

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metoclopramide Accord 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene :

Metoclopramide cloridrato equivalente a 10 mg di metoclopramide cloridrato anidro.

Eccipienti : 101,24 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, incise con "BD" su di un lato e con linea di incisione sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

La metoclopramide è indicata negli adulti per:

- La prevenzione di nausea e vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) in fase ritardata.
- La prevenzione di nausea e vomito indotti dalla radioterapia (RINV).
- Il trattamento sintomatico di nausea e vomito, inclusi nausea e vomito indotti da emicrania acuta. La metoclopramide può essere utilizzata in associazione ad analgesici orali per migliorare l'assorbimento degli analgesici nell'emicrania acuta.

Popolazione pediatrica

La metoclopramide è indicata nei bambini (di età compresa tra 1 e 18 anni) per:

- La prevenzione di nausea e vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) in fase ritardata come opzione di seconda linea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La singola dose raccomandata è di 10 mg, ripetuta fino a tre volte al giorno.

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

La durata massima di trattamento raccomandata è di 5 giorni.

Prevenzione di nausea e vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) in fase ritardata (pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 18 anni)

La dose raccomandata è compresa tra 0,1 e 0,5 mg/kg di peso corporeo, ripetuta fino a un massimo di tre volte al giorno per via orale. La dose massima in 24 ore è di 0,5 mg/kg di peso corporeo.

Tabella della posologia

| <u>Età</u> | <u>Peso corporeo</u> | <u>Dose</u> | <u>Frequenza</u> |
|-------------------|----------------------|---------------|---------------------------|
| <u>1-3 anni</u> | <u>10-14 kg</u> | <u>1 mg</u> | <u>Fino a 3 volte/die</u> |
| <u>3-5 anni</u> | <u>15-19 kg</u> | <u>2 mg</u> | <u>Fino a 3 volte/die</u> |
| <u>5-9 anni</u> | <u>20-29 kg</u> | <u>2,5 mg</u> | <u>Fino a 3 volte/die</u> |
| <u>9-18 anni</u> | <u>30-60 kg</u> | <u>5 mg</u> | <u>Fino a 3 volte/die</u> |
| <u>15-18 anni</u> | <u>Oltre 60kg</u> | <u>10 mg</u> | <u>Fino a 3 volte/die</u> |

La durata massima di trattamento è di 5 giorni per la prevenzione di nausea e vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) in fase ritardata.

Le compresse non sono idonee per l'uso nei bambini di peso inferiore ai 30 kg. Altre forme/concentrazioni farmaceutiche possono essere più appropriate per la somministrazione a questa popolazione.

Modo di somministrazione:

È necessario rispettare un intervallo minimo di 6 ore tra due somministrazioni, anche in caso di vomito o di eliminazione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione speciale

Anziani

Nei pazienti anziani deve essere considerata una riduzione della dose, in base alla funzionalità renale ed epatica e alla fragilità complessiva.

Danno renale:

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (clearance di creatinina \leq 15 ml/min), la dose giornaliera deve essere ridotta del 75%.

Nei pazienti con danno renale da moderato a grave (clearance di creatinina 15-60 ml/min), la dose deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica:

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

Popolazione pediatrica

La metoclopramide è controindicata nei 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 costituisce un rischio.

Anamnesi di discinesia tardiva indotta da neurolettici o da metoclopramide.

Epilessia (aumento della frequenza e dell'intensità delle crisi).

Malattia di Parkinson.

Feocromocitoma noto o sospetto a causa del rischio di episodi di grave ipertensione.

Associazione con levodopa o agonisti dopaminergici (vedere paragrafo 4.5).

Anamnesi nota di metaemoglobinemia con metoclopramide o di deficit della NADH-citocromo-b5 reductasi.

Uso nei bambini di età inferiore a 1 anno a causa dell'aumento del rischio di disturbi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Disturbi neurologici

Si possono manifestare disturbi extrapiramidali, in particolare nei bambini e nei giovani adulti e/o in caso di dosi elevate. Queste reazioni si manifestano solitamente all'inizio del trattamento e possono verificarsi dopo una singola somministrazione. Metoclopramide deve essere sospesa immediatamente nel caso si manifestino sintomi extrapiramidali. Tali effetti indesiderati si risolvono con la sospensione del trattamento. Può essere necessario un trattamento sintomatico (benzodiazepine per i bambini e farmaci antiparkinson di tipo anticolinergico per gli adulti).

L'intervallo di tempo di almeno 6 ore specificato al paragrafo 4.2 deve essere rispettato tra le singole somministrazioni di metoclopramide, anche nel caso in cui la dose venga eliminata con il vomito, per evitare che si verifichino casi di sovradosaggio.

Il trattamento prolungato con metoclopramide può causare discinesia tardiva, potenzialmente irreversibile, specialmente negli anziani. Il trattamento non deve superare i 3 mesi a causa del rischio che si sviluppi discinesia tardiva (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento deve essere sospeso qualora si manifestino evidenze cliniche della discinesia tardiva.

La sindrome neurolettica maligna è stata riportata con metoclopramide in combinazione con neurolettici e anche in monoterapia (vedere paragrafo 4.8).

Nel caso si manifestino i sintomi della sindrome neurolettica maligna, l'uso di Metaclopramide Accord va sospeso e deve essere iniziato un opportuno trattamento.

Speciale attenzione deve essere prestata in pazienti con condizioni neurologiche preesistenti e in pazienti che stanno assumendo altri medicinali che agiscono a livello centrale (vedere paragrafo 4.3).

I sintomi della Malattia di Parkinson possono essere esacerbati dalla metaclopramide.

Metaemoglobinemia

È stata riportata metaemoglobinemia che potrebbe essere correlata ad un 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).

Malattie cardiache

Sono stati riportati effetti indesiderati cardiovascolari gravi, inclusi casi di collasso circolatorio, grave bradicardia, arresto cardiaco e prolungamento del QT in seguito alla somministrazione di metoclopramide per iniezione, in particolare per via endovenosa (vedere paragrafo 4.8).

Speciale attenzione deve essere prestata quando si somministra metoclopramide, e in particolare per via endovenosa alla popolazione anziana, in pazienti con disturbi della conduzione cardiaca (incluso il prolungamento del QT), pazienti con bilancio elettrolitico non corretto, con bradicardia e in quei pazienti che assumono altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT.

Dosi endovenose devono essere somministrate come un bolo lento (almeno superiore ai 3 minuti) per ridurre il rischio di effetti indesiderati (per es. ipotensione, acatisia).

Compromissione renale ed epatica

Una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2) è raccomandata in pazienti con danno renale o con compromissione epatica grave.

Metoclopramide Accord contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate

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

Associazioni da evitare

L'alcool potenzia gli effetti sedativi di metoclopramide.

Associazioni da tenere in considerazione

L'assorbimento di certi medicinali può essere modificato a causa dell'effetto procinetico di metaclopramide.

Anticolinerigi e derivati della morfina

Gli anticolinergici ed i derivati della morfina possono mostrare entrambi mutuo antagonismo con metoclopramide sulla motilità del tratto digestivo.

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

Gli effetti sedativi dei farmaci deprimenti il SNC e di metoclopramide risultano potenziati

Neurolettici

Metoclopramide può avere un effetto additivo con altri neurolettici nel caso di malattie extrapiramidali.

Farmaci serotonergici

L'uso di metoclopramide con farmaci serotonergici quali SSRIs può aumentare il rischio di sindrome della serotonina

Digossina

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

Ciclosporina

La metoclopramide aumenta la biodisponibilità della ciclosporina (Cmax del 46% ed esposizione del 22%). E' 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 alla metoclopramide sono aumentati quando co-somministrata con potenti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina e paroxetina. Anche se il significato clinico è incerto, i pazienti devono essere monitorati per le reazioni avverse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un'ampia quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1.000 esiti di esposizione) indica assenza di tossicità malformativa 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.

Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate secondo la Classificazione per organi e sistemi. 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 definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Reazione avversa |
|---|------------|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | |
| | Non nota | Metaemoglobinemia, che può essere correlata al deficit di NADH citocromo b5 riduttasi, 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; torsione di punta |
| Patologie endocrine* | | |
| | Non comune | Amenorrea, iperprolattinemia |
| | Raro | Galattorrea |

| | | |
|---|--------------|---|
| | Non comune | Ginecomastia |
| Patologie gastrointestinali | | |
| | Comune | Diarrea |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | |
| | Comune | Astenia |
| Patologie del Sistema immunitario | | |
| | Non comune | Ipersensibilità |
| | Non comune | 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 comune | Shock, sincope dopo la somministrazione per via iniettabile, ipertensione acuta nei pazienti con feocromocitoma (vedere paragrafo 4.3), incremento transitorio della pressione sanguigna |

***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 in seguito alla somministrazione di una dose singola del medicinale, particolarmente nei bambini e nel giovane adulto (vedere paragrafo 4.4).**

- **Sonnolenza, ridotto stato di coscienza, confusione, allucinazioni.**

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta

tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Possono verificarsi sintomi extrapiramidali, sonnolenza, ridotto livello di coscienza, confusione, allucinazioni e arresto cardio-respiratorio.

Gestione

In caso di sintomi extrapiramidali correlati o non al 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per combattere nausea/vomito.

Codice ATC: A03F A01

Proprietà farmacodinamiche

La metoclopramide è una benzamide sostituita. Viene tra l'altro utilizzata per le sue proprietà antiemetiche. L'effetto antiemetico è il risultato di due meccanismi di azione che coinvolgono il sistema nervoso centrale:

Antagonismo dei recettori D_2 dopaminergici localizzati nella *chemoreceptor trigger zone* e nel centro del vomito della medulla che è influenzato dal vomito indotto da apomorfina;

Antagonismo dei recettori serotoninergici $5HT_3$ ed effetto agonista dei recettori $5HT_4$ che sono influenzati dal vomito indotto da chemioterapia.

In aggiunta all'azione centrale, la metoclopramide ha effetto stimolante sulla motilità intestinale attraverso un meccanismo d'azione periferico. Si ha un effetto antidopaminergico ed un potenziamento dell'effetto dell'acetilcolina. Questo causa un'accelerazione dello svuotamento dello stomaco e si ha un aumento della pressione esercitata dallo sfintere esofageo inferiore. La metoclopramide non ha effetti sulle secrezioni gastriche

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione orale, la biodisponibilità relativa rispetto alla somministrazione endovenosa varia dal 60 al 100%. I picchi di concentrazione plasmatica vengono raggiunti entro le 0.5 e 2 ore.

Il volume di distribuzione è 2-3 l/kg; il 13-22% si lega alle proteine plasmatiche.

La metoclopramide è escretata principalmente nelle urine, sia in forma immodificata che in solfato o glucuronato coniugato. Il metabolita principale è l'N-4 solfato coniugato.

L'emivita plasmatica di eliminazione va da 5 a 6 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione.

Popolazione speciale di pazienti

Danno renale

La clearance di metoclopramide è ridotta fino al 70% in meno nei pazienti con grave danno 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).

Compromissione 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

Negli studi sugli animali non sono state evidenziate anomalie da suggerire un rischio di sicurezza nell'uomo. Ciò si basa su studi farmacologici relativi alla sicurezza e su dati di tossicità in seguito a somministrazioni ripetute, genotossicità, carcinogenicità e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

La compressa contiene i seguenti eccipienti:

Lattosio monoidrato.

Amido pregelatinizzato.

Amido di mais.

Silice colloidale anidra.

Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità è di 2 anni in blister in PVC/PVdC/alluminio.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Metoclopramide Accord compresse è confezionata in blister in PVC/PVdC/alluminio. L'astuccio contiene 20, 24, 28, 30, 60 e 500 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042443010 – “10 mg compresse” – 30 compresse
042443022 – “10 mg compresse” – 20 compresse
042443061 – “10 mg compresse” – 24 compresse
042443034 – “10 mg compresse” – 28 compresse
042443046 – “10 mg compresse” – 60 compresse
042443059 – “10 mg compresse” – 500 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 Novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO