

## **Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen und Hintergründe zum Durchführungsbeschluss der EU-Kommission zu metoclopramidhaltigen Arzneimitteln**

Vom Widerruf sind folgende metoclopramidhaltige Arzneimittel betroffen:

- flüssige Formulierungen zur oralen Anwendung in einer Konzentration von über 1 mg/ml,
- parenterale Formulierungen mit einer Konzentration von über 5 mg/ml,
- rektale Formulierungen mit einer Einzeldosis von 20 mg.

Ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde zusätzlich für die folgenden Indikationen festgestellt, weswegen diese zu streichen sind:

- bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr ungeachtet des Anwendungsgebiets,
- für die „Prävention von akuter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“,
- bei „gastrointestinalen Motilitätsstörungen, einschließlich Gastroparese“,
- bei „gastroösophagealer Refluxkrankheit und Dyspepsie“.

Unter Berücksichtigung der vorgesehenen Änderungen der Produktinformationen und der Einführung der Maßnahmen zur Risikominimierung besteht für die folgenden Indikationen nach wie vor ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis:

- bei Erwachsenen zur „Prävention von verzögerter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ (orale und rektale Art der Anwendung),
- bei Erwachsenen zur „Prävention von strahlentherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ (parenterale, orale und rektale Art der Anwendung),
- bei Erwachsenen zur „Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen“ (ausschließlich parenterale Art der Anwendung),
- 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. Metoclopramid kann in Kombination mit oralen Analgetika zur Verbesserung der Resorption von Analgetika bei akuter Migräne angewendet werden“ (orale Art der Anwendung),
- 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),
- 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).

### **Dosierung**

#### **Erwachsene:**

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.

Für Retardarzneiformen – 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.

#### Kinder und Jugendliche (1-18 Jahre):

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

Die maximale empfohlene Behandlungsdauer beträgt 5

#### Tage. Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

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

##### Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (Kreatinin-Clearance  $\leq$  15 ml/min) sollte die Tagesdosis um 75 % reduziert werden.

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

##### Beeinträchtigte Leberfunktion

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

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

##### Kinder und Jugendliche

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

### **Hintergrund der Änderungen (Auszug aus der Kommissionsentscheidung)**

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. Die Beschränkung der maximalen Konzentration von oralen Flüssigformulierungen auf 1 mg/ml wurde daher als wichtige Maßnahmen zur Risikominimierung betrachtet. Zusammen mit den weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung, die eine präzise Dosierung ermöglichen und das Risiko einer

Überdosierung ausschalten, bleiben orale Flüssigformulierungen weiterhin eine bedeutende und geeignete Alternative für pädiatrische Patienten.

Bezüglich der vorliegenden Daten zur Wirksamkeit wurde festgestellt, dass diese 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.

Für das Anwendungsgebiet „Prävention von akuter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ konnten die vorliegenden Daten die Wirksamkeit in den zugelassenen Dosen ebenfalls nicht untermauern.

Für weitere Details wird auf Anhang II des Durchführungsbeschlusses der Kommission verwiesen:

[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131220126739/anx\\_126739\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131220126739/anx_126739_de.pdf)