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von über 1 mg/ml zu widerrufen. Der MAH vertrat die Auffassung, dass orale Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von über 1 mg/ml für erwachsene Patienten im Hinblick auf die Dosierung (zur Erreichung der vorgesehenen Dosis ist bei einer höher konzentrierten Lösung eine geringere Tropfenzahl erforderlich) und im Hinblick auf die im Vergleich zu Tabletten einfache Anwendung nach wie vor nützlich sind. Darüber hinaus könnte die Wirkung der Lösung im Vergleich zu Tabletten schneller einsetzen, da Tabletten zunächst im Magen-Darm-Trakt aufgelöst werden müssen. Der MAH erachtete die Konzentration von 4 mg/ml als angemessen für Erwachsene, erkannte allerdings an, dass sie für Kinder zu stark ist, und schlug daher die Maßnahmen zur Vermeidung des Risikos einer Überdosis bei Kindern vor, einschließlich der Gegenanzeige bei dieser Patientengruppe.

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden keine Daten zur Stützung der oben angeführten Behauptungen vorgelegt.

Der CHMP empfahl in seinem Gutachten vom Juli 2013, dass die Einzeldosis für alle Anwendungsgebiete bei Erwachsenen 10 mg betragen sollte, die bis zu drei Mal täglich gegeben werden. Diese Dosierung gilt für alle oralen Formulierungen und ist nicht vom Körpergewicht abhängig.

Obwohl es zutreffend ist, dass orale Flüssigformulierungen einen Vorteil gegenüber festen Darreichungsformen bieten, weisen höhere Konzentrationen (wie etwa 4 mg/ml) im Hinblick auf die Dosisanpassung bei Nieren- und Leberinsuffizienz keine zusätzlichen Vorteile gegenüber der vorgeschlagenen Konzentration von 1 mg/ml auf. Die empfohlenen Dosisreduzierungen um 50 % und um 75 % bei Leber- bzw. Niereninsuffizienz sind mit den 1-mg/ml-Flüssigformulierungen einfach durchzuführen.

In seinem Gutachten vom Juli 2013 empfahl der CHMP zudem, orale Flüssigformulierungen mit einem geeigneten Messgerät, wie etwa einer graduierten Spritze zur oralen Anwendung, zu liefern. Bei der empfohlenen Anwendung eines geeigneten Messgeräts wird ein Abzählen der Tropfen nicht nötig sein. Die Anwendung eines solchen Geräts, wie etwa einer graduierten Spritze zur oralen Anwendung, kann durchaus praktischer als das Abzählen von Tropfen sein und stellt in allen Situationen eine präzise und reproduzierbare Dosierung sicher, auch dann, wenn die Dosen aufgrund einer Nieren- oder Leberinsuffizienz reduziert sind.

In seiner Begründung für eine Überprüfung argumentierte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zudem, dass bei Übelkeit Tropfen einfacher zu schlucken seien als Tabletten. Es liegen keine klinischen Daten vor, die zu diesem Aspekt eine Erörterung ermöglichen. Der CHMP vertrat die Auffassung, dass Formulierungen mit einer Konzentration von 1 mg/ml für Patienten geeignet sind, die eine orale Flüssigformulierung einer festen Darreichungsform vorziehen.

Über den Wirkeintritt von oralen Flüssigformulierungen im Vergleich zu Tabletten liegen im begrenzten Umfang Daten vor. Eine Bioäquivalenzstudie zur oralen Anwendung zeigte beim Vergleich von Metoclopramid-Tabletten mit Flüssigformulierungen im Hinblick auf C_{max} und T_{max} keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden oralen Formulierungen auf. Daher vertrat der CHMP die Auffassung, dass die Annahme, orale Flüssigformulierungen würden einen schnelleren Wirkeintritt als Tabletten aufweisen, durch das vorliegende Beweismaterial nicht gestützt wird.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berücksichtigte bei seiner Begründung, dass im Fall von oralen Flüssigformulierungen eine Konzentration von 4 mg/ml für Kinder zu hoch ist und dass bei dieser Patientengruppe das Risiko einer Überdosierung besteht. Um das Risiko einer Überdosierung bei Kindern zu minimieren, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, auf dem Etikett von oralen Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von > 1 mg/ml die Angabe „für Erwachsene“ hinzuzufügen und eine Gegenanzeige für Kinder und Jugendliche anzuführen. Der Ausschuss nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis, berücksichtigte dabei allerdings auch die Tatsache, dass hochkonzentrierte orale Flüssigformulierungen, auch wenn sie nicht speziell für die pädiatrische Anwendung zugelassen sind, mit Risiken für diese Patientengruppe verbunden sind. Nach der Zulassung erhobene Daten deuten auf einen unbeabsichtigten Missbrauch dieser Formulierungen (orale Tropfen, orale Lösung, Sirup) hin, die derzeit in mehreren unterschiedlichen Konzentrationen und mit einer Reihe von Applikationsgeräten zugelassen sind, welche zur versehentlichen Anwendung von höheren als den vorgesehenen Dosen führen können. Im Hinblick auf dieses Szenario, bei dem der unbeabsichtigte Missbrauch bereits stattfindet, wird die Aufnahme einer Gegenanzeige in den Produktinformationen in Verbindung mit einer Angabe auf dem Etikett wahrscheinlich nicht ausreichen, um die Anwendungsgewohnheiten zu ändern.

Abschließend war der Ausschuss der Ansicht, dass orale Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von 1 mg/ml für alle angeführten Situationen geeignet sind und dass die Verfügbarkeit von höheren Konzentrationen das Risiko einer Überdosis für Kinder und Jugendliche in sich birgt, welches sich durch die vorgeschlagenen Änderungen in den Produktinformationen wahrscheinlich nicht ausschalten lässt.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der Ausschuss gelangte daher zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid enthaltenden Arzneimitteln unter Berücksichtigung der empfohlenen Änderungen in den Produktinformationen und Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv bleibt.

Gründe für den Widerruf/die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss nahm das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Metoclopramid enthaltende Arzneimittel zur Kenntnis.
- Der Ausschuss prüfte die insgesamt zur Stützung der Wirksamkeit und Sicherheit von Metoclopramid eingereichten Daten.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass Metoclopramid mit einem Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse, einschließlich unerwünschter neurologischer Ereignisse wie extrapyramidale Symptome und irreversible tardive Dyskinesie, verbunden ist. Die Risiken sind bei Anwendung von hohen Dosen und während einer langfristigen Behandlung erhöht. Bei Kindern ist im Vergleich zu Erwachsenen insbesondere das Risiko für extrapyramidale Symptome erhöht.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass sich das Risiko für schwere unerwünschte neurologische Ereignisse durch die Anwendung von niedrigeren Dosen von Metoclopramid und die Einschränkung der Behandlungsdauer minimieren lässt. Der Ausschuss vertrat zudem die Auffassung, dass sich das Risiko einer versehentlichen Überdosierung und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse bei Kindern durch die Beschränkung der Höchstkonzentration von oralen Flüssigformulierungen senken lässt.
- Der Ausschuss merkte an, dass die vorliegenden Daten eine klinisch signifikante Wirksamkeit weder in den Anwendungsgebieten, welche eine langfristige Anwendung erfordern („gastrointestinale Motilitätsstörungen, einschließlich Gastroparese“, „gastroösophageale Refluxkrankheit und Dyspepsie“), noch in dem Anwendungsgebiet „Adjuvans für chirurgische und radiologische Verfahren“ untermauern.
- Der Ausschuss stellte zudem fest, dass die Daten, welche das Anwendungsgebiet „Prävention von akuter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ untermauern, zwar auf eine Wirksamkeit schließen lassen, aber dass dieses Anwendungsgebiet die Anwendung von hohen Dosen erfordert.
- Angesichts der verfügbaren Daten gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformationen und der Einführung der Maßnahmen zur Risikominimierung:
 - günstig bei Erwachsenen zur „Prävention von verzögerter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ (orale und rektale Art der Anwendung) ist;
 - günstig bei Erwachsenen zur „Prävention von strahlentherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ (parenterale, orale und rektale Art der Anwendung) ist;
 - günstig bei Erwachsenen zur „Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen“ (ausschließlich parenterale Art der Anwendung) ist;
 - günstig bei Erwachsenen zur „symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich akuter migräneinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ (parenterale Art der Anwendung) und „symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich akuter migräneinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ ist. Metoclopramid kann in Kombination mit oralen Analgetika zur Verbesserung der Resorption von Analgetika bei akuter Migräne (orale Art der Anwendung) angewendet werden;
 - günstig bei Kindern im Alter zwischen 1 und 18 Jahren zur „Prävention von verzögerter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen, als Zweitlinienoption“ (parenterale und orale Art der Anwendung) ist;

- günstig bei Kindern im Alter zwischen 1 und 18 Jahren zur „Behandlung von gesicherter Übelkeit und gesichertem Erbrechen nach Operationen, als Zweitlinienoption“ (ausschließlich parenterale Art der Anwendung) ist;
- Angesichts der vorliegenden Daten gelangte der Ausschuss zudem zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid enthaltenden Arzneimitteln:
 - bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr ungeachtet des Anwendungsgebiets nicht günstig ist;
 - nicht günstig für die „Prävention von akuter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ ist;
 - nicht günstig bei „gastrointestinalen Motilitätsstörungen, einschließlich Gastroparese“ ist;
 - nicht günstig bei „gastroösophagealer Refluxkrankheit und Dyspepsie“ ist;
 - nicht günstig für orale Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von über 1 mg/ml ist;
 - nicht günstig für parenterale Formulierungen mit einer Konzentration von über 5 mg/ml ist;
 - nicht günstig für rektale 20-mg-Formulierungen ist –

empfiehlt der CHMP im Einklang mit Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG:

- Den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von
 - oralen Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von über 1 mg/ml
 - parenteralen Formulierungen mit einer Konzentration von über 5 mg/ml
 - rektalen 20-mg-Formulierungen
- Die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der übrigen Metoclopramid enthaltenden Arzneimittel, die in Anhang I angeführt sind. Die relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage sind in Anhang III des CHMP-Gutachtens dargelegt. Orale Flüssigformulierungen sind mit einem geeigneten Messgerät, wie etwa einer graduierten Spritze zur oralen Anwendung, zu liefern.

Der Ausschuss gelangte daher zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid enthaltenden Arzneimitteln unter Berücksichtigung der empfohlenen Änderungen in den Produktinformationen und Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv bleibt.

ANHANG III

**ÄNDERUNGEN DER ENTSPRECHENDEN ABSCHNITTE
DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
UND DER PACKUNGSBEILAGE**

Metoclopramid-haltige Präparate

Der folgende Wortlaut sollte soweit zutreffend in die zu ändernden Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel aufgenommen werden:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.1 Anwendungsgebiete

Parenterale Anwendung/i.m.-i.v.

Erwachsene

{Name des Arzneimittels} 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

{Name des Arzneimittels} 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.

Orale Anwendung

Erwachsene

{Name des Arzneimittels} 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

{Name des Arzneimittels} wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1-18 Jahren) zur:

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

Rektale Anwendung

Erwachsene

{Name des Arzneimittels} 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 ausgelöst werden (RINV).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Parenterale 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.

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.

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 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.

Orale Anwendung

Sämtliche Indikationen (erwachsene Patienten)

Für Arzneiformen mit sofortiger Freisetzung

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

Für Retardarzneiformen

15 mg Stärke

Die empfohlene Einzeldosis beträgt 15 mg und kann bis zu zweimal täglich gegeben werden.

30 mg Stärke

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 30 mg.

Für sämtliche Präparate

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 1-18 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.

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

[Zusammen mit dem Produkt muss eine entsprechende Dosierhilfe zur Verfügung gestellt werden. Bedienungsanleitungen müssen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten sein.]

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

Für Tabletten/Kapseln/Granulate

Je nach Stärke der Formulierung sollten Zusatzinformationen bezüglich der Umsetzung der empfohlenen Dosierungen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden.

Für Formulierungen, die nicht verwendet werden können, um eine 5 mg Dosis einzunehmen Tabletten/Kapseln/Granulate sind nicht für Kinder geeignet, die weniger als 61 kg wiegen. Andere pharmazeutische Formen/Stärken können für diese Patientengruppe besser geeignet sein.

Für Formulierungen, die verwendet werden können, um eine 5 mg Dosis zu verabreichen Tabletten/Kapseln/Granulate sind nicht für Kinder geeignet, die weniger als 30 kg wiegen. Andere pharmazeutische Formen/Stärken können für diese Patientengruppe besser geeignet sein.

Rektale Darreichung

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.

Sämtliche Darreichungsformen mit Ausnahme von Retard-Präparaten

Art der Anwendung

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).

Retardpräparate mit einer Stärke von 15 mg

Art der Anwendung

Ein Abstand von mindestens 12 Stunden zwischen zwei Einnahmezeitpunkten muss eingehalten werden, selbst im Fall von Erbrechen oder Abstoßen der Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Retardpräparate mit einer Stärke von 30 mg

Art der Anwendung

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).

Sämtliche Darreichungsformen

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).

Je nach Stärke der Formulierung sollten Zusatzinformationen bezüglich der Umsetzung der empfohlenen Dosierungen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden:

<Andere pharmazeutische Formen/Stärken können für diese Patientengruppe(n) besser geeignet sein>
<Diese Formulierung ist nicht zur Einnahme durch diese Patientengruppe(n) geeignet.>

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

Für sämtliche Formulierungen

- 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)

Für Arzneimittel zur rektalen Anwendung

- kürzlich aufgetretene Enddarmrentzündung (Proktitis) oder rektale Blutung
- Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für sämtliche Darreichungsformen mit Ausnahme von Retardpräparaten

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 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.

Für die 15 mg-Retardpräparate

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 Behandlungsende im Allgemeinen vollständig ab, bedürfen aber ggf. einer symptomatischen Behandlung (Benzodiazepine bei Kindern und/oder anticholinerg wirkende Parkinsonmittel bei Erwachsenen).

Die in Abschnitt 4.2 angegebene Zeitspanne von mindestens 12 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.

Für die 30 mg-Retard-Präparate

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 Behandlungsende im Allgemeinen vollständig ab, bedürfen aber ggf. einer symptomatischen

Behandlung (Benzodiazepine bei Kindern und/oder anticholinerg wirkende Parkinsonmittel 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.

Für sämtliche Darreichungsformen

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 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 Dosisverringern empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Weitere Aussagen in Bezug auf sonstige Bestandteile

[Ist national auszufüllen]

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sämtliche Anwendungsarten

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

Sämtliche Anwendungsarten

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

Sämtliche Anwendungsarten

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

Sämtliche Anwendungsarten

Liste von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse. Häufigkeit wird entsprechend der nachfolgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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, 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
Gefäßberkrankungen		
	Häufig	Hypotonie, besonders bei intravenöser Anwendung
	Nicht bekannt	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).

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.

4.9 Überdosierung

Sämtliche Anwendungsarten

Symptome

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

Therapie

Im Fall von extrapyridalen 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sämtliche Anwendungsarten

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.

Packungsbeilage

1. Was ist {Name des Arzneimittels} und wofür wird es angewendet?

{Name des Arzneimittels} ist ein Mittel gegen Erbrechen (Antiemetikum). Es enthält einen Wirkstoff mit der Bezeichnung „Metoclopramid“. Dieser wirkt in dem Teil Ihres Gehirns, der Sie davor schützt, dass Ihnen schlecht wird (Übelkeit) oder Sie sich übergeben müssen (Erbrechen).

Parenterale Anwendung/i.m.-i.v.

Erwachsene

{Name des Arzneimittels} wird bei Erwachsenen eingesetzt:

- zur Vorbeugung gegen Übelkeit und Erbrechen nach Operationen
- zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich Übelkeit und Erbrechen, die in Zusammenhang mit einer Migräne auftreten können
- zur Vorbeugung gegen Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie verursacht werden.

Kinder und Jugendliche

{Name des Arzneimittels} wird bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1-18 Jahren) nur angewendet, wenn andere Behandlungen versagen oder nicht in Frage kommen..

- zur Vorbeugung von nach einer Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen.
- zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die nach einer Operation auftreten

Orale Anwendung

Erwachsene

{Name des Arzneimittels} wird bei Erwachsenen eingesetzt:

- zur Vorbeugung von nach einer Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen,
- zur Vorbeugung gegen Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie verursacht werden,
- zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich Übelkeit und Erbrechen, die in Zusammenhang mit einer Migräne auftreten können. Metoclopramid kann im Falle einer Migräne mit oralen Schmerzmitteln eingenommen werden, um die Wirkung der Schmerzmittel zu erhöhen.

Kinder und Jugendliche

{Name des Arzneimittels} wird bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1-18 Jahren) nach einer Chemotherapie zur Vorbeugung von verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen angewendet, wenn andere Behandlungen versagen oder nicht in Frage kommen.

Rektale Anwendung

Erwachsene

{Name des Arzneimittels} wird bei Erwachsenen angewendet:

- zur Vorbeugung von nach einer Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen,
- zur Vorbeugung gegen Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie verursacht werden.

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von {Name des Arzneimittels} beachten

{Name des Arzneimittels} darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden,

Für sämtliche Formulierungen

- wenn Sie allergisch gegen Metoclopramid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Sie Blutungen, Einengungen oder einen Riss (Perforation) in Ihrem Magen oder Darm haben.
- wenn bei Ihnen ein seltener Tumor in der Nebenniere vermutet wird oder nachgewiesen wurde (Phäochromozytom).
- wenn Sie unwillkürliche Muskelkrämpfe (Spätdyskinesie) haben oder jemals hatten, die medikamentös behandelt wurden.
- wenn Sie an Epilepsie leiden.
- wenn Sie an der Parkinson-Krankheit leiden.
- wenn Sie Levodopa (ein Wirkstoff gegen die Parkinson-Krankheit) oder dopaminerge Wirkstoffe einnehmen (siehe „<Einnahme> <Anwendung> von {Name des Arzneimittels} zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
- wenn Sie abnorme Blutfarbstoffwerte (Methämoglobinämie) oder einen NADH-Cytochrom-b5-Reduktase-Mangel haben oder jemals hatten

Geben Sie {Name des Arzneimittels} nicht Kindern unter 1 Jahr (siehe nachfolgend „Kinder und Jugendliche“).

Für Rektalformulierungen

- wenn Sie kürzlich eine Entzündung und/oder Blutung in Ihrem After (Anus oder Mastdarm) hatten,
- wenn Sie jünger als 18 Jahre alt sind.

<Nehmen> <Wenden> Sie {Name des Arzneimittels} nicht <ein> <an>, wenn irgendeine der oben genannten Situationen auf Sie zutrifft. Sollten Sie sich nicht sicher sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie {Name des Arzneimittels} <einnehmen><anwenden>.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Für sämtliche Darreichungsformen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie {Name des Arzneimittels} <einnehmen><anwenden>, wenn:

- Sie schon einmal einen abnormen Herzschlag (QT-Intervall-Verlängerung) oder andere Herzprobleme hatten.
- Sie Probleme mit den Salzsiegeln (Kalium, Natrium und Magnesium) in Ihrem Blut haben.
- Sie andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden, die Auswirkungen auf Ihren Herzschlag haben
- Sie an Erkrankungen des Nervensystems leiden.
- Sie Probleme mit der Leber oder den Nieren haben. Es kann erforderlich sein, die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 3).

Ihr Arzt kann Blutuntersuchungen durchführen, um die Blutfarbstoffspiegel (Hämoglobinspiegel) Ihres Blutes zu prüfen. In Fällen abnormer Werte (Methämoglobinämie) muss die Behandlung sofort und dauerhaft abgebrochen werden.

Für orale Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

Sie müssen nach jeder Metoclopramid-Einnahme selbst im Fall von Erbrechen und dem Abstoßen des Arzneimittels mindestens 6 Stunden warten, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen, um eine Überdosis zu vermeiden.

Für 15 mg Retardpräparat (oral)

Sie müssen nach jeder Metoclopramid-Einnahme selbst im Fall von Erbrechen und dem Abstoßen des Arzneimittels mindestens 12 Stunden warten, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen, um eine Überdosis zu vermeiden.

Für 30 mg Retardpräparat (oral)

Sie müssen nach jeder Metoclopramid-Einnahme selbst im Fall von Erbrechen und dem Abstoßen des Arzneimittels mindestens 24 Stunden warten, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen, um eine Überdosis zu vermeiden.

Aufgrund des Risikos unwillkürlicher Muskelkrämpfe dürfen Sie die maximal 3-monatige Behandlungsdauer nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Für sämtliche Formulierungen

Bei Kindern und jungen Erwachsenen können unkontrollierbare Bewegungen (extrapyramidale Erkrankung) auftreten. Das Arzneimittel darf aufgrund des erhöhten Risikos unkontrollierbarer Bewegungen nicht bei Kindern unter 1 Jahr angewendet werden (siehe oben {Name des Arzneimittels} darf nicht <eingenommen><angewendet> werden,).

<Einnahme><Anwendung> von {Name des Arzneimittels} zusammen mit anderen Arzneimitteln

Für sämtliche Darreichungsformen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Der Grund hierfür ist, dass andere Arzneimittel die Wirkungsweise von {Name des Arzneimittels} beeinflussen können oder dass {Name des Arzneimittels} Auswirkungen auf die Wirkung der anderen Arzneimittel haben kann. Dazu gehören:

- Levodopa und andere Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (siehe oben „{Name des Arzneimittels} darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“)
- Anticholinergika (Arzneimittel zur Linderung von Magenkrämpfen oder Spasmen)
- Morphinderivate (Arzneimittel zur Behandlung starker Schmerzen)
- Arzneimittel mit dämpfender Wirkung auf das Nervensystem,
- sämtliche anderen Arzneimittel zur Behandlung geistig-seelischer Erkrankungen,
- Digoxin (Arzneimittel zur Behandlung von Herzschwäche)
- Ciclosporin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Störungen des Immunsystems)
- Mivacurium und Suxamethonium (Arzneimittel zur Relaxation der Muskeln)
- Fluoxetin und Paroxetin (Arzneimittel zur Behandlung von Depression)

Einnahme von {Name des Arzneimittels} zusammen mit Alkohol

Für sämtliche Darreichungsformen

Während der Behandlung mit Metoclopramid muss auf Alkoholkonsum verzichtet werden, da dieser die dämpfende Wirkung von {Name des Arzneimittels} erhöht.

Schwangerschaft und Stillzeit

Für sämtliche Darreichungsformen

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Falls notwendig kann {Name des Arzneimittels} während der Schwangerschaft <eingenommen> <angewendet> werden. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihnen dieses Arzneimittel gegeben werden sollte oder nicht.

{Name des Arzneimittels} wird nicht empfohlen, wenn Sie stillen, da Metoclopramid in die Muttermilch übergeht und Auswirkungen auf Ihr Baby haben kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Für sämtliche Darreichungsformen

Nach der Einnahme von {Name des Arzneimittels} fühlen Sie sich eventuell schläfrig, schwindlig, oder es können unkontrollierbare Bewegungsstörungen (Dyskinesie) auftreten, wie Zittern, Zuckungen und Krümmung sowie eine ungewöhnliche Muskelspannung mit abnormer Körperhaltung (Dystonie). Dies kann Ihre Sehkraft beeinträchtigen und auch Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, einschränken.

Weitere Aussagen in Bezug auf sonstige Bestandteile

[Ist national auszufüllen, falls erforderlich]

3. Wie ist Name des Arzneimittels einzunehmen?

Parenterale Darreichung

Sie erhalten das Arzneimittel normalerweise von einem Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal. Sie erhalten es als langsame Injektion in eine Vene (über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten) oder als Injektion in einen Muskel.

Anwendung bei Erwachsenen

Zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich Übelkeit und Erbrechen, die in Zusammenhang mit einer Migräne auftreten, und zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine Strahlentherapie verursacht werden: Die empfohlene Einzeldosis beträgt 10 mg, die bis zu dreimal täglich gegeben wird.

Die maximale empfohlene Dosis pro Tag beträgt 30 mg oder 0,5 mg/kg Körpergewicht.

Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, die nach einer Operation auftreten: es wird eine Einzeldosis von 10 mg empfohlen.

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

Die empfohlene Dosis beträgt 0,1 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht. Diese wird bis zu dreimal täglich langsam in eine Vene injiziert.

Die maximale Dosis innerhalb von 24 Stunden beträgt 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 Anwendung zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen sollte 48 Stunden nicht überschreiten.

Die Dauer der Anwendung zur Vorbeugung von nach einer Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und von verzögert auftretendem Erbrechen sollte 5 Tage nicht überschreiten.

Orale Anwendung

Sämtliche Indikationen (erwachsene Patienten)

Für Präparate mit sofortiger Freisetzung

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

Für Retardpräparate

15 mg Stärke

Die empfohlene Einzeldosis beträgt 15 mg und kann bis zu zweimal täglich gegeben werden.

30 mg Stärke

Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg einmal am Tag.

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

Die maximale empfohlene Behandlungsdauer beträgt 5 Tage.

Zur Vorbeugung von nach einer Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (Kinder und Jugendliche im Alter von 1-18 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,1 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht. Diese kann bis zu dreimal täglich eingenommen werden (orale Anwendung).

Die maximale Dosis innerhalb von 24 Stunden beträgt 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

[Dosierhilfe/Bedienungshinweise]

Zur Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen sollten Sie dieses Arzneimittel nicht länger als 5 Tage einnehmen

Für Tabletten/Kapseln/Granulate

Je nach Stärke der Formulierung sollten Zusatzinformationen bezüglich der Umsetzung der empfohlenen Dosierungen in die Gebrauchsinformation aufgenommen werden:

Für Formulierungen, die nicht verwendet werden können, um eine 5 mg Dosis zu geben

{Name des Arzneimittels} ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen geeignet, die weniger als 61 kg wiegen.

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

Für Formulierungen, die verwendet werden können, um eine 5 mg Dosis zu geben

{Name des Arzneimittels} ist nicht zur Anwendung bei Kindern geeignet, die weniger als 30 kg wiegen. Andere pharmazeutische Formen/Stärken können für diese Patientengruppe besser geeignet sein.

Rektale Anwendung

Sämtliche Indikationen (erwachsene Patienten)

Die empfohlene Einzeldosis beträgt 10 mg und kann bis zu dreimal täglich gegeben werden. Die maximale empfohlene Dosis pro Tag beträgt 30 mg oder 0,5 mg/kg Körpergewicht.

Die maximale empfohlene Behandlungsdauer beträgt 5 Tage.

Für sämtliche Darreichungsformen

Art der Anwendung

Für orale Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

Sie müssen nach jeder Metoclopramid-Einnahme selbst im Fall von Erbrechen und dem Abstoßen des Arzneimittels mindestens 6 Stunden warten, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen, um eine Überdosis zu vermeiden.

Für 15 mg Retardformulierungen (oral)

Sie müssen nach jeder Metoclopramid-Einnahme selbst im Fall von Erbrechen und dem Abstoßen des Arzneimittels mindestens 12 Stunden warten, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen, um eine Überdosis zu vermeiden.

Für 30 mg Retardformulierungen (oral)

Sie müssen nach jeder Metoclopramid-Einnahme selbst im Fall von Erbrechen und dem Abstoßen des Arzneimittels mindestens 24 Stunden warten, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen, um eine Überdosis zu vermeiden.

Sämtliche Darreichungsformen

Ältere Personen

Eine Reduzierung der Dosis kann in Abhängigkeit von der Nieren- und Leberfunktion sowie vom allgemeinen Gesundheitszustand erforderlich sein.

Je nach Formulierung sollten Zusatzinformationen bezüglich der Umsetzung der empfohlenen Dosierungen in die Gebrauchsinformation aufgenommen werden:

<Andere pharmazeutische Formen/Stärken können besser für die Anwendung der empfohlenen Dosis geeignet sein.>

<Diese Formulierung ist nicht zur Anwendung der empfohlenen Dosis geeignet.>

Erwachsene mit Störung der Nierenfunktion

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Nierenprobleme haben. Die Dosis muss reduziert werden, wenn Sie eine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung haben.

Je nach Formulierung sollten Zusatzinformationen bezüglich der Umsetzung der empfohlenen Dosierungen in die Gebrauchsinformation aufgenommen werden:

<Andere pharmazeutische Formen/Stärken können besser für die Anwendung der empfohlenen Dosis geeignet sein.>

<Diese Formulierung ist nicht zur Anwendung der empfohlenen Dosis geeignet.>

Erwachsene mit Störung der Leberfunktion

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Leberprobleme haben. Die Dosis muss reduziert werden, wenn Sie eine schwere Leberfunktionsstörung haben.

Je nach Formulierung sollten Zusatzinformationen bezüglich der Umsetzung der empfohlenen Dosierungen in die Gebrauchsinformation aufgenommen werden:

<Andere pharmazeutische Formen/Stärken können besser für die Anwendung der empfohlenen Dosis geeignet sein.>

<Diese Formulierung ist nicht zur Anwendung der empfohlenen Dosis geeignet.>

Kinder und Jugendliche

Metoclopramid darf nicht bei Kindern unter 1 Jahr angewendet werden (siehe Abschnitt 2).

Für sämtliche Darreichungsformen

Wenn Sie eine größere Menge von {Name des Arzneimittels} <eingenommen> <angewendet> haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker. Sie können unter unkontrollierbaren Bewegungen leiden (extrapyramidale Erkrankung), sich schläfrig fühlen, Schwierigkeiten mit Ihrem Bewusstsein haben, verwirrt sein und Halluzinationen und Herzprobleme bekommen. Falls erforderlich, kann Ihr Arzt diese Symptome behandeln.

Für sämtliche Darreichungsformen

Wenn Sie die <Einnahme><Anwendung> von {Name des Arzneimittels} vergessen haben

<Nehmen> <Wenden> Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige <Einnahme> <Anwendung> vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Für sämtliche Formulierungen

Brechen Sie die Behandlung ab und sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie während der Einnahme des Arzneimittels eins der folgenden Anzeichen bemerken :

- unkontrollierbare Bewegungen (häufig unter Einbeziehung des Kopfes oder des Nackens). Dies kann bei Kindern und jungen Erwachsenen und besonders dann auftreten, wenn hohe Dosierungen angewendet werden. Diese Anzeichen treten normalerweise zu Beginn der

Behandlung auf und können selbst nach nur einer einzigen Anwendung auftreten. Diese Bewegungen enden, wenn sie ordnungsgemäß behandelt werden.

- hohes Fieber, hoher Blutdruck, Krämpfe, Schweißausbruch, vermehrte Speichelbildung. Dies können Anzeichen für eine Erkrankung mit der Bezeichnung neuroleptisches malignes Syndrom sein.
- Jucken oder Hautausschlag, Schwellung des Gesichts, der Lippen oder des Halses, Schwierigkeiten beim Atmen. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein, die möglicherweise schwerwiegend ist.

Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Personen)

- Gefühl von Schläfrigkeit

Häufig (bei bis zu 1 von 10 Personen)

- Depression
- unkontrollierbare Bewegungen wie Ticks, Zittern, Drehbewegungen oder Muskelkontraktionen (Steifheit, Starre)
- Ähnliche Symptome wie bei der Parkinson-Krankheit (Starre, Tremor)
- Gefühl von Ruhelosigkeit
- Abnahme des Blutdrucks (insbesondere bei intravenöser Anwendung)
- Durchfall
- Schwächegefühl

Gelegentlich (bei bis zu 1 von 100 Personen)

- erhöhter Spiegel eines Hormons namens Prolaktin, das milchige Absonderungen aus der Brustdrüse bei Männern und nicht stillenden Frauen auslösen kann
- Störung der Regelblutung
- Halluzination
- Bewusstseinsstörungen
- Langsamer Herzschlag (besonders bei intravenöser Anwendung)
- Allergie

Selten (bei bis zu 1 von 1.000 Personen)

- Zustand der Verwirrtheit
- Krampfanfälle (besonders bei epileptischen Patienten)

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann mithilfe von verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

- abnorme Blutfarbstoffwerte (Hämoglobin): kann die Farbe der Haut verändern
- abnormes Wachstum von Brüsten (Gynäkomastie)
- unfreiwillige Muskelkrämpfe nach längerer Anwendung, besonders bei älteren Patienten
- hohes Fieber, hoher Blutdruck, Krampfanfälle, Schweißausbruch, vermehrte Speichelbildung. Dies können Anzeichen für eine Erkrankung mit der Bezeichnung malignes neuroleptisches Syndrom sein
- Veränderungen des Herzschlags, die im Elektrokardiogramm (EKG-Untersuchung) erkennbar sind
- Herzstillstand (besonders bei der Anwendung als Injektion)
- Schock (starker Blutdruckabfall) (besonders bei der Anwendung als Injektion)
- Ohnmacht (besonders bei intravenöser Gabe)
- allergische Reaktion, die schwerwiegend sein kann (besonders bei intravenöser Verabreichung)
- sehr hoher Blutdruck

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.