

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

METOCLOPRAMID BIOFARM 1 mg/5 ml sirop

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

5 ml sirop conțin clorhidrat de metoclopramidă monohidrat 1,05 mg echivalent la 1 mg clorhidrat de metoclopramidă anhidru.

Excipienți: sorbitol 1000 mg, p-hidroxibenzoat de metil 5 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sirop
Lichid siropos, limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

METOCLOPRAMID BIOFARM este indicat la adulți pentru:

- Prevenirea greței și vărsăturilor induse de întârzierea chimioterapiei (CINV);
- Prevenirea greței și vărsăturilor induse de radioterapie (RINV);
- Tratatamentul simptomatic al greței și vărsăturilor, inclusiv al greței și vărsăturilor induse de migrena acută. Metoclopramida poate fi utilizată în asociere cu analgezice orale în vederea îmbunătățirii absorbției analgezicelor în migrena acută.

Copii și adolescenți

METOCLOPRAMID BIOFARM 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.

4.2 Doze și mod de administrare

Toate indicațiile (pacienți adulți)

Doza unică recomandată este 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 maximă a tratamentului este de 5 zile.

Prevenirea greței și vărsăturilor induse de întârzierea chimioterapiei (CINV) (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 orală. 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 (5 ml sirop)	De până la trei ori pe zi
3-5 ani	15-19 kg	2 mg (10 ml sirop)	De până la trei ori pe zi
5-9 ani	20-29 kg	2,5 mg (12,5 ml sirop)	De până la trei ori pe zi
9-18 ani	30-60 kg	5 mg (25 ml sirop)	De până la trei ori pe zi
15-18 ani	Peste 60 kg	10 mg (50 ml)	De până la trei ori pe zi

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).

Cutia este prevăzută cu o măsură dozatoare cu gradații de la 2,5 ml-20 ml.

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).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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 metilen).

Tulburări cardiace

După administrarea de metoclopramidă prin injectare, 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).

Medicamentul conține sorbitol; pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Medicamentul conține p-hidroxibenzoat de metil; acesta poate provoca reacții alergice (chiar întârziate) și, în mod excepțional, 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 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.

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 și de a folosi utilaje

Metoclopramida poate provoca somnolență, amețeală, dischinezie 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 limfatic	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	Bradicardie, în special cu formularea intravenoasă
	Cu frecvență necunoscută	Infarct miocardic, 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 vârfulilor.
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. 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,

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
		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).

*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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@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 în tratamentul tulburărilor funcționale gastro-intestinale, propulsive, cod ATC: A03FA01.

Metoclopramida stimulează motilitatea tractului gastro-intestinal, crește tonusul și amplitudinea contracțiilor gastrice (mai ales ale antrului), crește tonusul sfincterului esofagian inferior, relaxează

sfincterul piloric și bulbul duodenal, crește peristaltismul duodenului și jejunului; accelerează golirea stomacului și tranzitul intestinal.

De asemenea, metoclopramida are proprietăți antiemetice.

Mecanism de acțiune: blocarea receptorilor dopaminergici D_2 și creșterea eliberării de acetilcolină din neuronii plexului mienteric.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Metoclopramida se absoarbe rapid din tractul digestiv având o biodisponibilitate medie de $76 \pm 38\%$ (cu variații individuale mari).

C_{max} este atinsă în mai puțin de o oră la voluntari sănătoși după administrarea unei singure doze de 20 mg metoclopramidă oral și în 2,5 ore după administrarea orală sau nazogastrică a unei doze orale de 0,10-0,15 mg/kg administrată de 4 ori pe zi la prematuri, C_{max} având valoare de 80 ng/ml la voluntari sănătoși și 18 ng/ml la prematuri.

Distribuție

Metoclopramida este larg distribuită în țesuturi, inclusiv la nivelul SNC. Volumul aparent de distribuție este de 2,2-3,4 l/kg. Se leagă în proporție mică de proteinele plasmatică (40%). Traversează bariera hematoencefalică și fetoplacentară și se elimină în laptele matern.

Metabolizare

Metabolizarea hepatică a metoclopramidei se face în parte la primul pasaj hepatic prin sulfo- și glucuroconjugare.

Eliminare

Metoclopramida este eliminată în principal pe cale renală sub formă de metaboliți și sub formă nemodificată (aproximativ 30%). Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 5-6 ore și crește în caz de insuficiență renală sau hepatică.

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

Sorbitol

Glicerol

P-hidroxibenzoat de metil

Acid citric monohidrat

Fosfat disodic dodecahidrat

Acesulfam de potasiu

Vanilină

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

A se utiliza în maxim 20 zile de la prima deschidere a flaconului.

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 un flacon din sticlă, de culoare brună, conținând 100 ml sirop, închis cu capac cu filet și inel de siguranță din PE și o măsură dozatoare din PP cu gradații de la 2,5 ml-20 ml.

Cutie cu un flacon din PET, de culoare brună, conținând 100 ml sirop, închis cu capac cu filet și inel de siguranță din PE și o măsură dozatoare din PP cu gradații de la 2,5 ml-20 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIOFARM S.A.

Str. Logofătul Tăutu, nr. 99, Sector 3, București, 031212, România

Telefon: 021 30.10.600

Fax: 021 30.10.605

E-mail: office@biofarm.ro

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11922/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2022