

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Primperan 10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10,5 mg de Metoclopramida, cloridrato mono-hidratado como substância ativa (<> 10 mg de metoclopramida anidra, cloridrato).

Excipiente com efeito conhecido:
Lactose anidra - 76 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos circulares, planos, branco a branco marfim, com a gravação "PRIMPERAN 10" numa das faces e ranhura de quebra na outra face.
O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

População adulta

Primperan está indicado nos adultos para:

- Prevenção de náuseas e vômitos tardios induzidos por quimioterapia (NVIQ)
- Prevenção de náuseas e vômitos induzidos por radioterapia (NVIR)
- Tratamento sintomático de náuseas e vômitos, incluindo náuseas e vômitos induzidos por enxaqueca aguda. A metoclopramida pode ser usada em combinação com analgésicos orais para melhorar a absorção dos analgésicos na enxaqueca aguda.

População pediátrica

Primperan está indicado em crianças (com idades entre 1 a 18 anos) para:

- Prevenção de náuseas e vômitos tardios induzidos por quimioterapia (NVIQ) como opção de segunda linha

4.2 Posologia e modo de administração

Todas as indicações (doentes adultos)

A dose única recomendada é 10 mg, repetida até três vezes ao dia.

A dose diária máxima recomendada é 30 mg ou 0,5 mg/ kg de peso corporal.

A duração máxima do tratamento recomendada é 5 dias.

Prevenção de náuseas e vômitos tardios induzidos por quimioterapia (NVIQ)
(doentes pediátricos com idades entre 1 a 18 anos)

A dose recomendada é 0,1 a 0,15 mg/kg peso corporal, repetida até três vezes ao dia por via oral. A dose máxima nas 24 horas é 0,5 mg/kg de peso corporal.

Tabela de doses

Idade	Peso corporal	Dose	Frequência
1-3 anos	10-14 kg	1 mg	Até 3 vezes ao dia
3-5 anos	15-19 kg	2 mg	Até 3 vezes ao dia
5-9 anos	20-29 kg	2.5 mg	Até 3 vezes ao dia
9-18 anos	30-60 kg	5 mg	Até 3 vezes ao dia
15-18 anos	Acima de 60kg	10 mg	Até 3 vezes ao dia

Para a prevenção de náuseas e vômitos tardios induzidos por quimioterapia (NVIQ) a duração máxima do tratamento é de 5 dias.

O uso de comprimidos não é indicado em crianças que pesem menos de 30 kg. Outras formas farmacêuticas/dosagens podem ser mais adequadas para administração a esta população.

Modo de administração:

Um intervalo mínimo de 6 horas entre duas administrações é para ser respeitado, mesmo no caso de vômitos ou rejeição da dose (ver secção 4.4).

População especial

Idosos

Nos doentes idosos deve considerar-se uma redução da dose, com base na função renal e hepática e debilidade geral.

Compromisso renal:

Nos doentes com doença renal em estado terminal (depuração da creatinina $\leq$ 15 ml/min), a dose diária deve ser reduzida de 75%.

Nos doentes com compromisso renal médio a grave (depuração da creatinina 15-60 ml/min), a dose deve ser reduzida de 50% (ver secção 5.2).

Compromisso hepático:

Nos doentes com compromisso hepático grave, a dose deve ser reduzida de 50% (ver secção 5.2).

Outras formas farmacêuticas/dosagens podem ser mais adequadas para administração a estas populações.

População pediátrica

A metoclopramida está contraindicada em crianças com idade inferior a 1 ano (ver secção 4.3).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Hemorragia gastrointestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrointestinal para as quais a estimulação da motilidade gastrointestinal constitui um risco
- Feocromocitoma confirmado ou suspeito, devido ao risco de episódios de hipertensão grave
- História de neuroléticos ou discinesia tardia induzida por metoclopramida
- Epilepsia (aumento da intensidade e frequência das crises)
- Doença de Parkinson
- Combinação com levodopa ou agonistas dopaminérgicos (ver secção 4.5)
- História conhecida de metahemoglobinemia com metoclopramida ou de carência em NADH citocromo-b5.
- Uso em crianças com idade inferior a 1 ano de idade devido a um risco aumentado de doenças extrapiramidais (ver secção 4.4)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Perturbações neurológicas

Podem surgir perturbações extrapiramidais, particularmente em crianças ou adultos jovens, e/ou quando são usadas doses elevadas. Estas reações surgem, normalmente, no início do tratamento e podem surgir após uma administração única. A metoclopramida deve ser imediatamente descontinuada no caso de sintomas extrapiramidais. Estes efeitos são, geralmente, reversíveis após a descontinuação do tratamento, mas podem necessitar de um tratamento sintomático (benzodiazepinas nas crianças e/ou medicamentos anticolinérgicos antiparkinsonianos nos adultos).

O intervalo de tempo de pelo menos 6 horas entre cada administração de metoclopramida, mencionado na secção 4.2, deve ser respeitado, mesmo no caso de vômitos ou rejeição da dose, de forma a evitar sobredosagem.

O tratamento prolongado com metoclopramida pode provocar discinesia tardia, potencialmente irreversível, especialmente nos idosos. O tratamento não deve exceder os 3 meses devido ao risco de discinesia tardia (ver secção 4.8). O tratamento deve ser descontinuado se aparecerem sinais clínicos de discinesia tardia.

Foi notificado síndrome maligno dos neuroléticos com metoclopramida em combinação com neurolépticos assim como com metoclopramida em monoterapia (ver secção 4.8). No caso de sintomas do síndrome maligno dos neuroléticos a metoclopramida deve ser descontinuada imediatamente e deverá ser iniciado um tratamento apropriado.

Deve dedicar-se especial cuidado em doentes com condições neurológicas subjacentes e em doentes sob tratamento com outros medicamentos que atuam a nível central (ver secção 4.3)

Os sintomas da doença de Parkinson também podem se exacerbados pela metoclopramida.

Metohemoglobinémia

Foi notificada metohemoglobinémia que pode estar relacionada com a carência em NADH citocromo b5 redutase. Nestes casos a metoclopramida deve ser imediata e definitivamente descontinuada e iniciadas medidas apropriadas (tais como tratamento com azul de metileno).

Doenças cardíacas

Têm sido notificados casos de efeitos indesejáveis cardiovasculares graves, incluindo casos de colapso circulatório, bradicardia grave, paragem cardíaca e prolongamento do intervalo QT após administração injetável de metoclopramida, em particular por via intravenosa (ver secção 4.8).

Deve ter-se especial cuidado aquando da administração de metoclopramida, particularmente por via intravenosa à população idosa, aos doentes com alterações da condução cardíaca (incluindo prolongamento do intervalo QT), doentes com desequilíbrio eletrolítico não corrigido, bradicardia e àqueles tomando outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT.

As doses intravenosas devem ser administradas como um bólus lento (pelo menos mais de 3 minutos) de forma a reduzir o risco de efeitos secundários (p.ex., hipotensão, acatisia).

Compromisso renal e hepático

Nos doentes com compromisso renal ou com compromisso hepático grave, recomenda-se a redução da dose (ver secção 4.2).

Este medicamento contém lactose anidra. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Combinação contraindicada

A levodopa ou agonistas dopaminérgicos e metoclopramida têm um antagonismo mútuo (ver secção 4.3).

Combinação a ser evitada

O álcool potencia o efeito sedativo da metoclopramida.

Combinação a ter em consideração

Devido ao efeito procinético da metoclopramida, a absorção de alguns medicamentos pode ser alterada.

Anticolinérgicos e derivados morfínicos

Os anticolinérgicos e os derivados morfínicos podem ter ambos um antagonismo mútuo com a metoclopramida na motilidade do trato intestinal.

Depressores do sistema nervosa central (derivados morfínicos, ansiolíticos, sedativos antihistamínicos H1, sedativos antidepressivos, barbitúricos, clonidina e relacionados)

Os efeitos sedativos dos depressores do Sistema Nervoso Central e da metoclopramida são potenciados.

Neurolépticos

A metoclopramida pode ter um efeito aditivo com outros neurolépticos na ocorrência de perturbações extrapiramidais.

Medicamento serotoninérgicos

O uso de metoclopramida com medicamentos serotoninérgicos tais como SSRIs pode aumentar o risco do síndrome da serotonina.

Digoxina

A metoclopramida pode diminuir a biodisponibilidade da digoxina. É necessário monitorizar cuidadosamente a concentração plasmática da digoxina.

Ciclosporina

A metoclopramida aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina (Cmax cerca de 46% e exposição cerca de 22%). É necessário monitorizar cuidadosamente a concentração plasmática da ciclosporina. A consequência clínica é incerta.

Micacuvirum e suxametonium

A injeção de metoclopramida pode prolongar a duração do bloqueio neuromuscular (através da inibição da colinesterase plasmática).

Inibidores CYP2D6 fortes

Os níveis de exposição de metoclopramida aumentam quando coadministrada com inibidores CYP2D6 fortes tais como a fluoxetina e paroxetina. Embora o significado clínico seja incerto, os doentes devem ser monitorizados relativamente às reações adversas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas (mais de 1000 casos de exposição) indica que não há, nem toxicidade malformativa, nem fetotoxicidade. Se necessário do ponto de vista clínico, a metoclopramida pode ser usada durante a gravidez. Devido às propriedades farmacológicas (tal como com outros neurolépticos) no caso da metoclopramida ser administrada no final da gravidez, não se pode excluir o síndrome extrapiramidal no recém-nascido. A metoclopramida deve ser evitada no final da gravidez. Se se usar metoclopramida, deve fazer-se monitorização neonatal.

Amamentação

Níveis baixos de metoclopramida são excretados no leite materno. Não se pode excluir a ocorrência de reações adversas no bebé amamentado. A metoclopramida está contraindicada durante a amamentação. Em mulheres a amamentar, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com metoclopramida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A metoclopramida pode causar sonolência, tonturas, discinesia e distonias as quais podem afetar a visão e, também, interferir com a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Reações adversas listadas por Classes de Sistemas de Órgãos. As frequências são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Desconhecido	Metahemoglobinemia, que pode estar relacionada com carência em NADH citocromo b5 redutase, particularmente nos recém-nascidos (ver secção 4.4). Sulfa hemoglobinemia, principalmente com a administração concomitante de doses elevadas de medicamentos libertadores de enxofre
Cardiopatias		
	Pouco frequentes	Bradicardia, particularmente com a formulação intravenosa
	Desconhecido	Paragem cardíaca, que ocorre pouco tempo depois da utilização injetável e que pode ser subsequente a bradicardia (ver secção 4.4); Bloqueio auriculoventricular, paragem sinusal particularmente com a formulação intravenosa; Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT; Torsade de Pointes;
Doenças endócrinas*		
	Pouco frequentes	Amenorreia, Hiperprolactinemia
	Raros	Galactorreia
	Desconhecido	Ginecomastia
Doenças gastrointestinais		
	Frequentes	Diarreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Frequentes	Astenia
Doenças do sistema imunitário		
	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
	Desconhecido	Reação anafilática (incluindo choque anafilático particularmente com a formulação intravenosa)

Doenças do sistema nervoso		
	Muito frequentes	Sonolência
	Frequentes	Alterações extrapiramidais (particularmente em crianças e adultos jovens e/ou quando a dose recomendada é excedida, mesmo após administração de uma dose única do medicamento) (ver secção 4.4), Parkinsonismo, Acatasia
	Pouco frequentes	Distonia (incluindo distúrbios visuais e crises oculogírica), Discinesia, Diminuição do nível de consciência
	Raros	Convulsão especialmente em doentes epiléticos
	Desconhecido	Discinesia tardia que pode ser persistente, durante ou após tratamento prolongado, particularmente nos doentes idosos (ver secção 4.4), Síndrome maligno dos neuroléticos (ver secção 4.4)
Perturbações do foro psiquiátrico		
	Frequentes	Depressão
	Pouco frequentes	Alucinações
	Raros	Estado de confusão
Vasculopatias		
	Frequentes:	Hipotensão, particularmente com a formulação intravenosa
	Desconhecido	Choque, síncope após utilização injetável, Hipertensão aguda em doentes com feocromocitoma (ver secção 4.3) Aumento transitório na pressão arterial

* Doenças endócrinas após tratamento prolongado em relação com hiperprolactinémia (amenorreia, galactorreia, ginecomastia).

As seguintes reações, algumas vezes associadas, ocorrem mais frequentemente quando são usadas doses elevadas:

- Perturbações extrapiramidais: distonia aguda e discinesia, síndrome parkinsoniana, acatasia, mesmo após a administração de uma dose única do medicamento, particularmente em crianças e adultos jovens (ver secção 4.4).
- Sonolência, diminuição do nível de consciência, confusão, alucinações.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Podem ocorrer perturbações extrapiramidais, sonolência, diminuição do nível de consciência, confusão, alucinações e paragem cardiorespiratória.

Tratamento

No caso de sintomas extrapiramidais relacionados ou não com sobredosagem, o tratamento é apenas sintomático (benzodiazepinas nas crianças e/ou medicamentos anticolinérgicos antiparkinsonianos nos adultos).

Deve ser realizado um tratamento sintomático e uma monitorização contínua das funções cardiovascular e respiratória de acordo com a situação clínica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.3.1 - Aparelho digestivo. Modificadores da motilidade gastrointestinal. Modificadores da motilidade gástrica ou procinéticos

Grupo farmacoterapêutico: 2.7 - Sistema Nervoso Central. Antieméticos e antivertiginosos

Código ATC: A03F A01

A metoclopramida é uma benzamida substituída da classe dos neurolépticos, principalmente usada pelas suas propriedades antieméticas.

A atividade antiemética resulta de dois mecanismos de ação;

-antagonismo dos recetores dopaminérgico D2 na zona de atuação do quimiorreceptor e no centro emético na medula implicada no vômito induzido pela apomorfina.

-antagonismo dos recetores serotoninérgicos 5-HT3 e agonismo dos recetores 5-HT4 relacionados com o vômito provocado pela quimioterapia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral e intramuscular, a biodisponibilidade relativa é de 60 a 100%, comparativamente com a via intravenosa. As concentrações séricas máximas verificam-se em 0,5 a 2 horas.

Após administração retal, a biodisponibilidade é mais baixa (53 a 72%) e as concentrações séricas máximas são alcançadas mais tarde (2 a 3 horas).

A distribuição da metoclopramida é grande e rápida.

A metoclopramida é principalmente eliminada na urina sob a forma inalterada, na forma sulfo ou glucorono-conjugada, sendo o principal metabolito o N-4 sulfoconjugado.

Qualquer que seja a via de administração, a semivida de eliminação plasmática é de 5 a 6 horas.

Compromisso renal

A depuração da metoclopramida é reduzida até cerca de 70% nos doentes com compromisso renal grave, enquanto que a semivida de eliminação plasmática é aumentada (aproximadamente 10 horas para uma depuração da creatinina de 10-50 mL/minuto e 15 horas para uma depuração da creatinina <10 mL/minuto).

Compromisso hepático

Nos doentes com cirrose hepática, observou-se acumulação da metoclopramida associada com uma redução de 50% na depuração plasmática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estes dados não indicam a necessidade de precauções especiais para além das já mencionadas anteriormente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose anidra
Celulose microcristalina 101
Amido de milho
Aerosil 200
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 20 e 60 comprimidos acondicionados em blisters de PVC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Empreendimento Lagoas Park
Edifício 7- 3º Piso
2740-244 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO (S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 9138222 – 20 comprimidos, 10 mg, blister PVC/Alumínio

Nº de registo: 9138230 – 60 comprimidos, 10 mg, blister PVC/Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de março de 1981

Data de Revisão: 15 de novembro de 2002

Data da última renovação: 15 de novembro de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO