

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metoclopramid Terapia 5 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2 ml soluție injectabilă conțin clorhidrat de metoclopramidă anhidru 10 mg sub formă de clorhidrat de metoclopramidă monohidrat 10,536 mg.

Fiecare mililitru conține 5 mg clorhidrat de metoclopramidă anhidru.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare 2 ml soluție injectabilă conțin metabisulfid de sodiu 2 mg și clorură de sodiu 18 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Metoclopramid Terapia 5 mg/ml soluție injectabilă este indicat la adulți pentru:

- Prevenirea greței și vărsăturilor postoperatorii (PONV).
- Tratatamentul simptomatic al greței și vărsăturilor, inclusiv al greței și vărsăturilor induse de migrena acută.
- Prevenirea greței și vărsăturilor induse de radioterapie (RINV).

Copii și adolescenți

Metoclopramid Terapia 5 mg/ml soluție injectabilă este indicat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani) pentru:

- Prevenirea greței și vărsăturilor induse de întârzierea chimioterapiei (CINV), ca antiemetic de linia a doua.
- Prevenirea greței și vărsăturilor postoperatorii deja instalate (PONV), ca antiemetic de linia a doua.

4.2 Doze și mod de administrare

Soluția poate fi administrată pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Dozele intravenoase se administrează lent ca bolus (în decurs de minim 3 minute).

Toate indicațiile (pacienți adulți)

Pentru prevenirea PONV, se recomandă o doză unică de 10 mg.

Pentru tratamentul simptomatic al greței și vărsăturilor, inclusiv al greței și vărsăturilor induse de migrena acută și pentru prevenirea greței și vărsăturilor induse de radioterapie (RINV): se recomandă o doză unică de 10 mg, repetată de până la trei ori pe zi.

Doza zilnică maximă recomandată este de 30 mg sau 0,5 mg/kg greutate corporală.

Durata tratamentului injectabil trebuie să fie cât mai scurtă, iar trecerea la tratamentul oral sau rectal trebuie făcută cât mai curând posibil.

Toate indicațiile (copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani)

Doza recomandată este între 0,1 și 0,15 mg/kg greutate corporală, repetată de până la trei ori pe zi, administrată pe cale intravenoasă. Doza maximă în 24 de ore este de 0,5 mg/kg greutate corporală.

Tabel de dozare

| Vârsta | Greutate corporală | Doză | Frecvență |
|-----------|--------------------|--------|---------------------------|
| 1-3 ani | 10-14 kg | 1 mg | De până la trei ori pe zi |
| 3-5 ani | 15-19 kg | 2 mg | De până la trei ori pe zi |
| 5-9 ani | 20-29 kg | 2,5 mg | De până la trei ori pe zi |
| 9-18 ani | 30-60 kg | 5 mg | De până la trei ori pe zi |
| 15-18 ani | Peste 60 kg | 10 mg | De până la trei ori pe zi |

Durata maximă a tratamentului este de 48 de ore pentru tratamentul greței și vărsăturilor postoperatorii deja instalate (PONV).

Durata maximă a tratamentului este de 5 zile pentru prevenirea greței și vărsăturilor induse de întârzierea chimioterapiei (CINV).

Mod de administrare:

Trebuie respectat un interval minim de 6 ore între două administrări, chiar și în caz de vărsături sau respingere a dozei (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de populație

Vârstnici

La pacienții vârstnici trebuie luată în considerare o scădere a dozei, pe baza funcției renale și hepatice și pe baza fragilității generale.

Insuficiență renală:

La pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ≤ 15 ml/minut), doza zilnică trebuie redusă cu 75%.

La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei 15-60 ml/minut), doza trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică:

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, doza trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Metoclopramida este contraindicată la copiii cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

Hemoragie gastro-intestinală, obstrucție mecanică sau perforație gastro-intestinală, pentru care stimularea motilității gastro-intestinale constituie un risc.

Feocromocitom confirmat sau suspectat, datorită riscului de episoade de hipertensiune arterială severă.

Antecedente de dischinezie tardivă indusă de neuroleptice sau metoclopramidă.

Epilepsie (crește frecvența și intensitatea crizelor).

Boala Parkinson.

Asocierea cu levodopa sau agoniști dopaminergici (vezi pct. 4.5).

Antecedente cunoscute de methemoglobinemie cu metoclopramidă sau deficit de NADH citocrom b5.

Utilizarea la copiii cu vârsta sub 1 an, datorită riscului crescut de tulburări extrapiramidale (vezi pct. 4.4).

Metoclopramid nu trebuie utilizat în primele trei până la patru zile de la intervenții chirurgicale cum sunt piloroplastie sau anastomoza intestinală, deoarece contracțiile musculare puternice pot afecta în mod negativ vindecarea.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Precauții

Dacă vărsăturile persistă, pacientul trebuie reevaluat pentru a exclude posibilitatea unor afecțiuni pre-existente, de exemplu iritație cerebrală.

Tulburări neurologice

Pot să apară tulburări extrapiramidale, în special la copii și adulți tineri și/sau atunci când sunt utilizate doze mari. Aceste reacții apar, de obicei, la începutul tratamentului și pot să apară chiar și după o administrare unică. În cazul apariției simptomelor extrapiramidale, administrarea de metoclopramidă trebuie întreruptă imediat. Aceste reacții sunt, în general, complet reversibile după întreruperea tratamentului, dar pot necesita un tratament simptomatic (benzodiazepine la copii și/sau medicamente anti-parkinsoniene anticolinergice la adulți).

Intervalul de timp de cel puțin 6 ore specificat la pct. 4.2 trebuie respectat între administrările de metoclopramidă, chiar și în caz de vărsături sau respingere a dozei, pentru a se evita supradozajul.

Tratamentul pe termen lung cu metoclopramidă poate provoca dischinezie tardivă, potențial ireversibilă, în special la vârstnici. Tratamentul nu trebuie să depășească 3 luni datorită riscului de dischinezie tardivă (vezi pct. 4.8). Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar semne de dischinezie tardivă.

Sindromul neuroleptic malign a fost raportat atât la asocierea metoclopramidei cu neuroleptice, cât și la administrarea metoclopramidei în monoterapie (vezi pct. 4.8). În cazul apariției sindromului neuroleptic malign, administrarea de metoclopramidă trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Se solicită atenție sporită în cazul pacienților cu afecțiuni neurologice pre-existente și la pacienții tratați cu alte medicamente cu acțiune centrală (vezi pct. 4.3).

Simptomele bolii Parkinson pot fi, de asemenea, exacerbate de către metoclopramidă.

Methemoglobinemia

A fost raportată methemoglobinemia, care poate fi determinată de deficitul de NADH citocrom b5 reductază. În aceste cazuri, metoclopramida trebuie întreruptă imediat și definitiv și trebuie inițiate măsurile corespunzătoare (cum este tratamentul cu albastru de metil).

Tulburări cardiace

După administrarea de metoclopramidă prin injecție, în special pe cale intravenoasă, au fost raportate reacții cardiovasculare grave, inclusiv cazuri de colaps circulator, bradicardie severă, infarct miocardic și prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.8).

Se solicită atenție deosebită la administrarea metoclopramidei, în special pe cale intravenoasă la populația vârstnică, la pacienții cu tulburări de conducere cardiacă (inclusiv prelungirea intervalului QT), pacienți cu dezechilibre electrolitice necorectate, bradicardie și la pacienții care utilizează medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT.

Dozele intravenoase se administrează lent ca bolus (în decurs de minim 3 minute), în vederea reducerii riscului de reacții adverse (de exemplu, hipotensiune arterială, akatizie).

Insuficiență renală sau hepatică

La pacienții cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică severă, se recomandă o reducere a dozei (vezi pct. 4.2).

Metoclopramid poate determina creșterea valorilor serice ale prolactinei.

Trebuie să se acorde atenție utilizării metoclopramid la pacienții cu antecedente de atopie (inclusiv astm) sau porfirie.

Metoclopramid nu trebuie utilizat în perioada postoperatorie imediată (până la 3-4 zile) după piloroplastie sau anastomoză intestinală, datorită contracțiilor gastrointestinale puternice ce pot afecta în mod negativ vindecarea.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării metoclopramid intravenos la pacienți cu "sindromul sinusului bolnav" sau cu alte tulburări de conducere cardiacă.

Au existat cazuri foarte rare de anomalii ale conducerii cardiace cu administrare intravenoasă de metoclopramid. Metoclopramid trebuie utilizat cu precauție cu alte medicamente care afectează conducerea cardiacă.

Acest medicament conține metabisulfid de sodiu. Poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asociere contraindicată

Levodopa sau agoniștii dopaminergici și metoclopramida prezintă un antagonism reciproc (vezi pct. 4.3).

Asociere de evitat

Alcoolul etilic potențează efectul sedativ al metoclopramidei.

Asociere de luat în considerare

Datorită efectului prokinetic al metoclopramidei, absorbția anumitor medicamente poate fi modificată.

Anticolinergice și derivați ai morfinei

Anticolinergicele și derivații morfinei pot avea un antagonism reciproc cu metoclopramida asupra motilității tractului digestiv.

Deprimante ale sistemului nervos central (derivați ai morfinei, anxiolitice, antihistaminice H1 sedative, antidepressive sedative, barbiturice, clonidină și medicamente asociate)

Efectele sedative ale deprimantelor sistemului nervos central și metoclopramidei sunt potențate.

Neuroleptice

Metoclopramida împreună cu alte neuroleptice pot avea un efect aditiv asupra apariției tulburărilor extrapiramidale.

Medicamente serotoninergice

Utilizarea metoclopramidei împreună cu medicamente serotoninergice, cum sunt ISRS poate să crească riscul de apariție a sindromului serotoninergic.

Digoxina

Metoclopramida poate să scadă biodisponibilitatea digoxinei. Este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice.

Ciclosporina

Metoclopramida crește biodisponibilitatea ciclosporinei (C_{max} cu 46% și expunerea cu 22%). Este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice de ciclosporină. Nu se cunosc consecințele clinice.

Mivacurium și suxametoniu

Metoclopramida soluție injectabilă poate să prelungească durata blocului neuro-muscular (prin inhibarea colinesterazei plasmatice).

Inhibitori puternici ai CYP2D6

În cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, nivelurile de expunere ale metoclopramidei sunt crescute. Deși semnificația clinică este incertă, pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse.

Metoclopramid poate reduce concentrațiile plasmatice ale atovaquonei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un volum mare de informații provenite de la femeile gravide (mai mult de 1000 de expuneri) nu a indicat toxicitate malformativă sau fetotoxicitate. Metoclopramida poate fi utilizată în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic. Datorită proprietăților farmacologice (similar altor neuroleptice), în cazul administrării metoclopramidei în ultimul trimestru al sarcinii, sindromul extrapiramidal la nou-născut nu poate fi exclus. Metoclopramida trebuie evitată în ultimul trimestru al sarcinii. Dacă se utilizează metoclopramida, trebuie efectuată monitorizarea neonatală.

Alăptarea

Metoclopramida este excretată în laptele matern într-o cantitate scăzută. Reacțiile adverse la copilul alăptat nu pot fi excluse. De aceea, metoclopramida nu este recomandată în timpul alăptării. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării metoclopramidei la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Metoclopramida poate provoca somnolență, amețeală, diskinezie și distonie care pot afecta vederea și, de asemenea, pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacții adverse |
|--|--------------------------|--|
| Tulburări hematologice și limfatice | | |
| | Cu frecvență necunoscută | Methemoglobinemia, care poate fi determinată de deficitul de NADH citocrom b5 reductază, în special la nou-născuți (vezi pct. 4.4) Sulfhemoglobinemia, în special la administrarea concomitentă de doze mari de medicamente cu sulf |
| Tulburări cardiace | | |
| | Mai puțin frecvente | Bradycardie, în special cu formularea intravenoasă |
| | Cu frecvență necunoscută | Stop cardiac, care apare la scurt timp după administrarea injectabilă și care poate fi |

| | | |
|---|--------------------------|--|
| | | consecința bradicardiei (vezi pct. 4.4); Bloc atrio-ventricular, bloc sinusal, în special după administrarea intravenoasă; prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă; Torsada vârfurilor |
| Tulburări endocrine* | | |
| | Mai puțin frecvente | Amenoree, hiperprolactinemie |
| | Rare | Galactoree |
| | Cu frecvență necunoscută | Ginecomastie |
| Tulburări gastro-intestinale | | |
| | Frecvente | Diaree |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | |
| | Frecvente | Astenie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | |
| | Mai puțin frecvente | Hipersensibilitate |
| | Cu frecvență necunoscută | Reacții anafilactice (incluzând șoc anafilactic, în special după administrarea intravenoasă) |
| Tulburări ale sistemului nervos | | |
| | Foarte frecvente | Somnolență |
| | Frecvente | Tulburări extrapiramidale (în special la copii și adulți tineri și/sau atunci când doza recomandată este depășită, chiar și după o administrare unică) (vezi pct. 4.4), parkinsonism, acatizie |
| | Mai puțin frecvente | Distonie (inclusiv tulburări vizuale și crize oculogire), dischinezie, reducerea nivelului de conștiență |
| | Rare | Convulsii, în special la pacienții epileptici |
| | Cu frecvență necunoscută | Dischinezie tardivă care poate fi persistentă, în timpul tratamentului sau după tratament prelungit, în special la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4), sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4) |
| Tulburări psihice | | |
| | Frecvente | Depresie |
| | Mai puțin frecvente | Halucinații |
| | Rare | Stare confuzională |
| Tulburări vasculare | | |
| | Frecvente | Hipotensiune arterială, în special cu formularea intravenoasă |
| | Cu frecvență necunoscută | Șoc, sincopă după administrarea injectabilă, hipertensiune arterială acută la pacienții cu feocromocitom (vezi pct. 4.3) Creștere tranzitorie a tensiunii arteriale |

* Tulburări endocrine apărute în timpul tratamentului pe termen lung în legătură cu hiperprolactinemia (amenoree, galactoree, ginecomastie).

Următoarele reacții, uneori asociate, apar mai frecvent atunci când se utilizează doze mari:

- simptome extrapiramidale: distonie acută și dischinezie, sindrom parkinsonian, acatizie, chiar și după o administrare unică a medicamentului, în special la copii și adulți tineri (vezi pct. 4.4).
- somnolență, reducerea nivelului de conștiență, confuzie, halucinații.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Pot să apară tulburări extrapiramidale, somnolență, reducerea nivelului de conștiență, confuzie, halucinații și stop cardio-respirator.

Tratament

În caz de simptome extrapiramidale asociate sau nu supradozajului, tratamentul este doar simptomatic (benzodiazepine la copii și/sau medicamente anti-parkinsoniene anticolinergice la adulți).

În funcție de starea clinică, trebuie efectuate un tratament simptomatic și o monitorizare continuă a funcțiilor cardio-vasculare și respiratorii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul tulburărilor funcționale gastrointestinale; propulsive, codul ATC: A03FA01.

Mecanism de acțiune

Acțiunea metoclopramidei este strâns asociată cu controlul nervos parasimpatic al tractului gastro-intestinal superior, unde efectul este de susținere a acțiunii peristaltice normale. Metoclopramida este un derivat de benzamidă care acționează periferic pentru a intensifica acțiunile colinergice ale sinapselor muscarinice și la nivelul sistemului nervos central pentru antagonizarea dopaminei.

Aceasta furnizează o abordare fundamentală pentru controlul acestor afecțiuni unde motilitatea gastro-intestinală afectată este un factor comun preexistent.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Medicamentul este metabolizat semnificativ la primul pasaj hepatic. Acesta este eliminat prin urină sub formă nemodificată iar metaboliții sunt eliminați atât sub formă liberă cât și conjugată. Medicamentul este de asemenea eliminat în laptele matern.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă, clearance-ul metoclopramidei este redus cu până la 70%, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este crescut (aproximativ 10 ore pentru un clearance al creatininei de 10-50 ml/minut și 15 ore pentru un clearance al creatininei <10 ml/minut).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică, a fost observată acumularea metoclopramidei, asociată cu o reducere de 50% a clearance-ului plasmatic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Metabisulfit de sodiu
Fosfat disodic dodecahidrat
Acid citric
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Metoclopramida este incompatibilă cu cefalotina sodică, cloramfenicolul sodic, bicarbonatul de sodiu.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole de sticlă brună prevăzute cu punct de rupere, a câte 2 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vezi pct. 4.2.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr.124, Cluj-Napoca
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10968/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2019