



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD



**CONCEDE A MINTLAB CO. S.A., EL REGISTRO
SANITARIO F-15.180/05, RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO METOCLO-
PRAMIDA COMPRIMIDOS 10 mg.**

YPA/TTA/VEY/spp
B11/Ref.: 23645/05

26.10.2005*009210

RESOLUCION EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

VISTOS ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario, de acuerdo a lo señalado en el artículo 42° del D.S. 1876/95, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **METOCLOPRAMIDA COMPRIMIDOS 10 mg**, para los efectos de su fabricación y venta en el país; el acuerdo de la Vigésimo Sexta Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Similares, de fecha 11 de Agosto de 2005; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37° letra b) y 39° letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

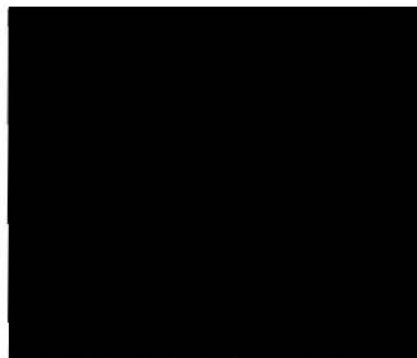
1.- INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos bajo el N° **F-15.180/05**, el producto farmacéutico **METOCLOPRAMIDA COMPRIMIDOS 10 mg**, a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello N° 1940, Independencia, Santiago, quien efectuará la distribución y venta como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido contiene:

Metoclopramida Clorhidrato Monohidrato
(equivalente a 10,0 mg Metoclopramida)
Almidón de Maíz
Lactosa Monohidrato (Spray Dried)
Dióxido de Silicio Coloidal
Estearato de Magnesio
Colorante FD&C Amarillo N° 6, laca
Colorante FD&C Amarillo N° 5, laca
Celulosa microcristalina (PH-102) c.s.p.



c) **Período de eficacia:** 48 meses, almacenado a no más de 25°C.

d) **Presentación:**

Venta Público: Estuche de cartulina impreso, que contiene 10, 15, 20, 24, 25, 30, 40, 48 ó 50 comprimidos en blister de PVC ámbar y aluminio impreso, más folleto de información al paciente.

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso, que contiene 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 20, 24, 25, 30 ó 48 comprimidos en blister de PVC ámbar y aluminio impreso, más folleto de información al paciente.

Envase clínico: Caja de cartón con etiqueta impresa, que contiene 50, 70, 80, 90, 100, 200, 250, 264, 500, 1000 ó 1008 comprimidos en blister de PVC ámbar y aluminio impreso.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A".

2.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 49º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos.

3- La indicación aprobada para este producto es: "Alivio de la gastroparesis diabética aguda y recidivante. Tratamiento sintomático de corto plazo (no más de 4 a 12 semanas) en la pirosis post-prandial y del vaciado gástrico retardado en adultos con reflujo gastroesofágico".

4.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

5.- Mintlab Co. S.A. se responsabilizará del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis.

6.- El titular del registro sanitario, o quien corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las materias primas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 de 1995 del Ministerio de Salud.

7.- Mintlab Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE



[Signature]
DRA. Q.F. PAMELA MILLA NANJARI
DIRECTORA

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:

- Interesado
- Dirección I.S.P.
- CISP
- Unidad de Procesos
- Sección Registro
- Archivo



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **METOCLOPRAMIDA COMPRIMIDOS 10 mg**

PRESENTACION.

Estuche de cartulina impreso que contiene comprimidos de Metoclopramida clorhidrato de 10 mg en blister pack de PVC ámbar y aluminio impreso.

CATEGORIA.

Agente antiemético.



INDICACIONES.

Estasis Gástrica Diabética.

~~Metoclopramida es usada para el tratamiento sintomático de Gastroparesis (Estasis Gástrica Diabética) al aumentar el rango de vaciamiento gástrico y disminuir los síntomas típicos de la Estasis Gástrica, como: náuseas, vómitos, acidez, anorexia, dolor abdominal y distensión, persistente saciedad postprandial.~~

Reflujo Gastroesofágico.

~~Metoclopramida es utilizada oralmente para aliviar los síntomas del reflujo gastroesofágico en pacientes que no responden a las terapias convencionales como cambio en el estilo de vida, hábitos, y/o dieta.~~

- ♦ Alivio de la gastroparesis diabética aguda y recidivante.
- ♦ Tratamiento sintomático de corto plazo (no más de 4 a 12 semanas) en la pirosis post-prandial y del vaciado gástrico retardado en adultos con reflujo gastroesofágico.

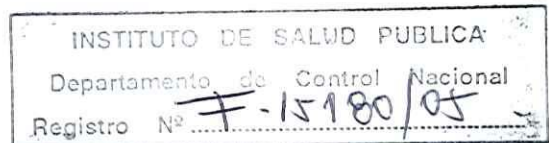
POSOLOGIA.

Estasis Gástrica Diabética.

En pacientes que toleran la administración oral de la droga, la dosis usual es de 10 mg cuatro veces al día, 30 minutos antes de las comidas y de acostarse. En pacientes donde la administración oral no es factible, la droga puede ser administrada por vía intramuscular o intravenosa en dosis de 10 mg cuatro veces al día, 30 minutos antes de las comidas y de la hora de acostarse. Se administra por 2 a 8 semanas dependiendo de la respuesta del paciente.

Reflujo Gastroesofágico.

Para el tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico la dosis usual oral es de 10 – 15 mg 4 veces al día, administrados 30 minutos antes de las comidas y de acostarse. En pacientes geriátricos que son sensibles a la terapéutica y/o a los efectos adversos se pueden requerir dosis individuales de 5 mg.



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Dosis en daño renal y en hepático.

Como Metoclopramida es eliminada principalmente por vía renal, las dosis y la frecuencia de administración puede ser modificada en pacientes con daño renal.

En pacientes con un clearance de creatinina menor a 40 mL/minuto se recomienda una dosis inicial de 50% la dosis recomendada.

La modificación de la dosis de Metoclopramida en pacientes con daño en la función hepática no parece ser necesario.

FARMACOLOGIA.**Mecanismo de acción:**

No ha sido totalmente dilucidado, sin embargo los principales efectos farmacológicos involucran el tracto Gastrointestinal y el Sistema Nervioso Central.

Efectos Gastrointestinales.

Metoclopramida tiene importantes efectos en la actividad mecánica del músculo liso Gastrointestinal. A bajas concentraciones in vitro, Metoclopramida aumenta el tono y la actividad contráctil del músculo liso gastrointestinal, mientras que a altas concentraciones la droga inhibe la actividad mecánica. Metoclopramida aumenta lentamente la presión esofágica del esfínter en pacientes con hernia hiatal asociado con o sin reflujo gastroesofágico.

La droga acelera el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal desde el duodeno hasta la válvula ileocecal por aumento de la amplitud y duración de las contracciones esofágicas, relajación del tono del esfínter bajo esofágico, y la amplitud y el tono de las contracciones gástricas (especialmente antral) y por relajamiento del esfínter pilórico y de la válvula duodenal, mientras aumenta el peristaltismo del duodeno y yeyuno.

Los efectos estimulantes de Metoclopramida en el músculo liso gastrointestinal coordinan la actividad motora gástrica, pilórica y duodenal.

Metoclopramida es un potente antagonista de los receptores de dopamina, y algunas de las acciones de la Metoclopramida pueden ser mediadas vía antagonismo de los neurotransmisores dopaminérgicos. En el tracto gastrointestinal la dopamina es un neurotransmisor inhibitorio, disminuye la intensidad de las contracciones esofágicas, relaja el estomago proximal y reduce la secreción gástrica.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central.

Metoclopramida es un potente antagonista de los receptores dopaminérgicos centrales. Tiene actividad antiemética y sedante.

Efectos antieméticos.

El mecanismo de acción es poco claro, pero la droga ha mostrado que afecta directamente al quimiorreceptor de la zona gatillo en el área postrema, aparentemente por bloqueo de los receptores dopaminérgicos. Metoclopramida aumenta el umbral de la zona gatillo del quimiorreceptor y disminuye la sensibilidad de los nervios viscerales que transmiten los impulsos aferentes del tracto gastrointestinal al centro del vómito en la formación lateral reticular.

Otros efectos del sistema nervioso.

Como otros antagonistas de los receptores dopaminérgicos, Metoclopramida puede causar reacciones extrapiramidales y puede empeorar los síntomas en pacientes con síndrome de Parkinson.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Efectos metabólicos y endocrinos.

Metoclopramida estimula indirectamente la secreción de Prolactina desde la glándula pituitaria anterior por inhibición de los receptores de dopamina. Las altas concentraciones de Prolactina persisten por largos períodos pudiendo asociarse con galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia.

FARMACOCINETICA.

Absorción.

Metoclopramida es rápidamente y casi completamente absorbida desde el tracto gastrointestinal luego de la administración oral, sin embargo, la absorción puede verse afectada en pacientes con estasis gástrica. Se han reportado considerables variaciones en los pic plasmáticos entre individuos debido al efecto de primer paso.

El comienzo de las principales acciones farmacológicas de la Metoclopramida en el tracto gastrointestinal es de 30 – 60 minutos luego de la administración oral. Y los efectos farmacológicos permanecen por 1 – 2 horas luego de la administración de una dosis única.

Distribución.

La distribución de Metoclopramida en tejido corporal y fluidos no ha sido bien caracterizada. El volumen aparente de distribución reportado es de 2,2 – 3,5 L/kg en adultos.

La droga se une débilmente a proteínas plasmáticas, en un 13 – 30 %, principalmente a la Albúmina.

Metoclopramida atraviesa la placenta y se distribuye en la leche, en concentraciones mayores de las encontradas en el plasma 2 horas después de la administración oral.

Eliminación.

Aunque el mecanismo exacto de metabolización para Metoclopramida no ha sido determinado, parece ser que Metoclopramida es mínimamente metabolizada. Cerca de un 20 % de la dosis es excretada inalterada y aproximadamente un 5 % es excretada por las heces por vía eliminación biliar.

Metoclopramida es conjugada con ácido sulfúrico y ácido glucurónico.

La droga es metabolizada y excretada en orina y heces. En adultos con función renal normal, aproximadamente un 85 % de la dosis oral fue excretada por la orina, luego de 72 horas de su administración, principalmente como droga inalterada y glucurónido o sulfato conjugado.

INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.

Precauciones y Contraindicaciones.

Los pacientes deben ser advertidos que Metoclopramida puede afectar la habilidad para realizar actividades que requieran vigilancia mental o coordinación física (como operar maquinarias o manejar vehículos) y puede incrementar la respuesta al alcohol, barbitúricos u otros antidepresivos del sistema nervioso central.

Debe ser administrada bajo estricta vigilancia en pacientes con historia de depresión mental o con tendencia suicida.

Reacciones extrapiramidales pueden aparecer durante la terapia con Metoclopramida, en especial en niños y adultos jóvenes o cuando se usan altas dosis, como aquellas usadas en la profilaxis de la quimioterapia del cáncer.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Se debe usar con precaución en pacientes con síndrome de parkinson, en pacientes con falla renal, cirrosis, falla cardíaca congestiva e hipertensión.

Metoclopramida está contraindicado para pacientes en quienes la estimulación de la motilidad gastrointestinal sea peligrosa, como por ejemplo la presencia de una obstrucción mecánica o perforación.

Esta contraindicado en pacientes con feocromositoma, ya que puede producir crisis hipertensivas.

Uso en embarazo y lactancia.

Estudios de reproducción en ratas, ratones y conejos, donde se usaron dosis de Metoclopramida 250 veces la dosis de los humanos, no reveló evidencia importante de daño al feto. Sin embargo la droga se debe usar en el embarazo sólo en caso necesario.

Uso en pediatría.

Metoclopramida debe ser usada con precaución en pacientes pediátricos desde que la incidencia de producir efectos extrapiramidales ha incrementado en estos pacientes. En infantes y niños, la droga ha sido efectiva para el manejo de la estasis gástrica y reflujo gastroesofágico, y para la evacuación del estomago antes de la aplicación de anestesia en una cirugía de emergencia.

Interacciones con otros fármacos.

Efectos en la absorción gastrointestinal de drogas.

La absorción de drogas que son desintegradas, disueltas y/o absorbidas principalmente en el estomago, como por ejemplo Digoxina, pueden estar disminuidas por Metoclopramida, y aquellas absorbidas en el intestino delgado como Acetaminofeno, Aspirina, Diazepam, Etanol, Levodopa, Litio, Tetraciclina pueden estar incrementadas. La importancia clínica de estos efectos no ha sido determinada.

Antidepresivos del Sistema Nervioso Central.

El uso concomitante de Metoclopramida y antidepresivos puede potenciar la acción de las drogas como opiáceos u otros analgésicos, barbitúricos u otros sedantes, anestésicos o alcohol.

Insulina.

La estasis gástrica puede ser causa del pobre control diabético en estos pacientes; si la insulina comienza a actuar antes del vaciamiento del estomago puede desencadenarse una hipoglicemia.

Otras drogas.

Metoclopramida no debe ser administrado en pacientes que reciben drogas que causan reacciones extrapiramidales.

El efecto de la Metoclopramida en la motilidad gastrointestinal es antagonizado por agentes anticolinérgicos.

REACCIONES ADVERSAS.

Las reacciones adversas, generalmente involucran al Sistema Nervioso Central y al tracto gastrointestinal, son transientes y reversibles al discontinuar la droga.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Efectos del Sistema Nervioso.

Agitación, somnolencia, fatiga y lasitud ocurren en un 10 % de los pacientes que reciben la droga. Insomnio, dolor de cabeza, y mareos ocurren menos frecuentemente. En algunos pacientes la depresión ha sido severa e incluyen episodios de llanto incontrolables, ideas suicidas y suicidio. Delirio, euforia severa, reflexiones obsesivas y manías han sido reportadas ocasionalmente.

Reacciones extrapiramidales pueden ocurrir en pacientes que reciben Metoclopramida, las cuales son mediados aparentemente vía bloqueo de los receptores centrales dopaminérgicos involucrados en la función motora. Estas reacciones ocurren en mayor grado en niños y adultos jóvenes.

El riesgo de desarrollar diskinesia tardía comienza a ser irreversible y se cree que aumenta al aumentar la duración de la terapia y la dosis total acumulada.

Otros efectos adversos.

Náuseas, diarrea y constipación han ocurrido al recibir Metoclopramida, reacciones de hipersensibilidad, que incluyen broncoespasmo, urticaria y rash cutáneo han sido reportados.

Metahemoglobinemia, luego de la sobredosis en neonatos, también ha ocurrido en pacientes que reciben la droga.

Metoclopramida es un potente estimulador de la secreción de Prolactina, sin embargo no ha sido dilucidado como la afecta.

Galactorrea, ginecomastia y desordenes menstruales pueden ocurrir en algunos pacientes durante la administración de Metoclopramida.

Luego de una semana de discontinuar la droga, el nivel de Prolactina vuelve a lo normal.

La droga puede causar crisis hipertensiva en pacientes con feocromositoma, aparentemente por liberación de catecolaminas desde el tumor.

INFORMACION TOXICOLOGICA.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad.

No existe evidencia que Metoclopramida produzca mutagenicidad.

Toxicidad aguda.

La dosis letal aguda en humanos no es conocida, por lo tanto no esta claramente definida la relación entre la concentración plasmática de Metoclopramida y la severidad de la intoxicación.

Han existido numerosos reportes de sobredosis en niños, los síntomas incluyen: somnolencia, ataxia, agitación, hiperexcitabilidad, reacciones extrapiramidales distónicas, ataques de contracciones musculares de cara y cuello, entre otros.

En general, la sobredosis de Metoclopramida se presenta como las reacciones adversas comunes de la droga, como: somnolencia, desorientación y reacciones extrapiramidales.

BIBLIOGRAFIA.

AHFS DRUGS INFORMATION, Published by American Society of Hospital Pharmacists, American Society of Hospital Pharmacists Inc., USA, 1996.

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & CO. Inc., New Jersey, USA, 1996.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL