

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

METOCLOPRAMIDE CLORIDRATO HOSPIRA 10 mg/2 ml soluzione iniettabile

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA e QUANTITATIVA**

Ogni fiala da 2 ml contiene: PRINCIPIO ATTIVO: Metoclopramide monocloridrato monoidrato mg 10,5 pari a metoclopramide cloridrato mg 10

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare, endovenoso.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

##### Medicina generale

- Disturbi gastrici da medicinali come antimicotici, antibiotici, chemioterapici (PAS, etionamide in particolare), digitalici, morfina e codeina, ecc.
- Vomito da stati acidotici ed iperazotemici
- Cefalee digestive, cefalee e disturbi digestivi del periodo mestruale
- Disturbi digestivi psicosomatici in soggetti ansiosi, in surmenage, ecc.

##### Gastroenterologia

- Gastriti, sindromi dispeptico-entero-colitiche, coadiuvante nelle ulcere gastriche e duodenali
- Spasmi del piloro, disturbi da ptosi gastrica
- Discinesie e calcolosi biliari, disturbi digestivi nei cirrotici
- Postumi di colecistectomia e gastrectomia.

##### Chirurgia e anestesologia

- Nausee e vomiti da anestetici o post-operatori.

##### Radiologia

- Manifestazioni gastriche del mal da raggi e della cobaltoterapia
- Nella esplorazione radiologica funzionale dell'apparato digerente.

##### Pediatria

- Nausea e vomito in generale
- Intolleranza gastrica ai medicinali.

#### **4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

*Adulti:* una fiala da 2 ml (10 mg di metoclopramide cloridrato) per via intramuscolare o endovenosa. L'iniezione può essere ripetuta.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

*Radiologia del tratto gastrointestinale:* da una a due fiale da 2 ml (10 mg di metoclopramide cloridrato), 10 minuti prima dell'inizio dell'esame, somministrate per via i.m. o e.v.

#### **4.3 CONTROINDICAZIONI**

*Ipersensibilità verso i componenti o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.*

*Pazienti affetti da glaucoma, feocromocitoma, malattia epilettica, morbo di Parkinson e altre affezioni extrapiramidali conclamate o in corso di terapia con anticolinergici.*

*Casi in cui la stimolazione della motilità intestinale possa rivelarsi pericolosa, per esempio in presenza di emorragia gastrointestinale, perforazione, ostruzione meccanica.*

*Bambini al di sotto dei 16 anni.*

*Primo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento").*

#### **4.4 SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI PER L'USO**

*Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.*

La somministrazione endovenosa del farmaco deve avvenire lentamente, nel tempo di uno-due minuti.

Il prodotto contiene sodio metabisolfito; tale sostanza può provocare in soggetti sensibili e particolarmente negli asmatici reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti con insufficienza epatica o renale nei quali la metabolizzazione e l'eliminazione della metoclopramide può essere sostanzialmente compromessa, con conseguente alterazione dei suoi parametri farmacocinetici.

Il possibile incremento dei livelli di prolattina dovrebbe essere, nei pazienti affetti da tumore al seno, attentamente considerato.

#### **4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE**

Metoclopramide cloridrato non deve essere assunta con farmaci analgesici narcotici nè con anticolinergici, che ne antagonizzano gli effetti sulla motilità gastrointestinale.

La contemporanea somministrazione di anti MAO e neurolettici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni ecc.), farmaci che di per sè possono determinare sia la comparsa di sintomi extrapiramidali che di reazioni distoniche, esalta l'attività centrale della metoclopramide e aumenta il rischio di effetti collaterali.

Effetti sinergici a livello del sistema nervoso centrale si possono manifestare anche con la contemporanea somministrazione di sedativi, ipnotici e tranquillanti.

La metoclopramide, accelerando lo svuotamento gastrico, può diminuire l'assorbimento di digossina e di teofillina, mentre può accelerare quello di alcool, acido acetilsalicilico, paracetamolo, tetraciclina, levo-dopa.

Alcune osservazioni riportano, con metoclopramide, un aumento della biodisponibilità di ciclosporina e chinidina, nonché della tossicità renale del cisplatino.

Riducendo il tempo del transito intestinale anche del cibo, il trattamento con metoclopramide può richiedere un aggiustamento del dosaggio di insulina nel diabete.

#### **4.6 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO**

*L'uso del prodotto nel primo trimestre di gravidanza è controindicato. Per quanto riguarda l'impiego del prodotto nell'ulteriore periodo si tenga presente che prodotti antiemetici in genere devono essere somministrati in gravidanza soltanto nei casi di sintomatologia conclamata, per la quale non sia possibile un intervento alternativo e non nei frequenti e semplici casi di emesi gravidica e tanto meno con fini preventivi di essa.*

*La metoclopramide è escreta nel latte materno, quindi non dovrebbe essere somministrata durante l'allattamento, a meno che, a giudizio del medico, i benefici per la madre siano prevalenti rispetto ai potenziali rischi per il neonato. In alternativa, ricorrere all'allattamento artificiale.*

#### **4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE E DI USARE MACCHINARI**

In alcuni soggetti la metoclopramide può determinare riduzione dell'attenzione, con sonnolenza, durante la guida di veicoli o durante l'uso di macchine.

#### **4.8 EFFETTI INDESIDERATI**

Gli effetti indesiderati più segnalati con la metoclopramide sono agitazione, sonnolenza e astenia.

Il farmaco può determinare reazioni extrapiramidali di vario tipo, generalmente di tipo distonico. Esse possono includere spasmi facciali, trisma, torcicollo, spasmi dei muscoli extra-oculari con crisi oculogire, posizioni

anomale della testa. Nei bambini e negli adolescenti tali reazioni sono più frequenti se il dosaggio della metoclopramide supera 0,5 mg/kg/die; compaiono per lo più nei primi giorni di trattamento per recedere, di norma, entro 24 ore dalla sua interruzione.

L'uso prolungato della metoclopramide può determinare nel soggetto anziano lo sviluppo di discinesia tardiva, sindrome potenzialmente irreversibile, caratterizzata da difficoltà di movimento e anormale accentuato tono muscolare. Il rischio di sviluppare la sindrome sembra correlato alla durata del trattamento ed alla dose cumulativa, per cui nei soggetti anziani vanno assolutamente evitate terapie a lungo termine.

La discinesia tardiva può recedere, parzialmente o completamente, con la sospensione della metoclopramide entro qualche mese; il suo trattamento, non essendone stato individuato uno adeguato, non potrà essere che sintomatico.

Sono stati inoltre segnalati effetti indesiderati centrali (depressione), cardiaci (tachicardia sopraventricolare), e renali (riduzione del flusso plasmatico renale), per cui si raccomanda cautela nel trattamento di soggetti con anamnesi positiva per patologia a carico di questi organi.

La metoclopramide può stimolare la secrezione di prolattina, che può essere associata a galattorea ed alterazioni mestruali nelle donne e ad impotenza nell'uomo.

Nei pazienti portatori di feocromocitoma sono state segnalate crisi ipertensive talora ad esito fatale. Tali crisi possono essere controllate mediante l'uso di fentolamina.

Sono stati inoltre segnalati: insonnia, cefalee, vertigini, nausea, ginecomastia, disturbi intestinali, rash cutanei.

#### **4.9 SOVRADOSAGGIO**

Sintomi di sovradosaggio possono includere stanchezza, disorientamento e reazioni extrapiramidali. Per controllare tali manifestazioni possono essere usati farmaci anticolinergici, antiparkinsoniani o antistaminici con proprietà anticolinergiche. In genere questi sintomi tendono a scomparire spontaneamente, di solito entro le 24 ore, con la sospensione del trattamento.

Il sovradosaggio di metoclopramide (1-4 mg/kg/die) può determinare metaemoglobinemia nei neonati e nei prematuri.

Ai dosaggi raccomandati, e fino a 0,5 mg/kg/die, il fenomeno non è stato accertato.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 PROPRIETA' FARMACODINAMICHE**

Categoria farmacoterapeutica: antiemetico; 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 D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub> (dopamina) e dei recettori 5-HT<sub>3</sub> (serotonina); nonchè agonista aspecifico dei recettori 5-HT<sub>4</sub> 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 ancora 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 PROPRIETA' 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% ed 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/ora) 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). Il VD non varia significativamente nei bambini (3 l/kg/ora). L'affinità di legame con le proteine plasmatiche è pari al 40% della quota presente in circolo.

#### *Eliminazione*

E' dose-dipendente, variando tra 3 e 5 ore dopo somministrazione singola orale di 10 e 20 mg; la clearance è di 0,4 - 0,7 L/kg/ora.

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 (0,21 l/kg/ora), ma non nei bambini (0,5 l/kg/ora).

#### *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.

### **5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA**

#### *Tossicità per somministrazione acuta*

DL<sub>50</sub> per os (ratto) 1655 mg/kg.

DL<sub>50</sub> per e.v. (ratto) 60 mg/kg.

DL<sub>50</sub> per e.v. (coniglio) 30 mg/kg.

#### *Tossicità per somministrazione prolungata*

Non sono stati osservati fenomeni tossici in ratti in crescita trattati per os con dosi fino a 300 mg/kg/die per 6 mesi. La metoclopramide non presenta proprietà teratogene nè capacità mutagene. Le ricerche cliniche ed epidemiologiche condotte con metoclopramide non hanno dimostrato alcuna associazione tra somministrazione cronica del farmaco e neoformazioni mammarie, che sono state osservate in roditori dopo trattamento prolungato con neurolettici stimolanti la secrezione di prolattina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 LISTA DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio metabisolfito, sodio cloruro, acido citrico, sodio citrato diidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 INCOMPATIBILITA'**

Non sono stati evidenziati casi di incompatibilità.

### **6.3 VALIDITA'**

A confezionamento integro: 60 mesi (5 anni).

#### **6.4 SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE**

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

#### **6.5 NATURA E CAPACITA' DEL CONTENITORE**

Fiala in vetro neutro.

Confezioni: 5 fiale da 10 mg/2 ml; 10 fiale da 10 mg/2 ml

#### **6.6 ISTRUZIONI PER L'USO**

La fiala è a prerottura: non occorre limetta.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

HOSPIRA ITALIA S.r.l. - Via Orazio, 20/22 - 80122 Napoli

#### **8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:**

034142012 (5 fiale) - 034142024 (10 fiale)

#### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:**

Confezione da 5 fiale: aprile 1999 – Rinnovo: aprile 2004

Confezione da 10 fiale: dicembre 2002

#### **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO: dicembre 2005**

Agenzia Italiana del Farmaco