

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISAPRANDIL 5 mg compresse effervescenti.

ISAPRANDIL 5 mg granulato effervescente.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ISAPRANDIL 5 mg compresse effervescenti.

Una compressa contiene:

Principio attivo: Metoclopramide cloridrato 5 mg.

Eccipiente con effetti noti: sodio, potassio, sorbitolo

ISAPRANDIL 5 mg granulato effervescente.

Una bustina contiene:

Principio attivo: Metoclopramide cloridrato 5 mg.

Eccipiente con effetti noti: sodio, saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti.

Granulato effervescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Popolazione adulta

Isaprandil è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico della nausea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso del prodotto è limitato ai pazienti adulti.

Compresse: una compressa prima dei pasti o al momento dell'insorgenza dei disturbi, in mezzo bicchiere d'acqua 2-3 volte al giorno.

Bustine: una bustina prima dei pasti o al momento dell'insorgenza dei disturbi, in mezzo bicchiere d'acqua 2-3 volte al giorno.

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).

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

La durata massima raccomandata del trattamento è di 5 giorni.

Non superare le dosi consigliate. In particolare i pazienti anziani devono attenersi ai dosaggi minimi sopra indicati.

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 ≤ 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 inclusi gli adolescenti

L'uso del prodotto è controindicato al di sotto dei 16 anni di età (vedere paragrafo 4.3). L'uso non è raccomandato nella fascia di età 16-18.

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)

La metoclopramide è controindicata nei pazienti affetti da glaucoma o in corso di terapia con anticolinergici o in corso di trattamento con farmaci potenzialmente in grado di determinare reazioni extrapiramidali (vedere paragrafo 4.5).

Primo trimestre di gravidanza e Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Bambini sotto i 16 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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).

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

Le compresse effervescenti contengono:

- sorbitolo: questo medicinale contiene 192 mg di sorbitolo per compressa. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

- potassio: questo medicinale contiene 252 mg (6,4 mmol) di potassio per compressa. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

- sodio: questo medicinale contiene 66 mg (2,9 mmol) di sodio per compressa equivalente a 3,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Il granulato effervescente (bustine) contiene:

saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

sodio: questo medicinale contiene 435 mg (18,9 mmol) di sodio per bustina equivalente a 21,75% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 e derivati della morfina

Gli anticolinergici e i derivati della morfina potrebbero entrambi avere 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.

Cisplatino

Alcune osservazioni riportano un aumento della tossicità renale del cisplatino

Insulina

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

La contemporanea somministrazione di anti MAO esalta l'attività centrale della metoclopramide e aumenta il rischio di effetti indesiderati. La metoclopramide, accelerando lo svuotamento gastrico, può diminuire l'assorbimento di teofillina, mentre può accelerare quello di alcool, acido acetilsalicilico, paracetamolo, tetraciclina, levodopa. Alcune osservazioni riportano, con metoclopramide, un aumento della biodisponibilità di chinidina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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.

Una vasta 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.

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 (che include disturbi visivi e crisi oculogira), discinesia, riduzione del livello di coscienza
	Raro	Convulsioni in particolare nei 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.

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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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.

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 Proprietà farmacodinamiche

A03FA01 Farmaci per i disturbi funzionali gastrointestinali - Procinetici.

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 specifico 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 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 del duodeno nello stomaco e nell'esofago.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La metoclopramide somministrata per os è rapidamente e quasi completamente assorbita dal tratto gastro-intestinale. Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto dopo circa 1-2 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta e le concentrazioni plasmatiche variano ampiamente tra diversi individui a causa del metabolismo di primo passaggio epatico; in media la biodisponibilità di una dose orale di metoclopramide è circa il 75 %, ma può variare tra il 30 e 100 %.

Distribuzione

La metoclopramide si distribuisce ampiamente nel corpo ed ha un volume di distribuzione apparente di circa 3.5 L/kg. La metoclopramide si ripartisce velocemente tra i tessuti con una emivita di distribuzione di 0.35-0.36 ore dopo somministrazione orale. Attraversa velocemente la barriera emato-encefalica, la placenta e viene escreta nel latte materno.

Metabolismo

Il farmaco è metabolizzato nel fegato con semplici processi di coniugazione.

Eliminazione

Circa l'85% della dose orale viene eliminata con le urine; il 20-30 % in forma immodificata e il rimanente sotto forma di solfati o di coniugati. Circa il 5 % è eliminato con la bile nelle feci.

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

Tossicità per somministrazione acuta

DL50 per os (ratto) 1655 mg/kg

DL50 per e.v. (ratto) 60 mg/kg

DL50 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 né 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 Elenco degli eccipienti

Comprese effervescenti: sodio citrato monobasico, bicarbonato di potassio, sorbitolo, acido citrico anidro, potassio carbonato, aroma limone, leucina, saccarina sodica, macrogol 6000.

Granulato effervescente: acido citrico anidro, sodio carbonato anidro, saccarosio, aroma limone, saccarina sodica.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Validità

Isaprandil 5 mg compresse effervescenti: 2 anni.

Isaprandil 5 mg granulato effervescente: 3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Compresse effervescenti: non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare nella confezione originale.

Granulato effervescente: non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse effervescenti: astuccio di cartone litografato contenente 20 compresse in strip in materiale poliaccoppiato carta/polietilene/alluminio/surlin. Confezione da 20 compresse. Bustine: astuccio di cartone litografato contenente 24 bustine in poliaccoppiato carta/polietilene/alluminio/surlin. Confezione da 24 bustine di granulato effervescente.

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna in particolare. Vedere anche paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farmakopea S.p.A., Via Aldo Moro, 11 – 20080 Carpiano (MI).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ISAPRANDIL 5 mg compresse effervescenti 20 compresse A.I.C. n° 035488016

ISAPRANDIL 5 mg granulato effervescente 24 bustine A.I.C. n° 035488028

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

ISAPRANDIL 5 mg compresse effervescenti, 20 compresse: aprile 2009

ISAPRANDIL 5 mg granulato effervescente, 24 bustine: aprile 2009

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO