

PLASIL[®]

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimido

100 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA. Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PLASIL®

cloridrato de metoclopramida

APRESENTAÇÃO

Comprimido 10 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 10,53 mg de cloridrato de metoclopramida monoidratado equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida anidro.

Excipientes: estearato de magnésio, amido de milho seco e lactose anidra.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- distúrbios da motilidade gastrointestinal e
- náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas, secundárias a medicamentos).

PLASIL é utilizado também para facilitar os procedimentos radiológicos do trato gastrointestinal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança antiemética de PLASIL –Metoclopramida – podem ser comprovadas no estudo de Strum S.B. et al (1982) envolvendo 38 pacientes que potencialmente desenvolveriam náuseas e vômitos em tratamento quimioterápico.

Grumberg et al.(1984) em seu estudo com 33 pacientes pré-usuários de quimioterapia –cisplatina - randomizado duplo-cego cruzado também comprovou a eficácia antiemética de PLASIL em doses maiores que as terapêuticas, nesses casos em que a presença de vômitos e náuseas é comum a todos. No estudo randomizado duplo-cego de Anthony L.B. et al. (1986) comparando a eficácia antiemética entre a administração medicamentosa oral e a intravenosa de metoclopramida, envolvendo 66 pacientes, comprovou-se que tanto a via oral como a via intravenosa são equivalentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

PLASIL é um produto de síntese original dotado de características químicas farmacológicas e terapêuticas peculiares; sua substância ativa metoclopramida é quimicamente o cloridrato de (N-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida.

A metoclopramida, antagonista da dopamina, estimula a motilidade muscular lisa do trato gastrointestinal superior, sem estimular as secreções gástrica, biliar e pancreática. Seu mecanismo de ação é desconhecido, parecendo sensibilizar os tecidos para a atividade da acetilcolina. O efeito da metoclopramida na motilidade não é dependente da inervação vagal intacta, porém, pode ser abolido pelas drogas anticolinérgicas.

A metoclopramida aumenta o tônus e amplitude das contrações gástricas (especialmente antral), relaxa o esfíncter pilórico, duodeno e jejuno, resultando no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal acelerados. Aumenta o tônus de repouso do esfíncter esofágico inferior.

Propriedades farmacocinéticas

A metoclopramida sofre metabolismo hepático insignificante, exceto para conjugação simples. Seu uso seguro tem sido descrito em pacientes com doença hepática avançada com função renal normal.

Após a dose oral, o pico plasmático é alcançado em 30 a 60 minutos. A sua excreção é feita principalmente pela urina e sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PLASIL é contraindicado nos seguintes casos:

- em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade à metoclopramida ou a qualquer componentes da fórmula;
- em que a estimulação da motilidade gastrointestinal seja perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia gastrointestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrointestinal;
- em pacientes epiléticos ou que estejam recebendo outros fármacos que possam causar reações extrapiramidais, uma vez que a frequência e intensidade destas reações podem ser aumentadas;
- em pacientes com feocromocitoma suspeita ou confirmada, pois pode desencadear crise hipertensiva, devido à provável liberação de catecolaminas do tumor. Esta crise hipertensiva pode ser controlada com fentolamina;
- em pacientes com histórico de discinesia tardia induzida por neurolépticos ou metoclopramida;
- em combinação com levodopa ou agonistas dopaminérgicos devido a um antagonismo mútuo;
- doença de Parkinson;
- histórico conhecido de metemoglobinemia com metoclopramida ou deficiência de NADH citocromo b5 redutase.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 1 ano de idade, devido ao risco de aumento da ocorrência de desordens extrapiramidais nesta faixa etária

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Podem ocorrer sintomas extrapiramidais, particularmente em crianças e adultos jovens e/ou quando são administradas altas doses (vide Reações Adversas). Essas reações são completamente revertidas após a interrupção do tratamento. Um tratamento sintomático pode ser necessário (benzodiazepinas em crianças e/ou fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos em adultos). Na maioria dos casos, consistem de sensação de inquietude; ocasionalmente podem ocorrer movimentos involuntários dos membros e da face; raramente se observa torcicolo, crises oculógiras, protrusão rítmica da língua, fala do tipo bulbar ou trismo.

O tratamento com PLASIL não deve exceder 3 meses devido ao risco de discinesia tardia.

Respeite o intervalo de tempo de ao menos 6 horas especificado no item posologia, entre cada administração de PLASIL, mesmo em casos de vômito e rejeição da dose, de forma a evitar superdose.

A metoclopramida não é recomendada em pacientes epiléticos, visto que as benzamidas podem diminuir o limiar epilético.

Como com neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) caracterizada por hipertermia, distúrbios extrapiramidais, instabilidade nervosa autonômica e elevação de CPK. Portanto, deve-se ter cautela se ocorrer febre, um dos sintomas da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), e a administração de PLASIL deve ser interrompida se houver suspeita da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM).

Pacientes sob terapia prolongada devem ser reavaliados periodicamente.

Em pacientes com deficiência hepática ou renal é recomendada diminuição da dose (vide Posologia e Modo de Usar).

Pode ocorrer metemoglobinemia, relacionada a deficiência na NADH citocromo b5 redutase. Nesses casos a metoclopramida deve ser imediatamente e permanentemente suspensa e adotadas medidas apropriadas.

A metoclopramida pode induzir Torsade de Pointes, portanto, recomenda-se cautela em pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para prolongamento do intervalo QT, isto é:

- desequilíbrio eletrolítico não corrigido (por exemplo, hipocalemia e hipomagnesemia).
- síndrome do intervalo QT longo – bradicardia.

Uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos Classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (vide Reações Adversas).

Gravidez e lactação

Estudos em pacientes grávidas (>1000), não indicaram má formação fetal ou toxicidade neonatal durante o primeiro trimestre da gravidez. Uma quantidade limitada de informações em pacientes grávidas (>300) indicou não haver toxicidade neonatal nos outros trimestres. Estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva. Se necessário, o uso de metoclopramida pode ser considerado durante a gravidez. Devido às suas propriedades farmacológicas, assim como outras benzamidas, caso a metoclopramida seja administrada antes do parto, distúrbios extrapiramidais no recém-nascido não podem ser excluídos. A metoclopramida é excretada pelo leite materno e reações adversas no bebê não podem ser excluídas. Deve-se escolher entre interromper a amamentação ou abster-se do tratamento com metoclopramida durante a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos

A ocorrência de discinesia tardia tem sido relatada em pacientes idosos tratados por períodos prolongados. Deve-se considerar redução da dose em pacientes idosos com base na função renal ou hepática e fragilidade geral.

Crianças e adultos jovens

As reações extrapiramidais podem ser mais frequentes em crianças e adultos jovens, podendo ocorrer após uma única dose.

O uso em crianças com menos de 1 ano de idade é contraindicado (vide Contraindicações).

Para combinações de metoclopramida

O uso em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos não é recomendado.

Uso em pacientes diabéticos

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia. Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, conseqüentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal severa ("clearance" de creatinina ≤ 15 mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 75%.

Em pacientes com insuficiência renal moderada a severa ("clearance" de creatinina de 15 – 60 mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 50%.

Uso em pacientes com câncer de mama

A metoclopramida pode aumentar os níveis de prolactina, o que deve ser considerado em pacientes com câncer de mama detectado previamente.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática severa, a dose deve ser reduzida em 50%.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pode ocorrer sonolência após a administração de metoclopramida, potencializada por depressores do sistema nervoso central, álcool; a habilidade em dirigir veículos ou operar máquinas pode ficar prejudicada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Combinação contraindicada: levodopa ou agonistas dopaminérgicos e metoclopramida possuem antagonismo mútuo.

Combinações a serem evitadas: álcool potencializa o efeito sedativo da metoclopramida.

Combinações a serem levadas em consideração:

- Anticolinérgicos e derivados da morfina: anticolinérgicos e derivados da morfina têm ambos antagonismo mútuo com a metoclopramida na motilidade do trato digestivo.
- Depressores do sistema nervoso central (derivados da morfina, hipnóticos, ansiolíticos, anti-histamínicos H1 sedativos, antidepressivos sedativos, barbituratos, clonidina e substâncias relacionadas): O efeito sedativo dos depressores do SNC e da metoclopramida são potencializados.
- Neurolépticos: metoclopramida pode ter efeito aditivo com neurolépticos para a ocorrência de problemas extrapiramidais.

- Devidos aos efeitos procinéticos da metoclopramida, a absorção de certos fármacos pode estar modificada.
- Digoxina: metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina. É necessária cuidadosa monitoração da concentração plasmática da digoxina.
- Ciclosporina: metoclopramida aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina. É necessário cuidados com a monitorização da concentração plasmática da ciclosporina.
- Inibidores potentes da CYP2D6 tal como fluoxetina. Os níveis de exposição de metoclopramida são aumentados quando coadministrado com inibidores potentes da CYP2D6 como, por exemplo, a fluoxetina.

Exames de laboratórios

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de cloridrato de metoclopramida em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PLASIL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos circulares, brancos a levemente amarelados, com sulco no diâmetro de uma face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração de comprimidos deve ser feita 10 minutos antes das refeições.

O comprimido deve ser ingerido com líquido, por via oral.

Uso em adultos

PLASIL 10 mg: 1 comprimido, 3 vezes ao dia, via oral, 10 minutos antes das refeições.

Não há estudos dos efeitos de PLASIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Pacientes diabéticos

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia. Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, consequentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Considerando-se que a excreção da metoclopramida é principalmente renal, em pacientes com "clearance" de creatinina inferior a 40 mL/min, o tratamento deve ser iniciado com aproximadamente metade da dose recomendada. Dependendo da eficácia clínica e condições de segurança do paciente, a dose pode ser ajustada a critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum ($\geq 10\%$)

Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)

Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)

Reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)

Reação muito rara ($< 0,01\%$)

Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

Sistema nervoso

Muito comum: sonolência.

Comum: sintomas extrapiramidais, mesmo após administração de dose única do fármaco, principalmente em crianças e adultos jovens (vide Advertência e Precauções), síndrome parkinsoniana, acatisia.

Incomum: distonia e discinesia agudas, diminuição do nível de consciência.

Raro: convulsões.

Desconhecido: discinesia tardia, durante ou após tratamento prolongado, principalmente em pacientes idosos (vide Advertências e Precauções), Síndrome Neuroléptica Maligna.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: depressão.

Incomum: alucinação.

Raro: confusão.

Desconhecido: ideias suicidas.

Distúrbio gastrointestinal

Comum: diarreia.

Distúrbios no sistema linfático e sanguíneo

Desconhecido: metemoglobinemia, que pode estar relacionada a deficiência do NADH citocromo b5 redutase, principalmente em neonatos (vide Advertências e Precauções).

Sulfaemoglobinemia, principalmente com administração concomitante de altas doses de medicamentos libertadores de enxofre.

Distúrbios endócrinos*

Incomum: amenorreia, hiperprolactinemia.

Raro: galactorreia.

Desconhecido: ginecomastia.

*Problemas endócrinos durante tratamento prolongado relacionados com hiperprolactinemia (amenorreia, galactorreia, ginecomastia).

Distúrbios gerais ou no local da administração

Comum: astenia.

Incomum: hipersensibilidade.

Desconhecido: reações anafiláticas (incluindo choque anafilático particularmente com a formulação intravenosa).

Distúrbios cardíacos

Incomum: bradicardia, particularmente com a formulação intravenosa.

Desconhecido: bloqueio atrioventricular particularmente com a formulação intravenosa, parada cardíaca, ocorrendo logo após o uso da solução injetável a qual pode ser subsequente a bradicardia (vide Posologia e Modo de Usar – Administração). Aumento da pressão sanguínea em pacientes com ou sem feocromocitoma (vide Contraindicações).

Prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes (vide Quando não devo usar este medicamento?).

Distúrbios vasculares

Comum: hipotensão especialmente com a formulação intravenosa.

Incomum: choque, síncope após uso injetável.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Podem ocorrer reações extrapiramidais e sonolência, diminuição do nível de consciência, confusão e alucinações.

Gerenciamento

O tratamento para problemas extrapiramidais é somente sintomático (benzodiazepinas em crianças e/ou medicamentos anticolinérgicos e anti-parkinsonianos em adultos).

Os sintomas são autolimitantes e geralmente desaparecem em 24 horas. A diálise não parece ser método efetivo de remoção da metoclopramida em caso de superdose.

Nos casos de metemoglobinemia, esta poderá ser revertida pela administração intravenosa de azul de metileno.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0193

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB201213

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas ²³
02/04/2013	0243973/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2011	0697827/11-4	10270 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009	Anuído em 19/04/2012	Esta bula não sofreu alteração, foi submetida somente para ser incluída e disponibilizada no Bulário Eletrônico da ANVISA	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 5 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD INC X 2 ML 1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML 4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML
06/03/2014	0163687/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0163687/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	Composição Dizeres legais	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 5 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD INC X 2 ML 1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML 4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML

21/03/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2014	<p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>4. Contraindicações</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Advertências e Precauções</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. Reações Adversas</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p>10. Superdose</p>	VP/VPS	<p>10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20</p> <p>5 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD INC X 2 ML</p> <p>1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML</p> <p>4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML</p>
------------	--	--	------------	--	--	------------	---	--------	--

PLASIL[®]

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Solução oral

1 mg/mL

Gotas

4 mg/mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA. Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PLASIL®

cloridrato de metoclopramida

APRESENTAÇÕES

Solução oral 1 mg/mL: frasco com 100 mL + medida graduada em 2,5 - 5 - 7,5 - 10 mL.

USO ORAL. USO ADULTO.

Gotas 4 mg/mL: frasco com 10 mL.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

PLASIL SOLUÇÃO ORAL:

Cada mL contém 1,055 mg cloridrato de metoclopramida monoidratado equivalente a 1 mg de cloridrato de metoclopramida anidro.

Excipientes: hietelose, sacarina, ácido sórbico, metilparabeno, propilparabeno, aroma de caramelo, essência de caramelo, propilenoglicol, álcool etílico, aroma de tangerina solúvel, hidróxido de sódio e água purificada.

PLASIL GOTAS:

Cada mL (21 gotas) contém 4,20 mg de cloridrato de metoclopramida monoidratado equivalente a 4 mg de cloridrato de metoclopramida anidro.

Excipientes: ácido sórbico, metabissulfito de sódio, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica di-hidratada, hidróxido de sódio e água purificada.

Cada 1 mL de PLASIL gotas equivale a 21 gotas e 1 gota equivale a 0,19 mg de cloridrato de metoclopramida anidro.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- distúrbios da motilidade gastrointestinal e
- náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas, secundárias a medicamentos).

PLASIL é utilizado também para facilitar os procedimentos radiológicos do trato gastrointestinal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança antiemética de PLASIL –Metoclopramida – podem ser comprovadas no estudo de Strum S.B. et al (1982) envolvendo 38 pacientes que potencialmente desenvolveriam náuseas e vômitos em tratamento quimioterápico.

Grumberg et al.(1984) em seu estudo com 33 pacientes pré-usuários de quimioterapia –cisplatina - randomizado duplo-cego cruzado também comprovou a eficácia antiemética de PLASIL em doses maiores que as terapêuticas, nesses casos em que a presença de vômitos e náuseas é comum a todos. No estudo randomizado duplo-cego de Anthony L.B. et al. (1986) comparando a eficácia antiemética entre a administração medicamentosa oral e a intravenosa de metoclopramida, envolvendo 66 pacientes, comprovou-se que tanto a via oral como a via intravenosa são equivalentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

PLASIL é um produto de síntese original dotado de características químicas farmacológicas e terapêuticas peculiares; sua substância ativa metoclopramida é quimicamente o cloridrato de (N-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida.

A metoclopramida, antagonista da dopamina, estimula a motilidade muscular lisa do trato gastrointestinal superior, sem estimular as secreções gástrica, biliar e pancreática. Seu mecanismo de ação é desconhecido, parecendo sensibilizar os tecidos para a atividade da acetilcolina. O efeito da metoclopramida na motilidade não é dependente da inervação vagal intacta, porém, pode ser abolido pelas drogas anticolinérgicas.

A metoclopramida aumenta o tônus e amplitude das contrações gástricas (especialmente antral), relaxa o esfíncter pilórico, duodeno e jejuno, resultando no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal acelerados. Aumenta o tônus de repouso do esfíncter esofágico inferior.

Propriedades farmacocinéticas

A metoclopramida sofre metabolismo hepático insignificante, exceto para conjugação simples. Seu uso seguro tem sido descrito em pacientes com doença hepática avançada com função renal normal. Após a dose oral, o pico plasmático é alcançado em 30 a 60 minutos. A sua excreção é feita principalmente pela urina e sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PLASIL é contraindicado nos seguintes casos:

- em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade a metoclopramida ou a qualquer componente da fórmula;
- em que a estimulação da motilidade gastrointestinal seja perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia gastrointestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrointestinal;
- em pacientes epiléticos ou que estejam recebendo outros fármacos que possam causar reações extrapiramidais, uma vez que a frequência e intensidade destas reações podem ser aumentadas;
- em pacientes com feocromocitoma suspeita ou confirmada, pois pode desencadear crise hipertensiva, devido à provável liberação de catecolaminas do tumor. Esta crise hipertensiva pode ser controlada com fentolamina;
- em pacientes com histórico de discinesia tardia induzida por neurolépticos ou metoclopramida;
- em combinação com levodopa ou agonistas dopaminérgicos devido a um antagonismo mútuo;
- doença de Parkinson;
- histórico conhecido de metemoglobinemia com metoclopramida ou deficiência de NADH citocromo b5 redutase.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 1 ano de idade, devido ao risco de aumento da ocorrência de distúrbios extrapiramidais nesta faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Podem ocorrer sintomas extrapiramidais, particularmente em crianças e adultos jovens e/ou quando são administradas altas doses (vide Reações Adversas). Essas reações são completamente revertidas após a interrupção do tratamento. Um tratamento sintomático pode ser necessário (benzodiazepinas em crianças e/ou fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos em adultos). Na maioria dos casos, consistem de sensação de inquietude; ocasionalmente podem ocorrer movimentos involuntários dos membros e da face; raramente se observa torcicolo, crises oculógiras, protrusão rítmica da língua, fala do tipo bulbar ou trismo.

O tratamento com PLASIL não deve exceder 3 meses devido ao risco de discinesia tardia.

Respeite o intervalo de tempo de ao menos 6 horas, especificado no item posologia, entre cada administração de PLASIL, mesmo em casos de vômito e rejeição da dose, de forma a evitar superdose.

A metoclopramida não é recomendada em pacientes epiléticos, visto que as benzamidas podem diminuir o limiar epilético.

Como com neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) caracterizada por hipertermia, distúrbios extrapiramidais, instabilidade nervosa autonômica e elevação de CPK. Portanto, deve-se ter cautela se ocorrer febre, um dos sintomas da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), e a administração de PLASIL deve ser interrompida se houver suspeita da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM).

Pacientes sob terapia prolongada devem ser reavaliados periodicamente.

PLASIL gotas contém metabissulfito de sódio, o qual pode desencadear reações do tipo alérgico incluindo choque anafilático e de risco à vida ou crises asmáticas menos severas em pacientes suscetíveis. A prevalência da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa, sendo mais frequente em pacientes asmáticos do que em não-asimáticos.

Em pacientes com deficiência hepática ou renal é recomendada diminuição da dose (vide Posologia e Modo de Usar).

Pode ocorrer metemoglobinemia, relacionada a deficiência na NADH citocromo b5 redutase. Nesses casos a metoclopramida deve ser imediatamente e permanentemente suspensa e adotadas medidas apropriadas.

A metoclopramida pode induzir Torsade de Pointes, portanto, recomenda-se cautela em pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para prolongamento do intervalo QT, isto é:

- desequilíbrio eletrolítico não corrigido (por exemplo, hipocalcemia e hipomagnesemia)
- síndrome do intervalo QT longo
- bradicardia

Uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos Classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (vide Reações Adversas)

Gravidez e lactação

Estudos em pacientes grávidas (>1000), não indicaram má formação fetal ou toxicidade neonatal durante o primeiro trimestre da gravidez. Uma quantidade limitada de informações em pacientes grávidas (>300) indicou não haver toxicidade neonatal nos outros trimestres. Estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva. Se necessário, o uso de metoclopramida pode ser considerado durante a gravidez. Devido às suas propriedades farmacológicas, assim como outras benzamidas, caso a metoclopramida seja administrada antes do parto, distúrbios extrapiramidais no recém-nascido não podem ser excluídos. A metoclopramida é excretada pelo leite materno e reações adversas no bebê não podem ser excluídas. Deve-se escolher entre interromper a amamentação ou abster-se do tratamento com metoclopramida durante a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos

A ocorrência de discinesia tardia tem sido relatada em pacientes idosos tratados por períodos prolongados. Deve-se considerar redução da dose em pacientes idosos com base na função renal ou hepática e fragilidade geral.

Crianças e adultos jovens

As reações extrapiramidais podem ser mais frequentes em crianças e adultos jovens, podendo ocorrer após uma única dose.

O uso em crianças com menos de 1 ano de idade é contraindicado (vide Contraindicações).

Para combinações de metoclopramida

O uso em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos não é recomendado.

Uso em pacientes diabéticos

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia. Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, consequentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal severa ("clearance" de creatinina ≤ 15 mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 75%.

Em pacientes com insuficiência renal moderada a severa ("clearance" de creatinina de 15 – 60 mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 50%.

Uso em pacientes com câncer de mama

A metoclopramida pode aumentar os níveis de prolactina, o que deve ser considerado em pacientes com câncer de mama detectado previamente.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática severa, a dose deve ser reduzida em 50%.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pode ocorrer sonolência após a administração de metoclopramida, potencializada por depressores do sistema nervoso central, álcool; a habilidade em dirigir veículos ou operar máquinas pode ficar prejudicada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Combinação contraindicada: levodopa ou agonistas dopaminérgicos e metoclopramida possuem antagonismo mútuo.

Combinações a serem evitadas: álcool potencializa o efeito sedativo da metoclopramida.

Combinações a serem levadas em consideração:

- Anticolinérgicos e derivados da morfina: anticolinérgicos e derivados da morfina têm ambos antagonismo mútuo com a metoclopramida na motilidade do trato digestivo.
- Depressores do sistema nervoso central (derivados da morfina, hipnóticos, ansiolíticos, anti-histamínicos H1 sedativos, antidepressivos sedativos, barbituratos, clonidina e substâncias relacionadas): O efeito sedativo dos depressores do SNC e da metoclopramida são potencializados.
- Neurolépticos: metoclopramida pode ter efeito aditivo com neurolépticos para a ocorrência de problemas extrapiramidais.
- Devidos aos efeitos procinéticos da metoclopramida, a absorção de certos fármacos pode estar modificada.
- Digoxina: metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina. É necessária cuidadosa monitoração da concentração plasmática da digoxina.
- Ciclosporina: metoclopramida aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina. É necessária cuidados com a monitorização da concentração plasmática da ciclosporina.
- Inibidores potentes da CYP2D6 tal como fluoxetina. Os níveis de exposição de metoclopramida são aumentados quando coadministrado com inibidores potentes da CYP2D6 como a fluoxetina.

Exames de laboratórios

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de cloridrato de metoclopramida em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PLASIL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: Solução Oral: 30 meses a partir da data de fabricação.

Gotas: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Solução Oral e Gotas

Líquido límpido, incolor a levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Solução oral

A administração da solução oral deve ser feita 10 minutos antes das refeições.

Gotas

Figura 1: Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.



Figura 2: Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento (**21 gotas correspondem a 1 mL**).



Uso em adultos:

Solução Oral: 2 colheres de chá (10 mL), 3 vezes ao dia, via oral, 10 minutos antes das refeições.

Gotas: 53 gotas, 3 vezes ao dia, via oral, 10 minutos antes das refeições.

Não há estudos dos efeitos de PLASIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Pacientes diabéticos

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia. Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, consequentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Considerando-se que a excreção da metoclopramida é principalmente renal, em pacientes com "clearance" de creatinina inferior a 40 mL/min, o tratamento deve ser iniciado com aproximadamente metade da dose recomendada. Dependendo da eficácia clínica e condições de segurança do paciente, a dose pode ser ajustada a critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum ($\geq 10\%$)

Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)

Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)

Reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)

Reação muito rara ($< 0,01\%$)

Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

Sistema nervoso

Muito comum: sonolência.

Comum: sintomas extrapiramidais, mesmo após administração de dose única do fármaco, principalmente em crianças e adultos jovens (vide Advertência e Precauções), síndrome parkinsoniana, acatisia.

Incomum: distonia e discinesia agudas, diminuição do nível de consciência.

Raro: convulsões.

Desconhecido: discinesia tardia, durante ou após tratamento prolongado, principalmente em pacientes idosos (vide Advertências e Precauções), Síndrome Neuroléptica Maligna.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: depressão.

Incomum: alucinação.

Raro: confusão.

Desconhecido: ideias suicidas.

Distúrbio gastrointestinal

Comum: diarreia.

Distúrbios no sistema linfático e sanguíneo

Desconhecido: metemoglobinemia, que pode estar relacionada a deficiência do NADH citocromo b5 redutase, principalmente em neonatos (vide Advertências e Precauções).

Sulfaemoglobulinemia, principalmente com administração concomitante de altas doses de medicamentos libertadores de enxofre.

Distúrbios endócrinos*

Incomum: amenorreia, hiperprolactinemia.

Raro: galactorreia.

Desconhecido: ginecomastia.

*Problemas endócrinos durante tratamento prolongado relacionados com hiperprolactinemia (amenorreia, galactorreia, ginecomastia).

Distúrbios gerais ou no local da administração

Comum: astenia.

Incomum: hipersensibilidade.

Desconhecido: Reações anafiláticas (incluindo choque anafilático particularmente com a formulação intravenosa).

Distúrbios cardíacos

Incomum: bradicardia, particularmente com a formulação intravenosa.

Desconhecido: bloqueio atrioventricular particularmente com a formulação intravenosa, parada cardíaca, ocorrendo logo após o uso da solução injetável a qual pode ser subsequente a bradicardia (vide Posologia e Modo de Usar – Administração). Aumento da pressão sanguínea em pacientes com ou sem feocromocitoma (vide Contraindicações).

Prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes (vide Quando não devo usar este medicamento?).

Distúrbios vasculares

Comum: hipotensão especialmente com a formulação intravenosa.

Incomum: choque, síncope após uso injetável.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE**Sinais e Sintomas**

Podem ocorrer reações extrapiramidais e sonolência, diminuição do nível de consciência, confusão e alucinações.

Gerenciamento

O tratamento para problemas extrapiramidais é somente sintomático (benzodiazepinas em crianças e/ou medicamentos anticolinérgicos e anti-parkinsonianos em adultos).

Os sintomas são autolimitantes e geralmente desaparecem em 24 horas. A diálise não parece ser método efetivo de remoção da metoclopramida em caso de superdose.

Nos casos de metemoglobinemia, esta poderá ser revertida pela administração intravenosa de azul de metileno.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.1300.0193

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP n° 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB201213

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas ²³
02/04/2013	0243973/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2011	0697827/11-4	10270 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009	Anuído em 19/04/2012	Esta bula não sofreu alteração, foi submetida somente para ser incluída e disponibilizada no Bulário Eletrônico da ANVISA	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 5 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD INC X 2 ML 1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML 4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML
19/06/2013	0492078/13-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2013	0492078/13-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2013	Composição (Adequação da informação de equivalência massa por gota (mg/gota)).	VP/VPS	4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML
06/03/2014	0163687/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0163687/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	Composição Dizeres legais	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 5 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD INC X 2 ML

									1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML 4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML
21/03/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2014	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações Adversas 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? 10. Superdose	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 5 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD INC X 2 ML 1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML 4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML

PLASIL[®]

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

5 mg/mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA. Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PLASIL®

cloridrato de metoclopramida

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 5 mg/mL: 100 ampolas de 2 mL.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 5,26 mg de cloridrato de metoclopramida monoidratado equivalente a 5 mg de cloridrato de metoclopramida anidro.

Excipientes: cloreto de sódio, metabissulfito de sódio e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- distúrbios da motilidade gastrointestinal e
- náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas, secundárias a medicamentos).

PLASIL é utilizado também para facilitar os procedimentos radiológicos do trato gastrointestinal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança antiemética de Plasil –metoclopramida – podem ser comprovadas no estudo de Strum S.B. et al (1982) envolvendo 38 pacientes que potencialmente desenvolveriam náuseas e vômitos em tratamento quimioterápico.

Grumberg et al.(1984) em seu estudo com 33 pacientes pré-usuários de quimioterapia –cisplatina - randomizado duplo-cego cruzado também comprovou a eficácia antiemética de Plasil em doses maiores que as terapêuticas , nesses casos em que a presença de vômitos e náuseas é comum a todos. No estudo randomizado duplo-cego de Anthony L.B. et al. (1986) comparando a eficácia antiemética entre a administração medicamentosa oral e a intravenosa de metoclopramida, envolvendo 66 pacientes, comprovou-se que tanto a via oral como a via intravenosa são equivalentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

PLASIL é um produto de síntese original dotado de características químicas farmacológicas e terapêuticas peculiares; sua substância ativa metoclopramida é quimicamente o cloridrato de (N-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida.

A metoclopramida, antagonista da dopamina, estimula a motilidade muscular lisa do trato gastrointestinal superior, sem estimular as secreções gástrica, biliar e pancreática. Seu mecanismo de ação é desconhecido, parecendo sensibilizar os tecidos para a atividade da acetilcolina. O efeito da metoclopramida na motilidade não é dependente da inervação vagal intacta, porém, pode ser abolido pelas drogas anticolinérgicas.

A metoclopramida aumenta o tônus e amplitude das contrações gástricas (especialmente antral), relaxa o esfíncter pilórico, duodeno e jejuno, resultando no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal acelerados. Aumenta o tônus de repouso do esfíncter esofágico inferior.

Propriedades farmacocinéticas

A metoclopramida sofre metabolismo hepático insignificante, exceto para conjugação simples. Seu uso seguro tem sido descrito em pacientes com doença hepática avançada com função renal normal.

Após a dose oral, o pico plasmático é alcançado em 30 a 60 minutos. A sua excreção é feita principalmente pela urina e sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PLASIL é contraindicado nos seguintes casos:

- em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade à metoclopramida ou a qualquer componente da fórmula;
- em que a estimulação da motilidade gastrointestinal seja perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia gastrointestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrointestinal;
- em pacientes epiléticos ou que estejam recebendo outros fármacos que possam causar reações extrapiramidais, uma vez que a frequência e intensidade destas reações podem ser aumentadas;
- em pacientes com feocromocitoma suspeita ou confirmada, pois pode desencadear crise hipertensiva, devido à provável liberação de catecolaminas do tumor. Esta crise hipertensiva pode ser controlada com fentolamina;
- em pacientes com histórico de discinesia tardia induzida por neurolépticos ou metoclopramida;
- em combinação com levodopa ou agonistas dopaminérgicos devido a um antagonismo mútuo;
- doença de Parkinson;
- histórico conhecido de metemoglobinemia com metoclopramida ou deficiência de NADH citocromo b5 redutase.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 1 ano de idade, devido ao risco de aumento da ocorrência de desordens extrapiramidais nesta faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Podem ocorrer sintomas extrapiramidais, particularmente em crianças e adultos jovens e/ou quando são administradas altas doses (vide Reações Adversas). Essas reações são completamente revertidas após a interrupção do tratamento. Um tratamento sintomático pode ser necessário (benzodiazepinas em crianças e/ou fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos em adultos). Na maioria dos casos, consistem de sensação de inquietude; ocasionalmente podem ocorrer movimentos involuntários dos membros e da face; raramente se observa torcicolo, crises oculóginas, protrusão rítmica da língua, fala do tipo bulbar ou trismo.

O tratamento com PLASIL não deve exceder 3 meses devido ao risco de discinesia tardia.

Respeite o intervalo de tempo de ao menos 6 horas, especificado no item posologia, entre cada administração de PLASIL, mesmo em casos de vômito e rejeição da dose, de forma a evitar superdose.

A metoclopramida não é recomendada em pacientes epiléticos, visto que as benzamidas podem diminuir o limiar epilético.

Como com neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) caracterizada por hipertermia, distúrbios extrapiramidais, instabilidade nervosa autonômica e elevação de CPK. Portanto, deve-se ter cautela se ocorrer febre, um dos sintomas da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), e a administração de PLASIL deve ser interrompida se houver suspeita da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM).

Pacientes sob terapia prolongada devem ser reavaliados periodicamente.

PLASIL injetável contém metabissulfito de sódio, o qual pode desencadear reações do tipo alérgica incluindo choque anafilático e de risco à vida ou crises asmáticas menos severas em pacientes suscetíveis. A prevalência da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa, sendo mais frequente em pacientes asmáticos do que em não-asmáticos.

A injeção intravenosa de PLASIL deve ser feita lentamente, durando no mínimo 3 minutos, para evitar o aparecimento de ansiedade e agitação transitórias, porém intensas, seguido de sonolência, que pode ocorrer com a administração em tempo menor do que 3 minutos.

Em pacientes com deficiência hepática ou renal é recomendada diminuição da dose (vide Posologia e Modo de Usar).

Pode ocorrer metemoglobinemia, relacionada a deficiência na NADH citocromo b5 redutase. Nesses casos a metoclopramida deve ser imediatamente e permanentemente suspensa e adotadas medidas apropriadas.

A metoclopramida pode induzir Torsade de Pointes, portanto, recomenda-se cautela em pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para prolongamento do intervalo QT, isto é:

- desequilíbrio eletrolítico não corrigido (por exemplo, hipocalcemia e hipomagnesemia)
- síndrome do intervalo QT longo
- bradicardia

Uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos Classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (vide Reações Adversas).

Gravidez e lactação

Estudos em pacientes grávidas (>1000), não indicaram má formação fetal ou toxicidade neonatal durante o primeiro trimestre da gravidez. Uma quantidade limitada de informações em pacientes grávidas (>300) indicou não haver toxicidade neonatal nos outros trimestres. Estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva.

Se necessário, o uso de metoclopramida pode ser considerado durante a gravidez. Devido às suas propriedades farmacológicas, assim como outras benzamidas, caso a metoclopramida seja administrada antes do parto, distúrbios extrapiramidais no recém-nascido não podem ser excluídos. A metoclopramida é excretada pelo leite materno e reações adversas no bebê não podem ser excluídas. Deve-se escolher entre interromper a amamentação ou abster-se do tratamento com metoclopramida durante a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos

A ocorrência de discinesia tardia tem sido relatada em pacientes idosos tratados por períodos prolongados. Deve-se considerar redução da dose em pacientes idosos com base na função renal ou hepática e fragilidade geral.

Crianças e adultos jovens

As reações extrapiramidais podem ser mais frequentes em crianças e adultos jovens, podendo ocorrer após uma única dose.

O uso em crianças com menos de 1 ano de idade é contraindicado (vide Contraindicações).

Para combinações de metoclopramida

O uso em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos não é recomendado.

Uso em pacientes diabéticos

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia. Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, conseqüentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal severa ("clearance" de creatinina ≤ 15 mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 75%.

Em pacientes com insuficiência renal moderada a severa ("clearance" de creatinina de 15 – 60 mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 50%.

Uso em pacientes com câncer de mama

A metoclopramida pode aumentar os níveis de prolactina, o que deve ser considerado em pacientes com câncer de mama detectado previamente.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pode ocorrer sonolência após a administração de metoclopramida, potencializada por depressores do sistema nervoso central, álcool; a habilidade em dirigir veículos ou operar máquinas pode ficar prejudicada.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática severa, a dose deve ser reduzida em 50%.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Combinação contraindicada: levodopa ou agonistas dopaminérgicos e metoclopramida possuem antagonismo mútuo.

Combinações a serem evitadas: álcool potencializa o efeito sedativo da metoclopramida.

Combinações a serem levadas em consideração:

- Anticolinérgicos e derivados da morfina: anticolinérgicos e derivados da morfina têm ambos antagonismo mútuo com a metoclopramida na motilidade do trato digestivo.

- Depressores do sistema nervoso central (derivados da morfina, hipnóticos, ansiolíticos, anti-histamínicos H1 sedativos, antidepressivos sedativos, barbituratos, clonidina e substâncias relacionadas): O efeito sedativo dos depressores do SNC e da metoclopramida são potencializados.
- Neurolépticos: metoclopramida pode ter efeito aditivo com neurolépticos para a ocorrência de problemas extrapiramidais.
- Devidos aos efeitos procinéticos da metoclopramida, a absorção de certos fármacos pode estar modificada.
- Digoxina: metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina. É necessária cuidadosa monitoração da concentração plasmática da digoxina.
- Ciclosporina: metoclopramida aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina. É necessária cuidados com a monitorização da concentração plasmática da ciclosporina.
- Mivacúrio e suxametônio: injeção de metoclopramida pode prolongar a duração do bloqueio neuromuscular (através da inibição no plasma da colinesterase).
- Inibidores potentes da CYP2D6 tal como fluoxetina. Os níveis de exposição de metoclopramida são aumentados quando coadministrado com inibidores potentes da CYP2D6 como por exemplo a fluoxetina.

Exames de laboratórios

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de cloridrato de metoclopramida em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PLASIL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Solução límpida a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Não deve ser misturado a outros medicamentos na mesma aplicação.

Solução injetável via intravenosa

A injeção intravenosa de PLASIL deve ser feita lentamente, durante no mínimo 3 minutos, para evitar o aparecimento de ansiedade e agitação transitória (porém intensa), seguida de sonolência, decorrente da administração rápida.

Solução injetável via intramuscular

A injeção intramuscular de PLASIL deve ser aplicada lentamente e não deve ser misturada com outros medicamentos na mesma seringa. Não deve ser administrada em altas doses, ou por períodos prolongados, sem o controle de um médico.

Devido ao risco potencial de reações cardiovasculares severas, incluindo parada cardíaca, as soluções injetáveis devem ser utilizadas somente em locais que possuem equipamento de ressuscitação.

Uso em adultos:

1 ampola a cada 8 horas, via intramuscular ou intravenosa.

Exame radiológico do trato gastrointestinal:

1 a 2 ampolas via intramuscular ou intravenosa, 10 minutos antes do início do exame.

Não há estudos dos efeitos de PLASIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou intramuscular.

Populações especiais

Pacientes diabéticos

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia. Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, conseqüentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Considerando-se que a excreção da metoclopramida é principalmente renal, em pacientes com "clearance" de creatinina inferior a 40 mL/min, o tratamento deve ser iniciado com aproximadamente metade da dose recomendada. Dependendo da eficácia clínica e condições de segurança do paciente, a dose pode ser ajustada a critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum ($\geq 10\%$)

Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)

Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)

Reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)

Reação muito rara ($< 0,01\%$)

Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

Sistema nervoso

Muito comum: sonolência.

Comum: sintomas extrapiramidais, mesmo após administração de dose única do fármaco, principalmente em crianças e adultos jovens (vide Advertência e Precauções), síndrome parkinsoniana, acatisia.

Incomum: distonia e discinesia agudas, diminuição do nível de consciência.

Raro: convulsões.

Desconhecido: discinesia tardia, durante ou após tratamento prolongado, principalmente em pacientes idosos (vide Advertências e Precauções), Síndrome Neuroléptica Maligna.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: depressão.

Incomum: alucinação.

Raro: confusão.

Desconhecido: ideias suicidas.

Distúrbio gastrointestinal

Comum: diarreia.

Distúrbios no sistema linfático e sanguíneo

Desconhecido: metemoglobinemia, que pode estar relacionada a deficiência do NADH citocromo b5 redutase, principalmente em neonatos (vide Advertências e Precauções).

Sulfaemoglobinemia, principalmente com administração concomitante de altas doses de medicamentos libertadores de enxofre.

Distúrbios endócrinos*

Incomum: amenorreia, hiperprolactinemia.

Raro: galactorreia.

Desconhecido: ginecomastia.

*Problemas endócrinos durante tratamento prolongado relacionados com hiperprolactinemia (amenorreia, galactorreia, ginecomastia).

Distúrbios gerais ou no local da administração

Comum: astenia.

Incomum: hipersensibilidade.

Desconhecido: Reações anafiláticas (incluindo choque anafilático particularmente com a formulação intravenosa).

Distúrbios cardíacos

Incomum: bradicardia, particularmente com a formulação intravenosa.

Desconhecido: bloqueio atrioventricular particularmente com a formulação intravenosa, parada cardíaca, ocorrendo logo após o uso da solução injetável a qual pode ser subsequente a bradicardia (vide Posologia e Modo de Usar – Administração).

Aumento da pressão sanguínea em pacientes com ou sem feocromocitoma (vide Contraindicações).

Prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes (vide Quando não devo usar este medicamento?).

Distúrbios vasculares

Comum: hipotensão especialmente com a formulação intravenosa.

Incomum: choque, síncope após uso injetável.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Podem ocorrer reações extrapiramidais e sonolência, diminuição do nível de consciência, confusão e alucinações.

Gerenciamento

O tratamento para problemas extrapiramidais é somente sintomático (benzodiazepinas em crianças e/ou medicamentos anticolinérgicos e anti-parkinsonianos em adultos).

Os sintomas são autolimitantes e geralmente desaparecem em 24 horas. A diálise não parece ser método efetivo de remoção da metoclopramida em caso de superdose.

Nos casos de metemoglobinemia, esta poderá ser revertida pela administração intravenosa de azul de metileno.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0193

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB201213

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas ²³
02/04/2013	0243973/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2011	0697827/11-4	10270 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009	Anuído em 19/04/2012	Esta bula não sofreu alteração, foi submetida somente para ser incluída e disponibilizada no Bulário Eletrônico da ANVISA	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 5 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD INC X 2 ML 1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML 4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML
06/03/2014	0163687/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0163687/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	Composição Dizeres legais	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 5 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD INC X 2 ML 1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML 4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML

21/03/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2014	<p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>4. Contraindicações</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Advertências e Precauções</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. Reações Adversas</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p>10. Superdose</p>	VP/VPS	<p>10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20</p> <p>5 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD INC X 2 ML</p> <p>1 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML</p> <p>4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML</p>
------------	--	--	------------	--	--	------------	---	--------	--