

Abbott Arzneimittel Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen
50 mg Metoclopramidhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 52,7 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (entsprechend 50 mg Metoclopramidhydrochlorid bzw. 44,5 mg Metoclopramid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ampullen mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Procainamidderivat mit antiemetischen und Magen-Darm-Motilitätsfördernden Eigenschaften.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hochdosierte Metoclopramidtherapie bei Übelkeit und Erbrechen durch Zytostatika.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Soweit vom Arzt nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

½ Stunde vor der Basistherapie (Zytostatikainfusion) und dann in zweistündigen Abständen je 2 mg Metoclopramidhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht bis zu einer Gesamtdosis von 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die Einzeldosis sollte in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung im Verlauf von 15 Minuten infundiert werden. Die letzte Dosis kann auch später, etwa 3 Stunden nach der vorhergegangenen Infusion, appliziert werden.

Ein anderes Dosierungsschema ist die Gabe von 1 (0,5) mg/kg pro Stunde, beginnend 2 Stunden vor der Zytostatikagabe, danach 0,5 (0,25) mg/kg pro Stunde über 24 Stunden als Dauerinfusion.

Das Infusionslösungskonzentrat muss mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und intravenös (i. v.) infundiert werden.

Die Dauer der Anwendung von Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen richtet sich nach der Dauer der Zytostatika-Behandlung.

Hinweis:

Eine längere Behandlungsdauer mit Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen wird nicht empfohlen, da ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von potentiell irreversiblen Spätdyskinesien besteht (siehe auch „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „4.8 Nebenwirkungen“).

4.3 Gegenanzeigen

Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen dürfen nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Metoclopramid oder einem der sonstigen Bestandteile
- Phäochromozytom

- prolaktinabhängigen Tumoren
- mechanischem Darmverschluss
- Darmdurchbruch
- Blutungen im Magen-Darm-Bereich
- Epilepsie-Patienten
- Patienten mit extrapyramidalen Störungen
- Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion
- Schwangeren (siehe auch „4.6 Schwangerschaft und Stillzeit“)
- Kindern (siehe auch „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

Vorsicht ist geboten, wenn die Stimulation der Magen-Darm-Bewegungen zur Verschlimmerung der Grunderkrankung führen könnte, wie z. B. bei Blutungen im Magen-Darm-Bereich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder bis zu 14 Jahren sollten von der hochdosierten Infusionsbehandlung ausgeschlossen werden.

Bei Jugendlichen ist besonders auf Nebenwirkungen zu achten und bei deren Auftreten das Arzneimittel sofort abzusetzen (siehe auch „4.8 Nebenwirkungen“).

Über ein neuroleptisches malignes Syndrom wurde nach der Anwendung von Metoclopramid sowohl in Kombination mit Neuroleptika aber auch als Monotherapie berichtet. Dieses Syndrom kann unter Umständen tödlich verlaufen und muss daher sofort behandelt werden. Anerkannte Therapie-maßnahmen beinhalten die Gabe von Dantrolen und Bromocriptin (siehe auch „4.8 Nebenwirkungen“).

Bei Patienten unter 30 Jahren treten dystonisch-dyskinetische Bewegungsstörungen unter der Einnahme von Metoclopramid häufiger auf.

Parkinsonismus tritt bei älteren Patienten häufiger auf.

Nach zumeist längerer Therapie kann es in sehr seltenen Fällen zur Manifestation von Spätdyskinesien kommen (anhaltende, vielfach irreversible hyperkinetische Syndrome mit abnormen unwillkürlichen Bewegungen vor allem im Bereich von Kiefer- und Gesichtsmuskulatur, aber auch athetoiden und ballistischen Bewegungen der Extremitäten). Das Risiko der Spätdyskinesien und der Irreversibilität nimmt vermutlich mit der Therapiedauer zu. Eine gesicherte Therapie dieser Symptome ist derzeit nicht bekannt. Auf erste dyskinetische Anzeichen, vorwiegend im lingualen und digitalen Bereich, ist unbedingt zu achten und das Beenden der Therapie in Erwägung zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metoclopramid kann die Resorption von anderen Stoffen verändern, z. B. die von Digoxin und Cimetidin vermindern, die von Levodopa, Paracetamol, verschiedenen Antibiotika (belegt für Tetracyclin, Pivampicillin), Lithium und Alkohol beschleunigen bzw. erhöhen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen und Lithium können erhöhte Lithiumplasmaspiegel auftreten.

Anticholinergica können die Wirkung von Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen vermindern.

Die systemische Absorption und die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva können bei gleichzeitiger Gabe von Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen vermindert sein. Zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen werden empfohlen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen und Neuroleptika (wie z. B. Phenothiazinen, Thioxanthenderivaten, Butyrophenonen) können verstärkt extrapyramidale Störungen (z. B. Krampfscheinungen im Kopf-, Hals-, Schulterbereich) auftreten.

Bei gleichzeitiger Gabe von sogenannten Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), vor allem solchen, die bekannt sind für ihre inhibitorische Wirkung auf das Cytochrom P450 Isoenzym 2D6 (z. B. Fluoxetin, Paroxetin) kann es ebenfalls zu verstärktem Auftreten von extrapyramidalen Symptomen bis hin zu einem sogenannten Serotonin-Syndrom kommen. Auch andere Inhibitoren des Cytochrom P450 Isoenzym 2D6 können das Potential einer pharmakokinetischen Wechselwirkung mit Metoclopramid und ein erhöhtes Risiko insbesondere für extrapyramidale Nebenwirkungen aufweisen.

Intravenös verabreichtes Metoclopramid kann die erwünschte Wirkung von Dopamin vermindern.

Die Wirkung von Succinylcholin und anderen Muskelrelaxantien kann durch Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen verlängert werden.

Bei der gleichzeitigen Behandlung von Metoclopramid mit Tetracyclin und Atovaquon wurde eine signifikante Reduktion der Atovaquon-Plasmakonzentration beobachtet. Bis weitere Daten vorliegen, sollte die gleichzeitige Anwendung von Metoclopramid und Atovaquon nur mit Vorsicht erfolgen.

Diese Angaben können auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangere kommen für die Behandlung nicht in Betracht.

Stillende Mütter sollten von der hochdosierten Infusionsbehandlung ausgeschlossen werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und sedierenden Medikamenten.

Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen Abbott Arzneimittel

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten wurde das Auftreten einer Methämoglobinämie unter Anwendung von Metoclopramid beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten wurde über eine Überempfindlichkeit berichtet.

Endokrine Erkrankungen:

Nach längerer Anwendung kann es sehr selten zu einer Prolaktinerhöhung, Gynäkomastie, Galaktorrhoe oder Störungen der Regelblutung kommen; dann ist das Präparat abzusetzen.

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr selten wurde das Auftreten von Depressionen unter Anwendung von Metoclopramid beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems:

Unter der Anwendung von Metoclopramid können Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Angst und Ruhelosigkeit auftreten.

Im Zusammenhang mit einer Metoclopramidanwendung wurde über verschiedene extrapyramidale Reaktionen (z. B. Akathisie, Dyskinesie, Dystonie) berichtet. Sehr selten wird ein dyskinetisches Syndrom beobachtet (unwillkürliche krampfartige Bewegungen, besonders im Kopf-, Hals- und Schulterbereich). Diese Nebenwirkung äußert sich z. B. als Blickstarre nach oben oder zur Seite, Verkrampfung der Gesichts- oder der Kaumuskulatur, Vorstrecken der Zunge, Verkrampfung der Schlund- und der Zungenmuskulatur, Schiefhaltung oder Verdrehung des Kopfes und des Halses, Überstrecken der Wirbelsäule, Beugekrämpfe der Arme, selten Streckkrämpfe der Beine. Gegenmittel: Biperiden i.v.

Durch die im Vergleich zur sonst üblichen Therapie hohen Dosen unter Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen können evtl. nach mehrtägiger Behandlung ataktische Störungen (ungeordnete Bewegungen) hervorrufen werden.

Sehr selten wurden zumeist nach Langzeittherapie Parkinsonismus (Tremor, Rigor, Akinese) und teilweise irreversible Spätdyskinesien beschrieben (siehe auch „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Sehr selten trat unter Anwendung von Metoclopramid ein malignes neuroleptisches Syndrom (charakteristische Zeichen: Fieber, Muskelstarre, Bewußtseins- und Blutdruckveränderungen) auf. Als Sofortmaßnahmen werden empfohlen: Absetzen von Paspertin®, Kühlung, Dantrolen und/oder Bromocriptin, ausreichende Flüssigkeitszufuhr.

Sehr selten kann Mundtrockenheit auftreten, insbesondere unter hoher Dosierung von Metoclopramid.

Herzerkrankung:

Nach parenteraler Gabe von Metoclopramid traten sehr selten Herzrhythmusstörungen auf (supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen, Tachykardien und Bradykardien bis hin zur Asystolie).

Gefäßkrankung:

Nach intravenöser Injektion kann es zu einer Blutdrucksenkung kommen. Nach hochdosierter intravenöser Gabe von Metoclopramid traten vereinzelt Blutdrucksteigerungen auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Während der Behandlung mit Metoclopramid kann Durchfall auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich kann es zu Hautausschlag kommen.

Bei Jugendlichen ist besonders auf Nebenwirkungen zu achten und bei deren Auftreten das Arzneimittel sofort abzusetzen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Somnolenz, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Unruhe bzw. Unruhesteigerung, Krämpfe, extrapyramidalmotorische Störungen, Störungen der Herz-Kreislauf-Funktion mit Bradykardie und Blutdruckanstieg bzw. -abfall. Vereinzelt wurde über das Auftreten einer Methämoglobinämie berichtet.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Antidot: Extrapyramidale Symptome klingen nach langsamer i.v. Gabe von Biperiden ab.

Überwachung der Vitalfunktionen bis zum Abklingen der Symptome.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prokinetika,
ATC-Code: A03FA01

Metoclopramid ist ein zentraler Dopamin₂- und Serotonin₃-Antagonist. Ferner zeigt es einen peripheren Serotonin₄-Agonismus. Zwei Hauptwirkungen können unterschieden werden: 1. ein antiemetischer Effekt und 2. eine beschleunigte Magenentleerung und Dünndarmpassage.

Die antiemetische Wirkung wird über einen zentralen Angriffspunkt am Hirnstamm (Chemorezeptoren-Triggerzone des Brechzentrums), durch eine Hemmung dopaminerger Neurone sowie einer Hemmung von Serotonin₃-Rezeptoren vermittelt.

Die Motilitätssteigerung wird zum Teil ebenfalls von übergeordneten Zentren gesteuert. Gleichzeitig spielt aber auch ein peripherer Wirkungsmechanismus über eine Aktivierung von Serotonin₄-Rezeptoren und möglicherweise eine Hemmung dopaminerger Rezeptoren des Magens und Dünndarms eine Rolle. Über den Serotonin₄-Agonismus sowie über den peripheren Dopamin₂-Antagonismus werden indirekte cholinerge Ei-

genschaften an der Magen-Darm-Wand entfaltet.

Die unerwünschten Wirkungen bestehen hauptsächlich in extrapyridalen Symptomen (unwillkürlichen krampfartigen Bewegungen), denen der Dopaminrezeptorenblockierende Wirkungsmechanismus von Metoclopramid im ZNS zugrunde liegt.

Bei längerdauernder Anwendung kann es wegen des Ausfalls der dopaminergen Hemmung der Prolaktinsekretion zur Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Serum kommen. Galaktorrhoe und Störungen des Menstruationszyklus bei Frauen und Gynäkomastie bei Männern sind beschrieben; sie bilden sich nach Absetzen der Medikation zurück.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung erfolgte eine rasche initiale Verteilung von Metoclopramid.

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

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

In einer Pharmakokinetikstudie zur Hochdosistherapie mit Paspertin® 50 mg/10 ml wurden folgende Dosierungsregime untersucht:

Dosierungsschema A	Dosierungsschema B
Aufsättigungsinfusion mit 2 mg/kg KG über 2 h	Aufsättigungsinfusion mit 1 mg/kg KG über 2 Stunden
Anschließend Erhaltungsinfusion mit 0,5 mg/kg KG/h über 24 Stunden	Anschließend Erhaltungsinfusion mit 0,25 mg/kg KG/h über 24 Stunden
Fallzahl n = 7	Fallzahl n = 6

Im geprüften Dosisbereich ergab sich ein dosislineares Verhalten ohne Anzeichen von Kumulation. Folgende Daten wurden dabei ermittelt:

Siehe Tabelle auf Seite 3

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität wurde an verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Hund) geprüft. Das Vergiftungsbild entspricht den unter dem Punkt „4.9 Überdosierung“ aufgeführten Symptomen.

b) Chronische Toxizität

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

Abbott Arzneimittel Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen

Kinetikparameter	Dosierungsschema A	Dosierungsschema B
Maximale Plasmakonzentration C _{max} [ng/ml] (Mittelwert)	983 (± 359)	491 (± 101)
T _{max} [h]	18 (2–26)	18 (2–26)
AUC (0–26) [h ng/ml]	18648 (± 7059)	9225 (± 1218)
Clearance [1/h × kg KG]	0,67 (0,33–1,04)	0,70 (0,54–0,82)
Verteilungsvolumen [1/kg KG]	4,44 (1,94–6,54)	4,25 (3,24–5,90)
Eliminationshalbwertszeit [h]	4,72 (2,95–5,45)	4,42 (3,71–5,06)

T_{max} = Zeitpunkt der maximalen Konzentration (Zeit nach Infusionsbeginn); h = Stunde
AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

höhung von SGOT, SGPT und Gesamtbilirubin.

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

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

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Einer ausführlichen Mutagenitätsprüfung wurde Metoclopramid nicht unterzogen.

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

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

d) Reproduktionstoxizität

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

Dosierungen, die zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels führten, haben bei Ratten reversible Spermatogenesestörungen verursacht.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen dürfen nicht mit alkalischen Infusionslösungen vermischt werden. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, sollte dieses Arz-

neimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die Infusionslösung sollte jeweils vor Gebrauch frisch angesetzt werden. Nur klare, nach Zugabe von Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen unverfärbte Infusionslösungen verwenden.

Anwendungsfertige Infusionslösungen mit Paspertin® 50 mg/10 ml Ampullen sind während der üblichen Infusionsdauer stabil (mindestens 24 Stunden).

Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Die aus der Verpackung entnommenen Ampullen nicht direkter Sonnenbestrahlung aussetzen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt „6.3 Dauer der Haltbarkeit“.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit:
5 Ampullen mit je 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klinikpackung mit:
50 (10 × 5) Ampullen mit je 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Unverkäufliches Muster mit:
5 Ampullen mit je 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Abbott Arzneimittel GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
Tel.-Nr.: 0511/6750-2400
Fax-Nr.: 0511/6750-3120
E-Mail: abbott.arzneimittel@abbott.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6577.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01/10/1985 / 10/04/2006

10. STAND DER INFORMATION

07/2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin