

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metoclopramide S.A.L.F. 10 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo: Metoclopramide cloridrato monoidrato 10,5 mg (equivalente a 10 mg di sostanza anidra).

Eccipienti: sodio metabisolfito

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Popolazione adulta

Metoclopramide S.A.L.F. è indicato negli adulti per:

- Prevenzione di nausea e vomito postoperatori (Post Operative Nausea and Vomiting, PONV)
- Trattamento sintomatico di nausea e vomito, inclusi nausea e vomito indotti da emicrania acuta
- Prevenzione di nausea e vomito indotti da radioterapia (Radiotherapy Induced Nausea and Vomiting, RINV)

Popolazione pediatrica

Metoclopramide S.A.L.F. è indicato nei bambini di età compresa tra 1 e 18 anni per:

- Prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV) come opzione di seconda linea
- Trattamento di nausea e vomito postoperatori (PONV) come opzione di seconda linea

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La soluzione può essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare.

Le dosi endovenose devono essere somministrate per bolo lento (almeno 3 minuti).

Tutte le indicazioni (pazienti adulti)

Per la prevenzione di nausea e vomito postoperatori (PONV) si raccomanda una dose singola di 10 mg. Per il trattamento sintomatico di nausea e vomito, inclusi nausea e vomito indotti da emicrania acuta e per la prevenzione

di nausea e vomito indotti da radioterapia (RINV): la dose singola raccomandata è di 10 mg, ripetibile per un massimo di 3 volte al giorno

La dose massima raccomandata è di 30 mg o 0,5 mg/kg di peso corporeo.

La durata del trattamento iniettabile deve essere la più breve possibile per poi passare alla somministrazione per via orale o rettale il prima possibile.

Tutte le indicazioni (Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 18 anni)

La dose raccomandata è da 0,1 a 0,15 mg/kg di peso corporeo, ripetibile fino a tre volte al giorno per via endovenosa. La dose massima in 24 ore è di 0,5 mg/kg di peso corporeo.

Tabella di dosaggio

Età	Peso corporeo	Dose	Frequenza
1-3 anni	10-14 kg	1 mg	Fino a 3 volte al giorno
3-5 anni	15-19 kg	2 mg	Fino a 3 volte al giorno
5-9 anni	20-29 kg	2,5 mg	Fino a 3 volte al giorno
9-18 anni	30-60 kg	5 mg	Fino a 3 volte al giorno
15-18 anni	Oltre 60 kg	10 mg	Fino a 3 volte al giorno

La durata massima del trattamento è di 48 ore per il trattamento di nausea e vomito determinati come postoperatori (PONV)

La durata massima del trattamento è di 5 giorni per la prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia (CINV)

Modo di somministrazione:

Deve essere rispettato un intervallo minimo di 6 ore fra due somministrazioni, anche in caso di vomito o rigetto della dose (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani, occorre considerare una riduzione della dose in base alla funzionalità renale e epatica e alla suscettibilità generale.

Insufficienza renale:

In pazienti con malattia renale in fase finale (Clearance della creatinina \leq 15 ml/min), la dose giornaliera deve essere ridotta del 75%.

In pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (Clearance della creatinina 15-60 ml/min), la dose giornaliera deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica:

In pazienti con grave insufficienza epatica, la dose deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La metoclopramide è controindicata in bambini di età inferiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Emorragia gastrointestinale, ostruzione meccanica o perforazione gastrointestinale per le quali la stimolazione della

motilità gastrointestinale costituisca un rischio

- Feocromocitoma confermato o presunto, a causa del rischio di episodi di grave ipertensione
- Storia di discinesia tardiva indotta da neurolettici o metoclopramide
- Epilessia (aumento della frequenza e dell'intensità delle crisi)
- Morbo di Parkinson
- Associazione con levodopa o agonisti dopaminergici (vedere paragrafo 4.5)
- Storia nota di metemoglobinemia con metoclopramide o di deficit di NADH citocromo b5 riduttasi
- Uso nei bambini al di sotto di 1 anno di età a causa dell'aumentato rischio di disturbi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.4)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disturbi neurologici

Si possono verificare disturbi extrapiramidali, in particolare nei bambini e nei giovani adulti e/o con l'uso di dosi elevate.

Queste reazioni si verificano in genere all'inizio del trattamento e possono verificarsi dopo una singola somministrazione.

La metoclopramide deve essere immediatamente sospesa in caso di sintomi extrapiramidali. Questi effetti sono generalmente del tutto reversibili dopo l'interruzione del trattamento ma possono richiedere un trattamento sintomatico (benzodiazepine nei bambini e/o farmaci anticolinergici e antiparkinsoniani negli adulti).

Deve essere rispettato l'intervallo di tempo di almeno 6 ore fra due somministrazioni, come specificato nel paragrafo 4.2, anche in caso di vomito e rigetto della dose, al fine di evitare casi di sovradosaggio.

Il trattamento prolungato con metoclopramide può causare discinesia tardiva, potenzialmente irreversibile, in particolare negli anziani. La durata del trattamento non dovrebbe superare i 3 mesi a causa del rischio di discinesia tardiva (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento deve essere interrotto se compaiono sintomi di discinesia tardiva.

E' stata segnalata la sindrome neurolettica maligna con metoclopramide in associazione ai neurolettici come anche in monoterapia con metoclopramide (vedere paragrafo 4.8). In caso di sintomi di sindrome neurolettica maligna, la metoclopramide deve essere interrotta immediatamente e deve essere istituito il trattamento adeguato.

Occorre particolare cautela in pazienti con patologie neurologiche concomitanti e in pazienti trattati con altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.3)

I sintomi del morbo di Parkinson possono essere esacerbati dalla metoclopramide.

Metemoglobinemia

È stata riportata metemoglobinemia possibilmente correlata al deficit di NADH citocromo b5 riduttasi. In tali casi, la metoclopramide deve essere interrotta immediatamente e permanentemente e devono essere adottate appropriate misure (come il trattamento con blu di metilene).

Patologie cardiache

Sono stati riferiti gravi effetti cardiovascolari indesiderati, inclusi casi di collasso circolatorio, grave bradicardia, arresto cardiaco e prolungamento dell'intervallo QT a seguito di somministrazione di metoclopramide iniettabile, in particolare per via endovenosa (vedere paragrafo 4.8).

Si deve prestare particolare cautela nella somministrazione di metoclopramide, in particolare per via endovenosa agli anziani, a pazienti con disturbi della conduzione cardiaca (compreso il prolungamento dell'intervallo QT), a pazienti con squilibrio elettrolitico non corretto, bradicardia e a pazienti che assumono altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT.

Le dosi endovenose devono essere somministrate in bolo lento (almeno della durata di 3 minuti) al fine di ridurre il rischio di effetti avversi (p. es., ipotensione, acatisia).

Insufficienza renale e epatica

Nei pazienti con insufficienza renale o con grave insufficienza epatica, si raccomanda una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Informazioni importanti su eccipienti di Metoclopramide S.A.L.F.: il medicinale contiene sodio metabisolfito che raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

1 fiala di Metoclopramide S.A.L.F. 10 mg/2 ml contiene sodio cloruro quale isotonicizzante, il contenuto totale di sodio è inferiore a 1 mmol (23 mg), cioè è praticamente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate

Levodopa o agonisti dopaminergici e metoclopramide si antagonizzano vicendevolmente (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni da evitare

L'alcol potenzia l'effetto sedativo della metoclopramide.

Associazioni da tenere in considerazione

A causa dell'effetto procinetico della metoclopramide, l'assorbimento di alcuni farmaci può risultare alterato.

Anticolinergici derivati della morfina

Gli anticolinergici e i derivati della morfina potrebbero entrambi aver effetto antagonista verso la metoclopramide sulla motilità del tratto digerente.

Farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale (derivati della morfina, ansiolitici, antistaminici H1 sedativi, antidepressivi sedativi, barbiturici, clonidina e farmaci correlati)

Gli effetti sedativi dei farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale e della metoclopramide risultano potenziati.

Neurolettici

La metoclopramide potrebbe avere un effetto additivo con altri neurolettici nel caso di disordini extrapiramidali.

Farmaci serotoninergici

L'utilizzo di metoclopramide con farmaci serotoninergici come gli SSRI può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica.

Digossina

La metoclopramide potrebbe ridurre la biodisponibilità della digossina. È necessario un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di digossina.

Ciclosporina

La metoclopramide aumenta la biodisponibilità della ciclosporina (C_{max} del 46% ed esposizione del 22%). È necessario un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina. Le conseguenze cliniche sono incerte.

Mivacurio e sussametonio

L'iniezione di metoclopramide può prolungare la durata del blocco neuromuscolare (tramite inibizione delle colinesterasi plasmatiche).

Forti inibitori del CYP2D6

I livelli di esposizione della metoclopramide aumentano, quando somministrata in concomitanza a forti inibitori del CYP2D6 come fluoxetina e paroxetina. Benché la significatività clinica sia incerta, i pazienti dovrebbero essere monitorati per reazioni avverse.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Una vasta quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1.000 esiti di esposizione) indica assenza di tossicità mal formativa e fetotossicità. Se clinicamente necessario, la metoclopramide può essere utilizzata durante la gravidanza. A causa delle proprietà farmacologiche (come per altri neurolettici), in caso di somministrazione di metoclopramide alla fine della gravidanza, non si può escludere la sindrome extrapiramidale nel neonato. La metoclopramide dovrebbe essere evitata alla fine della gravidanza. Se si utilizza la metoclopramide, si deve istituire un monitoraggio neonatale.

Allattamento

La metoclopramide è escreta nel latte materno a bassi livelli. Non si possono escludere reazioni avverse nel bambino allattato al seno. Pertanto la metoclopramide non è raccomandata durante l'allattamento al seno. Si deve prendere in considerazione l'interruzione della metoclopramide nelle donne che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La metoclopramide può causare sonnolenza, capogiri, discinesia e distonie che possono alterare la visione e interferire anche con la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi. Le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Non nota		Metemoglobinemia, che può essere correlata al deficit di NADH citocromo b5 reductasi, in particolare nei neonati (vedere paragrafo 4.4) Sulfemoglobinemia, principalmente con la somministrazione concomitante di elevate dosi di prodotti medicinali che rilasciano zolfo
Patologie cardiache		
Non comune		Bradycardia, in particolare con la formulazione endovenosa
Non nota		Arresto cardiaco, che si verifica poco dopo l'uso iniettabile, e che può essere conseguente a bradicardia (vedere paragrafo 4.4); blocco atrioventricolare, arresto sinusale in particolare con la formulazione endovenosa; prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma; torsade de pointes;
Patologie endocrine*		
Non comune		Amenorrea, iperprolattinemia
Raro		Galattorrea
Non nota		Ginecomastia
Patologie gastrointestinali		
Comune		Diarrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Comune		Astenia
Disturbi del sistema immunitario		
Non comune		Ipersensibilità
Non nota		Reazione anafilattica (incluso shock anafilattico in particolare con la formulazione endovenosa)
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune		Sonnolenza
Comune		Disturbi extrapiramidali (in particolare in bambini e giovani adulti e/o quando si superano le dosi raccomandate, anche in seguito alla somministrazione di una singola dose del farmaco) (vedere paragrafo 4.4), parkinsonismo, acatisia
Non comune		Distonia, discinesia, riduzione del livello di coscienza
Raro		Convulsioni in particolare in pazienti epilettici
Non nota		Discinesia tardiva che può essere persistente, durante o dopo trattamento prolungato, in particolare nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4), sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici	
Comune	Depressione
Non comune	Allucinazioni
Raro	Stato confusionale
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione, in particolare con la formulazione endovenosa
Non nota	Shock, sincope dopo la somministrazione per via iniettabile, ipertensione acuta nei pazienti con feocromocitoma (vedere paragrafo 4.3)

*Le patologie endocrine durante il trattamento prolungato in relazione all'iperprolattinemia (amenorrea, galattorrea, ginecomastia).

Le seguenti reazioni, talvolta associate, si manifestano più frequentemente quando vengono somministrate dosi elevate:

- Sintomi extrapiramidali: distonia acuta e discinesia, sindrome parkinsoniana, acatisia, anche dopo la somministrazione di una singola dose del farmaco, in particolare nei bambini e nei giovani adulti (vedere paragrafo 4.4).
- Sonnolenza, riduzione del livello di coscienza, confusione, allucinazioni.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Possono verificarsi sintomi extrapiramidali, sonnolenza, ridotto livello di coscienza, confusione, allucinazioni e arresto cardiorespiratorio.

Gestione

In caso di sintomi extrapiramidali correlati o non a sovradosaggio, il trattamento è solamente sintomatico (benzodiazepine nei bambini e/o farmaci antiparkinsoniani anticolinergici negli adulti).

Un trattamento sintomatico e un continuo monitoraggio delle funzionalità cardiovascolare e respiratoria deve essere praticato in base allo stato clinico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per i disturbi funzionali gastrointestinali, procinetici – Codice ATC: A03FA01

La metoclopramide stimola e coordina la motilità del tratto superiore dell'apparato gastroenterico, senza modificare la secrezione gastrica, pancreatica e biliare.

Il suo meccanismo d'azione è complesso, essendo il farmaco antagonista competitivo dei recettori D1 e D2 (dopamina) e dei recettori 5-HT₃ (serotonina), nonché agonista aspecifico dei recettori 5-HT₄ coinvolti nella stimolazione dei neuroni colinergici enterici. Ha quindi attività procinetica intestinale, indipendente dall'innervazione vagale ma abolita da atropina e altri antagonisti muscarinici.

Essa determina un aumento del tono e dell'ampiezza delle contrazioni gastroduodenali e, in misura progressivamente ridotta in senso distale, un incremento coordinato dei movimenti propulsivi del digiuno, dell'ileo e del colon, con una progressione periferica del contenuto endoluminale.

Aumenta il tono della muscolatura del terzo medio e inferiore dell'esofago e quindi la pressione a livello dello sfintere, rilasciando nel contempo piloro e bulbo duodenale. Queste azioni si traducono in

un accelerato svuotamento gastrico e in una diminuzione del reflusso dal duodeno nello stomaco e nell'esofago.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La metoclopramide è ben assorbita raggiungendo, dopo somministrazione singola di 10 mg, livelli plasmatici di 54 ng/ml dopo circa 1 ora, senza significativa variabilità fra le diverse formulazioni farmaceutiche orali. La sua biodisponibilità varia individualmente fra il 35 e il 100%. La via intramuscolare determina picchi di concentrazione, rilevati a circa 3 ore, notevolmente più elevati.

Distribuzione

Il farmaco è un composto basico liposolubile ed ha ampio volume di distribuzione (compreso tra 2,2 e 3,4 L/Kg/h) e rapida ripartizione nei tessuti, con emivita di distribuzione compresa tra 5 e 21 minuti per la formulazione i.v. (tra 0,35 - 0,63 h per quella orale). L'affinità di legame con le proteine plasmatiche è pari al 40% della quota presente in circolo.

Metabolismo

Il farmaco è metabolizzato nel fegato con semplici processi di coniugazione; lievi alterazioni della funzionalità epatica, in presenza di normale funzione renale, non sembrano predisporre a modificazioni evidenti dei parametri farmacocinetici.

Concentrazioni plasmatiche attive

Dipendono dalla natura e dalla gravità della malattia da trattare; ad es., mentre valori di 10-20 ng/ml rappresentano il limite inferiore del range terapeutico, concentrazioni superiori fino a oltre 1000 ng/ml possono essere necessarie per contrastare il vomito da cisplatino.

Eliminazione

È dose-dipendente, variando fra 3 e 5 ore dopo somministrazione singola orale di 10 e 20 mg; la clearance è di 0,4 - 0,7 L/kg/h. Circa l'86 % della dose orale viene eliminata con le urine, parte in forma libera e parte in forma di metaboliti inattivi, i principali dei quali sono N-solfato ed N-glicuronato. Il resto è eliminato con la bile ed altri emuntori (la metoclopramide è escreta anche con il latte). La clearance della metoclopramide è notevolmente ridotta nei pazienti con insufficienza renale (0,2 L/kg/h).

Insufficienza renale

La clearance di metoclopramide è ridotta fino al 70% in meno nei pazienti con grave insufficienza renale, mentre l'emivita di eliminazione plasmatica è aumentata (circa 10 ore per una clearance di creatinina di 10-50 ml/minuto e 15 ore per una clearance della creatinina di <10 ml/minuto).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con cirrosi epatica si è riscontrato accumulo della metoclopramide, associato a riduzione del 50% della clearance plasmatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati sull'animale sperimentale non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio metabisolfito; Sodio cloruro; Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non sono stati evidenziati casi di incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro di tipo I. Astuccio da 5 fiale da 10 mg/2 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La somministrazione del medicinale deve avvenire alle dosi e con le modalità indicate, preferibilmente prima dei pasti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.A.L.F. SpA Laboratorio Farmacologico – Via Marconi, 2 – 24069 Cenate Sotto (BG)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Metoclopramide S.A.L.F. 10 mg/2 ml soluzione iniettabile – 5 fiale 2 ml AIC 042091013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO