



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. Dezember 2013
EMA/13239/2014 Corr. 1

Die Europäische Arzneimittel-Agentur empfiehlt Änderungen für die Anwendung von Metoclopramid

Die Änderungen sollen vor allem das Risiko neurologischer Nebenwirkungen senken

Am 24. Oktober bestätigte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur die zuvor empfohlenen Änderungen für die Anwendung Metoclopramid-haltiger Arzneimittel in der Europäischen Union (EU), einschließlich der Beschränkung der Dosis und der Anwendungsdauer dieser Arzneimittel, zur Minimierung der bekannten Risiken potenziell schwerer neurologischer (Gehirn und Nerven betreffender) Nebenwirkungen. Dies folgte einer erneuten Überprüfung auf Antrag eines Zulassungsinhabers des vom Ausschuss am 26. Juli 2013 ursprünglich erstellten Gutachtens.

Metoclopramid-haltige Arzneimittel wurden in den einzelnen Mitgliedstaaten der EU separat mit unterschiedlichen Anwendungsgebieten zugelassen, wie etwa Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Ursache (zum Beispiel nach Chemotherapie oder Strahlentherapie zur Behandlung von Krebs, nach einer Operation oder im Zusammenhang mit Migräne) und gastrointestinale Motilitätsstörungen (Erkrankungen, bei denen die normale Nahrungspassage durch den Darm verzögert ist).

Die ursprüngliche Überprüfung von Metoclopramid wurde auf Antrag der französischen Arzneimittelzulassungsbehörde (ANSM) nach kontinuierlichen Sicherheitsbedenken in Bezug auf Nebenwirkungen sowie Bedenken in Bezug auf die Wirksamkeit durchgeführt. Die ANSM bat den CHMP, den Nutzen und die Risiken dieser Arzneimittel in allen Altersgruppen zu überprüfen und einheitliche Anwendungsgebiete in der EU zu empfehlen. Die Überprüfung bestätigte die bekannten Risiken der neurologischen Effekte, wie etwa kurzfristige extrapyramidale Störungen, eine Reihe unwillkürlicher Bewegungsstörungen, zu denen Muskelspasmen (oft den Kopf und den Hals betreffend) sowie Spätdyskinesien (unkontrollierbare Bewegungen, wie etwa Grimassieren und Zucken) zählen können. Das Risiko akuter (kurzfristiger) neurologischer Nebenwirkungen ist bei Kindern höher, obwohl Spätdyskinesien bei älteren Menschen häufiger berichtet werden. Das Risiko ist bei hohen Dosen oder bei Langzeitbehandlung erhöht. Die Evidenz wies darauf hin, dass diese Risiken gegenüber dem Nutzen von Metoclopramid bei Erkrankungen, die eine Langzeitbehandlung erfordern, überwiegen. Es gab auch sehr seltene Fälle von schweren Nebenwirkungen des Herzens oder des Kreislaufs, besonders nach Injektionen.



Während der erneuten Überprüfung bestätigte der Ausschuss seine Empfehlung, dass Metoclopramid nur für die kurzfristige Anwendung (bis zu 5 Tage) zugelassen werden sollte, nicht bei Kindern im Alter unter 1 Jahr angewendet werden sollte und bei Kindern im Alter ab 1 Jahr nur als zweite Therapiewahl (nachdem andere Behandlungen in Erwägung gezogen oder versucht wurden) zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen nach einer Chemotherapie sowie zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen angewendet werden sollte. Bei Erwachsenen empfahl der Ausschuss die Anwendung zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, wie etwa im Zusammenhang mit einer Chemotherapie, einer Strahlentherapie oder einer Operation sowie bei der Behandlung von Migräne. Darüber hinaus sollte die empfohlene Höchstdosis bei Erwachsenen und Kindern beschränkt und Formulierungen höherer Stärken, einschließlich oraler Lösungen in Stärken von über 1 mg/ml, vom Markt genommen werden. Solche oralen Lösungen wurden mit Überdosierungen bei Kindern in Zusammenhang gebracht.

Auf Antrag eines Herstellers oraler Lösungen höherer Stärke überprüfte der Ausschuss die Evidenz, auf der seine Auffassung beruhte, dass orale Lösungen mit einer Stärke von über 1 mg/ml nicht mehr erhältlich sein sollten, sowie die vom Unternehmen vorgelegten Argumente und Vorschläge zur Risikominimierung, im Speziellen eine Beschränkung für die Anwendung der Lösung mit höheren Stärken bei Kindern. Allerdings kam der CHMP zu dem Schluss, dass – obwohl die flüssigen Dosierungsformen einen gewissen Nutzen aufweisen, wie etwa die einfachere Anpassung der Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion – es ausreicht, die 1-mg/ml-Lösung in Situationen, in denen eine flüssige Dosierungsform geeignet ist, anzuwenden. Der Ausschuss war nicht davon überzeugt, dass die vorgeschlagenen Einschränkungen ausreichen würden, um das Risiko von Fehlern und Überdosierungen bei Kindern zu senken. Obwohl behauptet worden war, dass die genaue Verabreichung von Erwachsenen Dosen bei der 1-mg/ml-Lösung aufgrund der großen Anzahl der erforderlichen Tropfen schwierig sein würde, sollte dies kein Problem mehr sein, wenn der Empfehlung des Ausschusses gefolgt wird, dass flüssige Dosierungsformen mithilfe eines Messgerätes, wie etwa mit einer graduierten oralen Spritze, verabreicht werden.

Detaillierte Empfehlungen für Patienten und medizinisches Fachpersonal sind im Folgenden aufgeführt.

Die Empfehlung des CHMP wurde danach an die Europäische Kommission geleitet, die sie am 20. Dezember 2013 mit einer endgültigen EU-weiten rechtlich bindenden Entscheidung verabschiedete.

Informationen für Patienten

- Metoclopramid wird zur Vorbeugung oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen angewendet, einschließlich Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs oder Bestrahlung, Operationen oder einem Migräneanfall. Es wird injiziert, eingenommen oder als Zäpfchen verabreicht.
- Es ist bekannt, dass Metoclopramid manchmal kurzfristige Nebenwirkungen auf das Nervensystem auslöst, die zu unbeabsichtigten Bewegungen, wie Zuckungen und nervösen Tics, führen, und dass diese bei Kindern und Jugendlichen und bei hohen Dosen häufiger sind. Andere Nebenwirkungen auf das Nervensystem können auftreten, wenn Metoclopramid über längere Zeiträume angewendet wird, und können bei älteren Menschen häufiger vorkommen.
- Die empfohlene Anwendung bei Kindern wird daher nun auf die Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen beschränkt, die in den Tagen nach der Behandlung mit Arzneimitteln gegen Krebs auftritt, oder zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen und nur, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht angewendet werden können.
- Metoclopramid sollte nicht mehr bei Kindern im Alter unter 1 Jahr angewendet werden.

- Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern sollte Metoclopramid nur maximal 5 Tage lang angewendet werden.
- Die empfohlene Höchstdosis des Arzneimittels wurde bei Erwachsenen auf insgesamt 30 mg pro Tag gesenkt. Einige hochdosierte Arzneimittel werden vom Markt genommen, da sie nicht mehr benötigt werden.
- Bei anderen länger andauernden Erkrankungen überwiegt der Nutzen dieses Arzneimittels nicht mehr gegenüber den Risiken der Nebenwirkungen. Daher sollte es aufgrund der verlangsamten Entleerung des Magens nicht mehr angewendet werden, um Erkrankungen wie Verdauungsstörungen, Sodbrennen und Saurereflux oder chronische (langfristige) Erkrankungen zu behandeln.
- Wenn Sie Metoclopramid einnehmen (vor allem bei langfristigen Erkrankungen), muss Ihr Arzt Ihre Behandlung beim nächsten geplanten Termin überprüfen und in einigen Fällen kann eine andere Behandlung empfohlen werden. Patienten, die Fragen haben, sollten diese mit ihrem Arzt oder Apotheker besprechen.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Um die Risiken von neurologischen und anderen Nebenwirkungen zu minimieren, ist Metoclopramid von nun an nur für die kurzfristige Anwendung (bis zu 5 Tage) zugelassen. Es sollte nicht mehr bei chronischen Erkrankungen, wie etwa Gastroparese, Dyspepsie und gastroösophagealer Refluxkrankheit, und auch nicht mehr als Zusatzbehandlung bei Operationen und radiologischen Verfahren angewendet werden.
- Bei Erwachsenen ist Metoclopramid weiterhin für Folgendes indiziert: zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV), von Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie induziert werden, und von verzögerter (aber nicht akuter) Übelkeit und verzögertem (aber nicht akutem) Erbrechen, die durch Chemotherapie induziert werden, sowie zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich Übelkeit und Erbrechen, die mit akuter Migräne verbunden sind (bei Migräne kann es auch zur Verbesserung der Resorption von oralen Analgetika angewendet werden).
- Bei Kindern ist Metoclopramid nur als Zweitlinienoption für die Prävention von verzögerter Übelkeit und verzögertem Erbrechen, die durch Chemotherapie induziert werden, und zur Behandlung von diagnostiziertem PONV zugelassen. Die Anwendung ist bei Kindern im Alter unter 1 Jahr kontraindiziert.
- Bei Erwachsenen und Kindern beträgt die Höchstdosis innerhalb von 24 Stunden 0,5 mg pro kg Körpergewicht; bei Erwachsenen beträgt die übliche Dosis der konventionellen Formulierungen (alle Arten der Anwendung) 10 mg bis zu dreimal täglich. Bei Kindern beträgt die empfohlene Dosis 0,1 bis 0,15 mg pro kg Körpergewicht bis zu dreimal täglich. Eine Dosierungstabelle für die Anwendung bei Kindern wird in die Produktinformationen aufgenommen.
- Insbesondere orale flüssige Formulierungen wurden bei Kindern mit Überdosierungen in Zusammenhang gebracht. Orale Lösungen, die mehr als 1 mg/ml enthalten, werden vom Markt genommen und orale Dosen der restlichen Formulierungen sollten mit einer entsprechend gestalteten graduerten oralen Spritze verabreicht werden, um Genauigkeit sicherzustellen.
- Intravenöse Formulierungen mit Konzentrationen über 5 mg/ml und Zäpfchen mit 20 mg werden ebenfalls zurückgenommen.

- Intravenöse Dosen sollten als langsame Bolusgabe über mindestens 3 Minuten verabreicht werden, um das Risiko von Nebenwirkungen zu senken.
- Angesichts sehr seltener Fälle von schweren Herz-Kreislauf-Reaktionen im Zusammenhang mit Metoclopramid, insbesondere bei intravenöser Art der Anwendung, sollte bei Populationen mit wahrscheinlich erhöhtem Risiko besondere Vorsicht geboten sein, einschließlich älterer Menschen, Patienten mit Erregungsleitungsstörungen des Herzens, unkorrigierten Elektrolytstörungen oder Bradykardie und jenen Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern.
- Bei Patienten, die gegenwärtig regelmäßig Metoclopramid einnehmen, sollte die Behandlung bei einem (nicht dringenden) Routinetermin überprüft werden.

Die Empfehlungen der Agentur beruhen auf einer Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses Metoclopramid-haltiger Arzneimittel in allen Anwendungsgebieten und Bevölkerungsgruppen. Sie beinhalteten veröffentlichte Studien und Meta-Analysen zur Wirksamkeit von Metoclopramid sowie Analysen der Berichte über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen.

- Die Daten zur Anwendung von Metoclopramid bei akuter Übelkeit und akutem Erbrechen, die durch Chemotherapie induziert werden (CINV), waren begrenzt und wiesen darauf hin, dass Metoclopramid gegenüber 5-HT₃-Antagonisten unterlegen ist und hohe Dosen erfordert, die mit einem stark erhöhten Risiko für Nebenwirkungen verbunden sind. Es gab übereinstimmendere Hinweise auf die Vergleichbarkeit mit 5-HT₃-Antagonisten für die Anwendung bei verzögertem CINV. Es besteht auch manche Evidenz für Hinweise auf eine Rolle bei Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie induziert werden, obwohl es hier wieder weniger wirksam als die 5-HT₃-Antagonisten zu sein schien. Die Evidenz für intravenöses Metoclopramid bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen weist darauf hin, dass es so wirksam wie andere zugelassene Behandlungen ist.
- Die Evidenz ergab ferner Hinweise auf eine Wirksamkeit bei Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit akuter Migräne, aber es schien darauf hinzudeuten, dass Dosen über 10 mg nicht zu erhöhter Wirksamkeit führen. Die Wirkungen von Metoclopramid auf die Darmtätigkeit können von Nutzen sein, wenn es oral zusammen mit Analgetika in dieser Akutsituation gegeben wird.
- Es gab keine Evidenz für einen konsistenten Nutzen bei Gastroparese, gastroösophagealer Refluxkrankheit und Dyspepsie, wobei es sich bei diesen um chronische Erkrankungen handelt, die eine verlängerte Behandlung erfordern, die Patienten einem Risiko chronischer neurologischer Nebenwirkungen aussetzen würde. Evidenz zur Unterstützung einer Rolle als Zusatzbehandlung bei Operationen und radiologischen Verfahren fehlte ebenfalls.
- Extrapyramidale Störungen bildeten fast die Hälfte aller spontan berichteten Nebenwirkungen in einer Herstellerdatenbank (1 749 von 4 005 Fällen, bis Dezember 2011). Die Melderate für diese Erkrankungen wurde bei Kindern als 6-mal höher als bei Erwachsenen berechnet, obwohl es nicht möglich war, die Anwendungsmuster in den verschiedenen Altersgruppen angemessen zu erfassen. Extrapyramidale Störungen traten mit höherer Wahrscheinlichkeit nach mehreren Dosen auf, wenngleich in der Regel zu Beginn der Behandlung, und waren bei langsameren Infusionsraten bei intravenöser Gabe von Metoclopramid weniger wahrscheinlich. Ältere Patienten schienen einem höheren Risiko potenziell irreversibler Spätdyskinesien nach Langzeitbehandlung zu unterliegen. Es lag auch eine signifikante Anzahl von Berichten über Überdosierungen bei Kindern vor, insbesondere im Zusammenhang mit oralen flüssigen Formulierungen.

- Berichte über Herz-Kreislauf-Reaktionen im Zusammenhang mit Metoclopramid schienen sehr selten und vor allem mit intravenösen Formulierungen assoziiert zu sein, die an Patienten mit zugrunde liegenden Risiken für Herzerkrankungen verabreicht wurden; hierzu zählten Hypotonie, Schock, Synkope, Bradykardie oder atrioventrikulärer Block und Herzstillstand.

Angeichts des bekannten Risikos neurologischer und anderer Nebenwirkungen, vor allem bei Kindern und Jugendlichen, zog der Ausschuss den Schluss, dass die Anwendungsgebiete für Metoclopramid auf diejenigen mit kurzfristiger Anwendung mit täglichen Höchstdosen von 0,5 mg pro kg Körpergewicht und diejenigen mit hinreichender Evidenz für die Wirksamkeit beschränkt werden sollten. Die Produktinformationen wurden entsprechend geändert und verschreibenden Ärzten eine Mitteilung auf nationaler Ebene zugesandt.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Metoclopramid ist ein Arzneimittel, das als Antiemetikum (ein Arzneimittel zur Linderung von Übelkeit und Erbrechen) wirkt. Es wirkt auf den Teil des Gehirns, der das Gefühl von Krankheit auslöst. Es stimuliert zudem die Bewegungen des Magens und des oberen Teils des Darms und beschleunigt die Passage durch den Darm. Es ist für eine Vielzahl von Anwendungsgebieten zugelassen, die sich jedoch zwischen den einzelnen EU-Mitgliedstaaten unterscheiden, und in verschiedenen Formulierungen erhältlich, einschließlich als Injektion (zur Verabreichung in eine Vene oder einen Muskel), als Tabletten und als Lösungen zum Einnehmen sowie als Zäpfchen. Metoclopramid-haltige Arzneimittel wurden im Zuge nationaler Verfahren in allen EU-Mitgliedstaaten zugelassen und sind seit vielen Jahren unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung Metoclopramid-haltiger Arzneimittel wurde im Dezember 2011 nach Aufforderung durch Frankreich gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Dies folgte einer Überprüfung von Metoclopramid-haltigen Arzneimitteln bei Kindern durch die EU-Mitgliedstaaten gemäß Artikel 45 der Verordnung 1901/2006 über Kinderarzneimittel, bei der im Jahr 2010 das Risiko neurologischer Nebenwirkungen festgestellt und eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen wurde. Im Jahr 2011 wurde von der französischen Arzneimittelzulassungsbehörde eine Überprüfung bei Kindern auf nationaler Ebene durchgeführt, bei der hervorgehoben wurde, dass trotz Implementierung verschiedener Maßnahmen zur Risikominimierung im Laufe der Jahre weiterhin Nebenwirkungen gemeldet worden waren. Die französische Arzneimittelzulassungsbehörde bat den CHMP daher um Durchführung einer Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in allen Bevölkerungsgruppen, vor allem aber bei Kindern und älteren Menschen. Nach dieser Beurteilung und der Erstellung des ursprünglichen Gutachtens des CHMP machte eines der Unternehmen, die Metoclopramid-haltige Arzneimittel herstellen, von seinem Recht auf Anforderung einer erneuten Überprüfung des Gutachtens Gebrauch, die daraufhin ordnungsgemäß durchgeführt wurde.

Nach der erneuten Überprüfung wurde die endgültige Empfehlung des CHMP an die Europäische Kommission geleitet, die sie am 20. Dezember 2013 mit einer EU-weiten rechtlich bindenden Entscheidung verabschiedete.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecher

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel. +44 (0) 20 7418 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu