

1. NOMBRE DEL PRODUCTO (DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL), CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

METOCLOPRAMIDA 10mg/2mL
SOLUCIÓN INYECTABLE

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2 mL contiene:

Metoclopramida Clorhidrato..... 10mg

Excipientes..... C.S.P.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Población adulta

METOCLOPRAMIDA 10mg/2mL está indicado en adultos para:

- Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).
- Tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, incluyendo náuseas y vómitos inducidos por migraña aguda.
- Prevención de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (NVIR).

Población pediátrica

METOCLOPRAMIDA 10mg/2mL está indicado en niños (entre 1-18 años de edad) para:

- Prevención de náuseas y vómitos retardados inducidos por quimioterapia (NVIQ) como opción de segunda línea
- Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos (NVPO) como opción de segunda línea.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La solución se puede administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Por vía intravenosa, la dosis se debe administrar como un bolo lento (al menos durante más de 3 minutos).

Todas las indicaciones (pacientes adultos)

Para la prevención de NVPO: se recomienda una dosis única de 10 mg.

Para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos, incluyendo las náuseas y vómitos inducidos por migraña aguda y para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (NVIR): se recomienda una dosis única de 10 mg, que se puede repetir hasta tres veces al día.

La dosis máxima diaria recomendada es de 30 mg o 0,5 mg/kg de peso corporal.

La duración del tratamiento inyectable debe ser lo más corto posible y se debe cambiar al tratamiento oral lo antes posible.

Todas las indicaciones (pacientes pediátricos entre 1-18 años de edad)

La dosis recomendada es de 0,1 a 0,15 mg/kg de peso corporal, repetida hasta tres veces al día por vía intravenosa. La dosis máxima en 24 horas es 0,5 mg/kg de peso corporal.

Tabla de dosis

Edad	Peso Corporal	Dosis	Frecuencia
------	---------------	-------	------------

1-3 años	10-14 Kg	1 mg	Hasta 3 veces al día
3-5 años	15-19 Kg	2 mg	Hasta 3 veces al día
5-9 años	20-29 Kg	2.5 mg	Hasta 3 veces al día
9-18 años	30-60 Kg	5 mg	Hasta 3 veces al día
15-18 años	Más 60 Kg	10 mg	Hasta 3 veces al día

La duración máxima de tratamiento es de 48 horas para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos (NVPO)

La duración máxima de tratamiento es de 5 días para la prevención de náuseas y vómitos retardados inducidos por quimioterapia (NVIQ)

Forma de administración:

Se debe respetar un intervalo mínimo de 6 horas entre dos administraciones, incluso en el caso de vómito o rechazo de la dosis (ver sección 3.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se debe considerar la reducción de la dosis, en base a la función renal y hepática y la debilidad general.

Insuficiencia renal:

En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (Aclaramiento de creatinina $\leq$ 15 ml/min), la dosis diaria se debe reducir un 75%.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (Aclaramiento de creatinina 15-60 ml/min), la dosis se debe reducir un 50% (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis se debe reducir un 50 % (ver sección 4.2).

Población pediátrica:

Metoclopramida está contraindicada en niños menores de 1 año (ver sección 3.3).

3.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1
- Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación gastrointestinal para los que la estimulación de la motilidad gastrointestinal constituye un riesgo
- Confirmación o sospecha de la existencia de feocromocitoma, debido al riesgo de episodios graves de hipertensión
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por neurolepticos o metoclopramida
- Epilepsia (aumento de la frecuencia e intensidad de las crisis)
- Enfermedad de Parkinson
- Combinación con levodopa o agonistas dopaminérgicos (ver sección 3.5)
- Antecedente conocido de metahemoglobinemia con metoclopramida o deficiencia en NADH citocromo b5 reductasa
- **Uso en niños menores de 1 año debido a un aumento del riesgo de trastornos extrapiramidales (ver sección 3.4).**

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trastornos neurológicos

Se pueden producir trastornos extrapiramidales, particularmente en niños y adultos jóvenes, y/o cuando se usan dosis altas. Estas reacciones aparecen normalmente al principio del tratamiento y se pueden producir después de una sola administración. El tratamiento con metoclopramida se debe interrumpir inmediatamente en el caso de que se presenten síntomas extrapiramidales. Estos efectos son, en general, completamente reversibles después de la interrupción del tratamiento, pero pueden

requerir un tratamiento sintomático (benzodiazepinas en niños y/o medicamentos anticolinérgicos antiparkinsonianos en adultos).

Se debe respetar el intervalo de al menos 6 horas entre cada administración de metoclopramida, especificado en la sección 3.2, incluso en caso de vómito y rechazo de la dosis, para evitar la sobredosis.

El tratamiento prolongado con metoclopramida puede producir discinesia tardía, potencialmente irreversible, especialmente en pacientes de edad avanzada. El tratamiento no debe exceder de 3 meses debido al riesgo de discinesia tardía (ver sección 3.8). Se debe interrumpir el tratamiento si aparecen signos clínicos de discinesia tardía.

Se ha notificado síndrome neuroléptico maligno con metoclopramida en combinación con neurolépticos al igual que con monoterapia de metoclopramida (ver sección 4.8). Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con metoclopramida en el caso de que se presenten síntomas de síndrome neuroléptico maligno y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Se debe tener especial cuidado en pacientes con enfermedades neurológicas subyacentes y en pacientes que estén siendo tratados con otros medicamentos que actúen a nivel central (ver sección 3.3).

También se pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad de Parkinson por metoclopramida.

Pueden producirse reacciones extrapiramidales. Estas reacciones se producen especialmente en niños y adolescentes y/o cuando se usan dosis altas. Por este motivo, el uso en niños menores de un año está contraindicado y no se recomienda su uso en pacientes entre 1 y 18 años.

Metahemoglobinemia

Se han notificado casos de metahemoglobinemia que podrían estar relacionados con una deficiencia en NADH citocromo b5 reductasa. En estos casos, el tratamiento con metoclopramida se debe interrumpir inmediatamente y permanentemente y se iniciarán medidas apropiadas (como el tratamiento con azul de metileno).

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos de efectos adversos cardiovasculares graves incluyendo casos de colapso circulatorio, bradicardia grave, paro cardíaco y prolongación QT tras la administración de metoclopramida mediante inyección, particularmente por vía intravenosa (ver sección 3.8).

Se debe tener especial cuidado cuando se administre metoclopramida, particularmente por vía intravenosa a la población de edad avanzada, a pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca (incluyendo la prolongación QT), pacientes con desequilibrio electrolítico no corregido, bradicardia y aquellos que estén tomando medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT.

Las dosis intravenosas se deben administrar en bolo lento (al menos durante más de 3 minutos) para reducir el riesgo de reacciones adversas (p.ej. hipotensión, acatisia).

Insuficiencia renal y hepática

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática grave (ver sección 3.2).

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 0,25 mmol (5,90 mg) de sodio por ampolla, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Combinaciones contraindicadas

Levodopa o agonistas dopaminérgicos y metoclopramida tienen un antagonismo mutuo (ver sección 4.3).

Combinaciones que se deben evitar

El alcohol potencia el efecto sedante de metoclopramida.

Combinaciones que se deben tener en cuenta

Debido al efecto procinético de la metoclopramida, se puede modificar la absorción de determinados fármacos.

Anticolinérgicos y derivados de la morfina

Los anticolinérgicos y los derivados de la morfina poseen un antagonismo mutuo con metoclopramida en la motilidad del tracto digestivo.

Depresores de SNC (derivados de la morfina, ansiolíticos, antihistamínicos H₁ sedantes, antidepresivos sedantes, barbitúricos, clonidina y relacionados)

Se potencian los efectos sedantes de los depresores del Sistema Nervioso Central y la metoclopramida.

Neurolépticos

La metoclopramida puede tener un efecto aditivo con otros neurolépticos en la aparición de trastornos extrapiramidales.

Medicamentos serotoninérgicos

El uso de metoclopramida con medicamentos serotoninérgicos tales como ISRS puede aumentar el riesgo del síndrome serotoninérgico.

Digoxina

La metoclopramida puede reducir la biodisponibilidad de la digoxina. Se requiere una monitorización cuidadosa de las concentraciones plasmáticas de digoxina.

Ciclosporina

La metoclopramida aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina (C_{max} en un 46% y exposición en un 22%). Se requiere una monitorización cuidadosa de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. La consecuencia clínica es incierta.

Mivacurio y suxametonio

La inyección de metoclopramida puede prolongar la duración del bloqueo neuromuscular (a través de la inhibición de la colinesterasa plasmática).

Inhibidores fuertes del CYP2D6

Se incrementen los niveles de exposición de metoclopramida cuando se administra conjuntamente con inhibidores fuertes del CYP2D6 tales como fluoxetina y paroxetina. Aunque sea incierta la importancia clínica, se debe monitorizar a los pacientes para observar posibles reacciones adversas.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1000 embarazos expuestos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal. Se puede utilizar metoclopramida durante el embarazo en aquellos casos en los que sea clínicamente necesario. Debido a las propiedades farmacológicas (al igual que con otros neurolépticos), no se puede excluir síndrome extrapiramidal en el recién nacido si se administra metoclopramida al final del embarazo. Se debe evitar la administración de metoclopramida al final del embarazo. Si se utiliza metoclopramida,

se debe realizar una monitorización neonatal.

Lactancia

La metoclopramida se excreta en la leche materna a un nivel bajo. No se pueden excluir reacciones adversas en el lactante. Por lo tanto, no se recomienda metoclopramida durante la lactancia. Se debe considerar la interrupción de metoclopramida en mujeres en periodo de lactancia.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Metoclopramida puede producir somnolencia, mareo, discinesia y distonías que podrían afectar a la visión y también interferir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos. Las frecuencias se han definido según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Frecuencia no conocida	Metahemoglobinemia, que podría estar relacionada con una deficiencia en la NADH citocromo b5 reductasa, especialmente en neonatos (ver sección 4.4). Sulfohemoglobinemia, principalmente en la administración concomitante de dosis altas de medicamentos que liberan azufre.
Trastornos cardíacos		
	Poco frecuentes	Bradicardia, particularmente con presentaciones intravenosas.
	Frecuencia no conocida	Paro cardíaco, que ocurre poco después del uso inyectable, y que puede ser una consecuencia de bradicardia (ver sección 4.4). Bloqueo atrioventricular, Paro sinusal particularmente con las presentaciones intravenosas; Electrocardiograma QT prolongado; Torsade de Pointes.
Trastornos endocrinos*		
	Poco frecuentes	Amenorrea, Hiperprolactinemia,
	Raras	Galactorrea.
	Frecuencia no conocida	Ginecomastia.
Trastornos gastrointestinales		
	Frecuentes	Diarrea.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	Frecuentes	Astenia.
Trastornos del sistema inmunológico		
	Poco frecuentes	Hipersensibilidad.
	Frecuencia	Reacción anafiláctica (incluyendo shock anafiláctico)

	no conocida	particularmente con presentaciones intravenosas).
Trastornos del sistema nervioso		
	Muy frecuentes	Somnolencia.
	Frecuentes	Trastornos extrapiramidales (especialmente en niños y adultos jóvenes y/o cuando se ha excedido la dosis recomendada, incluso siguiendo la administración de una única dosis de este medicamento (ver sección 4.4), Parkinsonismo, Acatisia.
	Poco frecuentes	Distonía (incluidas alteraciones visuales y crisis oculógira), Discinesia, Nivel de consciencia disminuido.
	Raras	Convulsiones especialmente en pacientes epilépticos.
	Frecuencia no conocida	Discinesia tardía que podría ser persistente, durante o después de un tratamiento prolongado, particularmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4), Síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4).
Trastornos psiquiátricos		
	Frecuentes	Depresión.
	Poco frecuentes	Alucinación.
	Raras	Estado de confusión.
	Frecuencia no conocida	Ideación suicida
Trastornos vasculares		
	Frecuentes	Hipotensión, particularmente con fórmulas intravenosas.
	Frecuencia no conocida	Shock, síncope después del uso inyectable, hipertensión aguda en pacientes con o sin feocromocitoma (ver sección 4.3). Aumento transitorio de la presión arterial.

*Trastornos endocrinos durante el tratamiento prolongado en relación con hiperprolactinemia (amenorrea, galactorrea, ginecomastia).

Las siguientes reacciones, algunas veces asociadas, suceden más frecuentemente cuando se usan dosis altas:

- Síntomas extrapiramidales: distonía aguda y discinesia, síndrome de Parkinson, acatisia, incluso después de la administración de una dosis única del medicamento, particularmente en niños y adultos jóvenes (ver sección 3.4).
- Somnolencia, nivel de consciencia disminuido, confusión, alucinación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Síntomas

Se pueden producir trastornos extrapiramidales, somnolencia, nivel de consciencia disminuido, confusión, alucinación, y paro cardio-respiratorio.

Tratamiento

En caso de síntomas extrapiramidales relacionados o no con la sobredosis, el tratamiento es solo sintomático (benzodiazepinas en niños y/o medicamentos anticolinérgicos antiparkinsonianos en adultos).

Se deben instaurar un tratamiento sintomático y una monitorización continua de las funciones cardiovasculares y respiratorias de acuerdo con el estatus clínico.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: procinéticos; código ATC: A03F A.

Es un sustituto de la benzamida que pertenece a los neurolépticos y se utiliza principalmente por sus propiedades antieméticas.

La actividad antiemética resulta de dos mecanismos de acción:

- antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2 de estimulación quimioceptora y en el centro emético de la médula implicada en la apomorfina-vómito inducido.
- antagonismo de los receptores serotoninérgicos 5-HT3 y agonismo de los receptores 5-HT4 implicados en el vómito provocado por la quimioterapia.

También posee una actividad procinéctica con el mecanismo de acción siguiente:

- Antagonismo de los receptores D2 al nivel periférico y acción anticolinérgica indirecta que facilita la liberación de acetilcolina.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Tras su administración, el fármaco se distribuye pronto hacia la mayor parte de los tejidos (volumen de distribución: 3,5 litros/Kg) y cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y la placenta. Su concentración en la leche materna puede sobrepasar a la del plasma. La metoclopramida se une en un 13-30% a las proteínas plasmáticas. Hasta 39% de la metoclopramida se excreta sin cambios por la orina y el resto se elimina en ésta y en la bilis después de su conjugación con sulfato o ácido glucurónico, siendo el sulfoconjugado N-4 el metabolito principal. La vida media del fármaco en la circulación es de cinco a seis horas.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de metoclopramida se reduce hasta un 70% en pacientes con una insuficiencia renal grave, mientras que la semivida de eliminación plasmática aumenta (aproximadamente 10 horas para el aclaramiento de creatinina de 10-50 ml/minuto y 15 horas para un aclaramiento de creatinina < 10 ml/minuto).

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis hepática, se ha observado la acumulación de metoclopramida asociada con una reducción del 50 % del aclaramiento plasmático.

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los datos de los estudios no clínicos (teratogenicidad, potencial mutagénico, potencial oncogénico, toxicidad oral crónica) realizados en diferentes especies (rata, conejo, ratón) no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio
Metabisulfito de sodio
Edetato disódico
Agua para inyección

Excipientes con efecto conocido:

Cada ampolla de 2mL contiene 6.84mg de sodio

Este medicamento contiene metabisulfito de sodio. Bisulfito de sodio utilizado como estabilizante y solubilizar ciertos colorantes y metabisulfito de sodio. Reacciones alérgicas

incluyendo anafilaxis y muerte han sido reportadas. Las reacciones de hipersensibilidad incluyendo broncoespasmo se han dado especialmente en pacientes con historia de asma o atopía.

5.1 INCOMPATIBILIDADES

Se recomienda evitar la mezcla de Metoclopramida 10mg/2mL solución inyectable con cualquier solución que presente una reacción alcalina ya que podría producirse una precipitación.

Metoclopramida 10mg/2mL solución inyectable es incompatible con las soluciones de bicarbonato sódico, gluconato cálcico, cefalotinas sódicas y otras cefalosporinas, cloranfenicol sódico, diamorfina, furosemida, pentobarbital sódico y fenobarbital.

5.2 INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.3 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Para la administración en perfusión, se tendrá que preparar la solución extemporáneamente.

Para la administración en perfusión, se podrá reconstituir Metoclopramida 10mg/2mL solución inyectable en las siguientes soluciones:

- Solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9%
- Solución isotónica de glucosa al 5%
- Solución de glucosa al 10%
- Solución hipertónica de glucosa al 30%
- Solución de cloruro de sodio al 0.9% y de glucosa al 5%
- Solución Ringer-lactato

Las instrucciones de uso y otras manipulaciones son las propias de cualquier forma inyectable.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. REFERENCIA

AEMPS

10/2019

Sanofi-Aventis S.A.

R.D. N° 1169-SS/DIGEMID/DAS/ERPF

7. REVISIÓN LOCAL

Versión 2

Diciembre/2019