

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metoclopramid Laropharm 10 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de metoclopramidă anhidru 10 mg sub formă de clorhidrat de metoclopramidă monohidrat 10,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat spray dried 16 mg, lactoză monohidrat 200 mesh 30 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate rotunde, de culoare albă, cu fețe plane, cu diametrul de 7 mm, având pe una din fețe un șanț median iar pe cealaltă față sigla firmei.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Adulți

Metoclopramid Laropharm 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 Laropharm 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   | 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 5 zile pentru prevenirea greței și vărsăturilor induse de întârzierea chimioterapiei (CINV).

Comprimatele nu sunt adecvate pentru administrare la copii cu greutate corporală sub 30 kg. La această categorie de populație sunt adecvate pentru administrare alte forme farmaceutice/concentrații.

**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  $\leq$  15 ml/minut), doza zilnică trebuie redusă cu 75%.

La această categorie de populație sunt adecvate pentru administrare alte forme farmaceutice/concentrații.

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
- Antecedent 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 metil).

##### 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).

Datorită conținutului în lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **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 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, amețală, 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   |
|---|--------------------------|---|
| <b>Tulburări hematologice și limfatic</b>                       |                          |   |
|   | Cu frecvență necunoscută | Methemoglobinemia, care poate fi determinată de deficitul de NADH citocrom b5 reductază, în special la nou-născuți (vezi pct. 4.4)<br>Sulfhemoglobinemia, în special la administrarea concomitentă de doze mari de medicamente cu sulf  |
| <b>Tulburări cardiace</b>                                       |                          |   |
|   | Mai puțin frecvente      | Bradycardie, 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; |
| <b>Tulburări endocrine*</b>                                     |                          |   |
|   | Mai puțin frecvente      | Amenoree, Hiperprolactinemie  |
|   | Rare                     | Galactoree  |
|   | Cu frecvență necunoscută | Ginecomastie  |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                             |                          |   |
|   | Frecvente                | Diaree  |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> |                          |   |
|   | Frecvente                | Astenie   |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                        |                          |   |
|   | Mai puțin frecvente      | Hipersensibilitate  |
|   | Cu frecvență necunoscută | Reacții anafilactice (incluzând șoc anafilactic, în special după administrarea intravenoasă)  |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                          |                          |   |
|   | 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, în special la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4), Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4)  |
| <b>Tulburări psihice</b>  |                          |   |
|   | Frecvente                | Depresie  |
|   | Mai puțin frecvente      | Halucinații   |
|   | Rare                     | Stare confuzională  |

| <b>Tulburări vasculare</b> |                          |  |
|----------------------------|--------------------------|--|
|                            | 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 prin intermediul sistemului național de raportare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București, 011478, România

Tel: +40757 117 259; Fax: +4021 3163497

## **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<sub>2</sub> și creșterea eliberării de acetilcolină din neuronii plexului mienteric.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### 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.

#### *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 administrat de 4 ori pe zi la prematuri,  $C_{\max}$  având valori 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 plasmatice 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 glucuronoconjugare.

#### *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.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu sunt disponibile.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat spray dried  
Lactoză monohidrat 200 mesh  
Amidon de porumb  
Talc  
Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Celuloză microcristalină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 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 2 blistere din PVC/Al a câte 20 comprimate

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. Laropharm S.R.L.  
Șoseaua Alexandriei nr. 145 A, Bragadiru, județul Ilfov, România  
Tel/Fax: +4021 369 32 02/03/06  
e-mail:contact@laropharm.ro

#### **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9029/2016/01

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : Septembrie 2007  
Data ultimei reînnoirii a autorizației – Mai 2016

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .