

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MAALOX NAUSEA Adulti 5 mg compresse effervescenti
MAALOX NAUSEA Adulti 5 mg granulato effervescente

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa effervescente contiene:

Principio attivo:

metoclopramide cloridrato 5 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio, potassio e sorbitolo (E420) 192 mg per compressa effervescente (vedere paragrafo 4.4).

Una bustina di granulato effervescente contiene:

Principio attivo:

metoclopramide cloridrato 5 mg

Eccipienti con effetti noti: saccarosio e sodio.

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

MAALOX NAUSEA è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico della nausea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'uso del prodotto è limitato ai pazienti adulti. È controindicato l'uso nei bambini al di sotto dei 16 anni di età (vedere paragrafo 4.3). Non è raccomandato l'uso nella fascia di età 16-18.

Modo di somministrazione

Una bustina di granulato effervescente o una compressa effervescente prima dei pasti o al momento dell'insorgenza dei disturbi, in mezzo bicchiere d'acqua, 2-3 volte al giorno.

La durata massima raccomandata del trattamento è di 5 giorni.

La dose giornaliera massima raccomandata è di 30 mg.

Non superare le dosi consigliate.

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).

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani occorre considerare una riduzione della dose in base alla funzionalità renale ed

epatica e alla suscettibilità generale. In particolare i pazienti anziani devono attenersi ai dosaggi minimi sopra indicati.

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 malattia 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).

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.
- Pazienti affetti da glaucoma e altre affezioni extrapiramidali conclamate o in corso di terapia con anticolinergici.
- 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.
- Bambini al di sotto dei 16 anni.
- Primo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

La metoclopramide è controindicata nei pazienti in trattamento con farmaci potenzialmente in grado di determinare reazioni extrapiramidali (antimonoamminossidasi, neurolettici come fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, ecc.).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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.

È 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.

Metaemoglobinemia

È stata riportata metaemoglobinemia 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

Metoclopramide può indurre torsione di punta, pertanto si deve prestare particolare cautela nella somministrazione del farmaco nei pazienti per i quali è noto un fattore di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT come:

- bilancio elettrolitico alterato (esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia);
- sindrome congenita del QT lungo;
- bradicardia;
- l'uso concomitante di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT come antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale ed epatica

Nei pazienti con insufficienza renale o con grave insufficienza epatica, si raccomanda una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Particolare cautela deve essere adottata nell'usare il prodotto in pazienti contemporaneamente trattati con fenotiazine poiché anche questi farmaci, come la metoclopramide, possono determinare la comparsa di sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.3).

Metabolizzatori lenti del CYP2D6

Nei pazienti con scarsa attività metabolica del CYP2D6 potrebbe aumentare il rischio di disturbi extrapiramidali e di altri effetti indesiderati alla metoclopramide (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Maalox nausea Adulti 5 mg compresse effervescenti contiene:

- circa 66 mg di **sodio** per compressa effervescente, equivalente al 3,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- 192 mg di **sorbitolo** per compressa effervescente. 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.
- 6,44 mmol di **potassio** per compressa effervescente. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

Maalox nausea Adulti 5 mg granulato effervescente contiene:

- 3,95 g di **saccarosio** per bustina: 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.

- 157,55 mg di **sodio** per bustina equivalente al 7,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Non usare per trattamenti prolungati.

Dopo massimo 3 giorni di trattamento senza risultati apprezzabili consultare il medico.

Come per i neurolettici, si può verificare una sindrome maligna da neurolettici (NMS) caratterizzata da ipertermia, disturbi extrapiramidali, instabilità del sistema nervoso autonomico ed aumento del CPK. Pertanto è necessaria cautela in caso di comparsa di febbre, uno dei sintomi di NMS, e metoclopramide va sospesa in caso di sospetto di NMS. Metoclopramide non è consigliata nei pazienti epilettici poiché le benzamidi possono abbassare la soglia epilettica.

Non è raccomandato l'uso nella fascia di età 16-18.

Il possibile incremento dei livelli di prolattina dovrebbe essere attentamente considerato, in particolare nei pazienti affetti da tumore al seno o da adenoma ipofisario secernente prolattina.

È sconsigliato l'uso concomitante della metoclopramide con bevande alcoliche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Associazioni controindicate

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

Associazioni da evitare

L'alcool 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 ed i derivati della morfina potrebbero entrambi avere effetto antagonista verso la metoclopramide sulla motilità del tratto digerente.

Farmaci deprimenti il SNC (derivati della morfina, ipnotici, 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 (fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni ecc.) nel caso di disordini extrapiramidali.

Farmaci serotoninergici

L'utilizzo di metoclopramide con farmaci serotoninergici come gli SSRI può aumentare il rischio di sindrome serotoninica.

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).

Cisplatino

Alcune osservazioni riportano, con metoclopramide, un aumento della tossicità renale del cisplatino.

Insulina

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

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.

Rifampicina

In uno studio pubblicato condotto su 12 volontari sani, la somministrazione di 600 mg di rifampicina per 6 giorni ha ridotto l'esposizione plasmatica (AUC - Area sotto la curva) e la concentrazione massima (C_{max}) di metoclopramide rispettivamente del 68% e del 35%. Sebbene la significatività clinica sia incerta, quando la metoclopramide viene combinata con rifampicina o con altri induttori forti (ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) i pazienti devono essere monitorati per qualunque mancato effetto antiemetico.

La metoclopramide inoltre riduce gli effetti dell'apomorfina sul S.N.C.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del prodotto nel primo trimestre di gravidanza è controindicato.

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.

In alternativa, ricorrere all'allattamento artificiale.

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. Tali effetti possono essere potenziati dall'assunzione di farmaci depressivi il sistema nervoso centrale o alcool.

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 definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario		
	Non nota	Reazione anafilattica (incluso shock anafilattico in particolare con la formulazione endovenosa).
	Non comune	Ipersensibilità.
Patologie del sistema emolinfopoietico		
	Non nota	Metemoglobinemia, che può essere correlata al deficit di NADH citocromo b5 reduttasi, 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	Bradicardia, 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; aumento della pressione sanguigna in pazienti con feocromocitoma confermato o presunto (vedere paragrafo 4.3).
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.
Patologie del sistema nervoso		
	Molto comune	Sonnolenza.
	Comune	Disturbi extrapiramidali ^b (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 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.
	Non nota	Ideazione suicidaria.
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); - aumento transitorio della pressione sanguigna.

*Le patologie endocrine durante il trattamento prolungato in relazione all'iperprolattinemia (amenorrea, galattorrea, ginecomastia).

§I pazienti con scarsa attività metabolica del CYP2D6 possono avere maggior rischio di sviluppare disturbi extrapiramidali (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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 farmaco, 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 <https://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 cardiorespiratorio.

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 della funzionalità cardiovascolare e respiratoria deve essere praticato in base allo stato clinico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per i disturbi funzionali gastrointestinali – Procinetici, Codice ATC: A03FA01.

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 aspecifico 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 periferica 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 dal duodeno nello stomaco e nell'esofago.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la metoclopramide viene rapidamente assorbita nell'uomo, a livello gastrointestinale, raggiungendo il picco di concentrazione massima plasmatica entro 40-120 minuti; l'assorbimento può tuttavia essere ritardato o ridotto in pazienti con gastroparesi.

Biotrasformazione

La metoclopramide subisce un metabolismo enzimatico tramite ossidazione e reazioni di coniugazione con acido glucuronico e acido solforico nel fegato. Il citocromo CYP2D6, enzima soggetto a grande variabilità genetica, è il principale enzima coinvolto nel metabolismo ossidativo della metoclopramide.

Eliminazione

L'emivita plasmatica del farmaco è di circa 4 ore. La metoclopramide è quindi eliminata con le urine sia come tale che sotto forma di metabolita entro le 24 ore.

Popolazioni speciali

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.

Metabolizzatori lenti del CYP2D6

L'eliminazione della metoclopramide può essere rallentata nei pazienti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 (rispetto ai pazienti che sono metabolizzatori intermedi, estensivi o ultra-rapidi del CYP2D6).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati sull'animale sperimentale non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse effervescenti:

citrato monosodico anidro, potassio bicarbonato, acido citrico anidro, potassio carbonato, sorbitolo (E420), macrogol 6000, leucina, saccarina sodica, aroma limone.

Granulato effervescente:

saccarosio, sodio bicarbonato, acido tartarico, sodio cloruro, gomma arabica, aroma arancio, aroma limone.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse effervescenti: conservare a temperatura inferiore a 30°C, nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Bustine granulato effervescente: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 20 compresse effervescenti in blister.

Astuccio da 20 bustine in accoppiato carta/alluminio/polietilene.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Opella Healthcare Italy S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/b – IT-20158 Milano (Italia).

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Compresse effervescenti AIC 033013018

Granulato effervescente AIC 033013020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Giugno 2000

Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO