

Anexa II

Concluzii științifice și motivele revocării / modificării termenilor autorizațiilor de introducere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice a medicamentelor care conțin doar metoclopramidă (vezi Anexa I)

Informații generale

Metoclopramida este o benzamidă substituită utilizată pentru proprietățile sale prokinetice și antiemetice. Aceasta are activitate parasimpatomimetică, fiind totodată un antagonist al receptorului dopaminei (D2) cu un efect direct asupra zonei trigger chemoreceptoare. De asemenea, are proprietăți antagoniste la nivelul receptorului serotoninei (5-HT3).

Metoclopramida a fost autorizată în Uniunea Europeană începând din anii '60 și autorizațiile de introducere pe piață există în prezent în toate statele membre, precum și în Norvegia și Islanda. Aceasta este disponibilă într-o varietate de forme farmaceutice (de exemplu, comprimat, comprimat cu eliberare prelungită, soluție de uz oral, supozitor, soluție injectabilă). De asemenea, sunt aprobate și produsele combinate, însă prezenta procedură s-a concentrat asupra evaluării produselor cu o singură componentă.

Indicațiile autorizate pentru produsele vizate prezintă diferențe, însă, în linii mari, se pot grupa în modul următor:

- greață și vărsături induse de chimioterapie sau radioterapie (GVIC sau GVIR)
- greață și vărsături postoperatorii (GVPO)
- greață și vărsături asociate cu migrene
- greață și vărsături de alte cauze
- tulburări de motilitate gastrointestinală, inclusiv gastropareză
- boală de reflux gastroesofagian (BRGE) și dispepsie
- ca terapie adjuvantă în procedurile chirurgicale și radiologice

Fiecare produs individual este autorizat pentru una sau mai multe dintre aceste indicații și, în unele cazuri, indicația este specifică pentru adulți și/sau copii. Nu există nicio corelație evidentă între formele farmaceutice și indicații.

Metoclopramida traversează bariera hemato-encefalică și este asociată cu tulburări extrapiramidale și cu alte evenimente adverse neurologice grave, care reprezintă motive de îngrijorare, în special la copii.

Pe lângă riscul neurologic, există, de asemenea, un risc de apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare, inclusiv reacții rare însă potențial grave, cum ar fi bradicardie, bloc atrioventricular, stop cardiac, care au fost raportate în principal la administrarea formelor injectabile intravenoase.

O procedură de repartizare a sarcinilor în domeniul pediatic, declanșată în temeiul articolului 45 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 ¹ pentru evaluarea informațiilor din studiile pediatrie efectuate cu metoclopramidă, a fost încheiată în anul 2010, prezentând o recomandare conform căreia statele membre trebuie să introducă următoarele modificări în informațiile referitoare la produs:

- Contraindicarea medicamentului la nou-născuți;

¹ *Rapporteur's public paediatric assessment report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No. 1901/2006, as amended, on Primperan (and others) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001), (2010). Retrieved from http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf*

- Pentru utilizarea la copii cu vârsta > 1 an, doar formele farmaceutice intravenoase continuă să fie aprobate și doar în indicația de „tratament pentru greață și vărsături postoperatorii”;
- Includerea atenționărilor și precauțiilor speciale, mai ales a celor referitoare la evenimentele adverse extrapiramidale.

În urma încheierii procedurii în temeiul articolului 45 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006, comitetul pentru autorizații de introducere pe piață din cadrul autorității competente franceze a efectuat la nivel național o evaluare a raportului beneficiu-risc al metoclopramidei la copii și a hotărât, în luna octombrie 2011, să extindă contraindicația la toți copiii cu vârsta sub 18 ani pentru toate formele farmaceutice. Această decizie s-a bazat pe insuficiența dovezilor privind eficacitatea la copii în indicațiile vizate și pe problema legată de siguranță cu privire la simptomele neurologice.

Pe baza evenimentelor adverse neurologice și cardiovasculare, precum și pe baza dovezilor limitate privind eficacitatea în toate indicațiile aprobate, autoritatea competentă franceză a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat CHMP să evalueze raportul beneficiu-risc al produselor care conțin metoclopramidă la toate categoriile de pacienți, în special la copii și vârstnici. Autoritatea competentă franceză a considerat că este deosebit de important ca indicațiile terapeutice și informațiile privind siguranța să concorde în toate statele membre.

Date privind eficacitatea

Datele de înaltă calitate care să susțină eficacitatea metoclopramidei sunt foarte limitate în majoritatea indicațiilor autorizate la nivelul Uniunii Europene. Multe din datele disponibile provin din studii concepute pentru a investiga agenți mai noi, precum antagoniștii receptorului 5-HT₃ și, prin urmare, nu permit întotdeauna stabilirea unei concluzii clare privind efectul metoclopramidei din cauza lipsei unei comparații cu placebo. Dozele, căile de administrare și perioadele de tratament cu metoclopramida utilizată în aceste studii nu sunt întotdeauna concordante și a fost identificat doar un singur studiu care a urmărit stabilirea dozelor specifice (în indicația GVPO).

Greață și vărsături induse de chimioterapie

Lipsa datelor dintr-un studiu controlat cu placebo împiedică evaluarea eficacității absolute a metoclopramidei pentru aceste indicații. Drept urmare, pe baza datelor evaluate, eficacitatea relativă trebuie analizată prin comparare cu antagoniștii receptorului 5-HT₃.

GVIC cu instalare acută

Pe baza datelor obținute atât din metaanaliza Jantunen, cât și din studiile clinice randomizate evaluate, metoclopramida administrată intravenos sau pe cale orală are un rol semnificativ inferior față de antagoniștii receptorului 5-HT₃ în prevenirea GVIC cu instalare acută asociate chimioterapiei moderat emetogene.

Pe baza datelor prezentate, atunci când metoclopramida se administrează în chimioterapia intens emetogenă, aceasta pare să fie eficace pe cale intravenoasă, la doze cuprinse între 6 și 10 mg/kg/zi. Când este administrată în chimioterapia moderat emetogenă, dozele cuprinse între 30 și 60 mg/kg/zi par să fie eficace.

Trebuie menționat că evaluarea lui Jantunen *et al.* descrie dozele mici de metoclopramidă utilizate (20-80 mg) ca fiind „inadecvate” și concluzionează că acestea nu pot să reprezinte un comparator adecvat pentru antagoniștii receptorului 5-HT₃.

GVIC cu instalare întârziată

Datele prezentate în ceea ce privește prevenirea GVIC cu instalare întârziată provin în mod predominant de la pacienți care primesc chimioterapie moderat emetogenă, cărora li se administrează

metoclopramidă pe cale orală la doze de 10-20 mg de trei sau de patru ori pe zi. Acest corp de date este mai coerent și indică o eficacitate a acestor doze de metoclopramidă administrate oral similară cu eficacitatea antagoniștilor receptorului 5-HT₃.

Greață și vărsături induse de radioterapie

Datele privind utilizarea metoclopramidei în prevenirea GVIR sunt limitate. Nu există însă diferențe unice cunoscute în ceea ce privește mecanismul GVIR comparativ cu GVIC și, prin urmare, extrapolarea datelor de la GVIC la GVIR ar putea fi adecvată.

Cu toate că în unele cazuri este aprobată o schemă de tratament cu doză mare (2-10 mg/kg/zi) pentru prevenirea GVIR cu instalare acută, au fost efectuate studii în care s-au utilizat doze de 10 mg de trei ori pe zi și eficacitatea acestor doze nu este pusă sub semnul întrebării.

Greață și vărsături postoperatorii

Datele prezentate în susținerea efectului metoclopramidei în greața și vărsăturile din perioada postoperatorie indică o eficacitate similară cu cea a altor substanțe active autorizate pentru această indicație. Aproape toate datele sunt legate de administrarea intravenoasă a metoclopramidei și, în majoritatea studiilor evaluate, s-a utilizat o doză de 10 mg.

Greață și vărsături asociate migrenelor

Datele prezentate indică eficacitatea metoclopramidei în tratamentul grețurilor și vărsăturilor induse de migrena acută pe baza proprietăților sale antiemetice. În plus, datorită proprietăților ei prokinetice, metoclopramida poate, de asemenea, să îndeplinească un rol important atunci când este administrată în asociere cu analgezice. Datele privind administrarea dozelor par să indice că dozele individuale de metoclopramidă mai mari de 10 mg nu duc la o eficacitate crescută.

Greață și vărsături de alte cauze

Datele prezentate sunt limitate și au fost obținute în contexte diferite în care pot să apară simptomele de greață și vărsături. Deși este dificil să se ajungă la o concluzie privind eficacitatea absolută a metoclopramidei în aceste contexte individuale, atunci când datele sunt analizate împreună, indică un efect asupra grețurilor și vărsăturilor de etiologii diferite.

Tulburări de motilitate gastrointestinală

Evaluarea efectuată de Lee *et al.* furnizează o imagine de ansamblu completă a dovezilor privind eficacitatea în gastropareza diabetică. Deși s-a determinat că metoclopramida ameliorează simptomele prin golirea gastrică și relaxarea stomacului în gastropareza diabetică și idiopatică în tratamentul pe termen scurt comparativ cu placebo, pe termen lung nu s-a observat niciun beneficiu adecvat. Deseori, gastropareza este o tulburare cronică care necesită tratament pe termen lung, prin urmare nu se poate considera că datele existente susțin utilizarea medicamentului în această indicație.

Boală de reflux gastroesofagian și dispepsie

Pe baza datelor prezentate, sunt puține dovezi ale eficacității metoclopramidei în tratamentul bolii de reflux gastroesofagian sau al dispepsiei și datele existente nu concordă din punct de vedere al efectului medicamentului.

În plus, studiile existente au cuprins un număr foarte mic de pacienți și s-au concentrat asupra unei perioade scurte de tratament. S-a remarcat, de asemenea, existența altor medicamente bine stabilite disponibile pentru această indicație, inclusiv inhibitori ai pompei de protoni și antagoniști ai receptorului H₂, pentru care a fost clar demonstrat un raport beneficiu-risc pozitiv pentru utilizarea acută și cronică. Atât boala de reflux gastroesofagian, cât și dispepsia pot fi boli cronice și, prin urmare, datele existente nu pot fi considerate suficiente în susținerea utilizării în aceste indicații.

Ca terapie adjuvantă în procedurile chirurgicale și radiologice

Datele de susținere a eficacității metoclopramidei în această indicație sunt foarte limitate, iar datele existente nu concordă. Studiile evaluate par să indice că metoclopramida reduce timpul tranzitului gastric, însă aceasta nu a afectat perioada necesară pentru finalizarea examinării. Pe baza unor astfel de date limitate și contradictorii, nu este posibil să se formuleze o concluzie pozitivă privind eficacitatea metoclopramidei în această indicație.

Copii și adolescenți

Majoritatea datelor privind eficacitatea prezentate pe parcursul procedurii actuale fuseseră deja evaluate în timpul procedurii anterioare de repartizare a sarcinilor în domeniul pediatric, în temeiul articolului 45 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 și datele noi nu au adăugat elemente noi relevante la evaluarea anterioară.

Există dovezi suficiente privind eficacitatea metoclopramidei în tratamentul grețurilor și vărsăturilor postoperatorii la copii și adolescenți. Pentru această indicație, doar forma intravenoasă are relevanță, în conformitate cu rezultatul procedurii în temeiul articolului 45 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006.

În ceea ce privește GVIC cu instalare întârziată, comitetul a fost de acord cu evaluarea anterioară, și anume că datele sunt limitate și arată că metoclopramida este inferioară față de antagoniștii receptorului 5-HT₃. Cu toate acestea, comitetul a ținut cont, de asemenea, de recomandările din British National Formulary for children (BNFc - Farmacopeea britanică cu medicamente pentru copii), care au fost validate pe baza dovezilor nou apărute, a ghidurilor de bune practici și a recomandărilor din partea unei rețele de experți în domeniul clinic. În conformitate cu BNFc, la pacienții cu risc redus de vărsături, continuarea pretratamentului cu metoclopramidă timp de până la 24 de ore după chimioterapie este deseori eficace. În această indicație, profilaxia este inițiată, în general, cu un antagonist al receptorului 5-HT₃ administrat înainte de chimioterapie și este urmată prin utilizarea metoclopramidei (în general, sub formă orală) prescrisă pentru o perioadă suplimentară de 24-48 de ore. Această alternativă terapeutică poate avea o importanță deosebită datorită asocierii dintre utilizarea prelungită a antagoniștilor receptorului 5-HT₃ și efectele adverse constipație și cefalee, care pot fi severe și greu tolerate. Date fiind alternativele terapeutice limitate pentru copii și adolescenți în acest context, poate fi acceptabil ca tratamentul pentru indicația de GVIC cu instalare întârziată să fie rezervat ca opțiune de tratament de linia a doua, în pofida lipsei datelor solide privind eficacitatea. Pentru această indicație specială la copii și adolescenți, atât forma farmaceutică de uz parenteral, cât și cea de uz oral, pot fi adecvate.

Insuficiență renală și hepatică

Insuficiența renală în stadiu terminal se definește prin $ClCr \leq 15$ ml/min, prin urmare această limită trebuie inclusă în toate recomandările de dozare. La această categorie de pacienți și pe baza studiilor prezentate, s-a dovedit că clearance-ul metoclopramidei este afectat în mod semnificativ. Astfel, ar fi necesară o reducere de 75 % a dozei. La pacienții cu insuficiență moderată până la severă ($ClCr$ 15-60 ml/min), este însă adecvată o reducere de 50 % a dozei.

Dovezile disponibile din studiile de mică amploare cu doze unice sugerează că clearance-ul metoclopramidei este redus substanțial la pacienții cu ciroză hepatică. Se pare că nu există date farmacocinetice privind dozele multiple și nici date comparative pentru diversele stadii de insuficiență hepatică. În lipsă de astfel de date, nu poate fi formulată nicio recomandare specifică pentru stadiile mai reduse de insuficiență hepatică. În cazul insuficienței hepatice severe, recomandarea existentă de reducere a dozei cu 50% este adecvată.

Date privind siguranța

Metoclopramida a fost asociată de mult timp cu un risc de reacții adverse neurologice grave, cum sunt simptomele extrapiramidale acute și diskinezia tardivă ireversibilă. Din datele evaluate, rezultă că riscul de distonie acută crește la utilizarea de doze mari și este mai mare la copii decât la adulți. În urma administrării tratamentului de lungă durată, vârstnicii par să aibă un risc deosebit de mare de diskinezie tardive care, în unele cazuri, poate fi ireversibilă. Administrarea dozelor pe cale intravenoasă în bolus lent timp de cel puțin 3 minute scade riscul tuturor reacțiilor distonice.

De asemenea, la copii există un număr semnificativ de cazuri raportate de supradozaj. S-a observat că majoritatea cazurilor implică utilizarea formelor farmaceutice lichide de uz oral cu o concentrație ridicată, care sunt aprobate în prezent sub diferite forme farmaceutice (picături de uz oral, soluție de uz oral, sirop) la concentrații foarte diferite și cu o varietate de dispozitive de administrare. Acest aspect ridică o problemă legată de exactitatea și reproductibilitatea dozei, în special în cazul formelor farmaceutice cu concentrații mari, și poate explica cel puțin parțial cauza care a stat la baza raportărilor de supradozaj accidental la copii și adolescenți. Este posibil să fie o utilizare incorectă accidentală a formei farmaceutice lichide de uz oral cu o concentrație ridicată, ceea ce duce la administrarea inadecvată a unor doze mai mari decât cele intenționate. Dacă se iau însă măsuri de reducere la minim a riscurilor care să permită stabilirea cu exactitate a dozelor și care să aibă în vedere riscul de supradozaj, formele lichide de uz oral rămân o alternativă importantă și adecvată pentru copii și adolescenți.

Deși au fost raportate reacții cardiovasculare grave asociate cu metoclopramida (asociate, în principal, cu administrarea pe cale intravenoasă), nu a fost identificat niciun semnal semnificativ nou. Comitetul a analizat propunerea făcută de un titular al autorizației de introducere pe piață de a restricționa în mod explicit administrarea pe cale intravenoasă doar la utilizarea în locurile în care sunt disponibile echipamente de resuscitare; însă a precizat că majoritatea unităților în care se administrează medicamente pe cale intravenoasă dispun deja de astfel de echipamente.

Studiile epidemiologice publicate care au fost efectuate în diverse țări cu privire la siguranța utilizării metoclopramidei în timpul sarcinii au dovedit în mod constant lipsa unei asocieri între expunerea la medicament în timpul sarcinii și riscul de malformații congenitale majore. Prin urmare, metoclopramida poate fi utilizată în timpul sarcinii, dacă se justifică din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, au fost identificate câteva cazuri de reacții extrapiramidale la nou-născuți expuși la metoclopramidă înainte de naștere. Prin urmare, riscul la nou-născuți nu poate fi exclus și trebuie evitată administrarea metoclopramidei spre sfârșitul sarcinii.

Metoclopramida se excretă în laptele matern și, deși datele disponibile nu ridică motive de îngrijorare, efectele asupra sugarului alăptat nu pot fi excluse. Prin urmare, se recomandă să nu se utilizeze metoclopramidă în timpul alăptării.

Dovezile disponibile în legătură cu polimorfismele CYP2D6, atunci când sunt analizate împreună cu datele privind interacțiunile cu inhibitorii de CYP2D6 sugerează că, deși metabolismul CYP2D4 nu este calea principală de metabolizare pentru metoclopramidă, este posibil ca inhibarea acestei căi datorită polimorfismelor sau interacțiunilor farmacocinetice cu alte medicamente să fie semnificativă clinic. Deși semnificația clinică este incertă, pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta apariția de reacții adverse.

Măsuri de reducere la minim a riscurilor

În urma evaluării datelor prezentate, CHMP consideră că, pe lângă modificările din informațiile referitoare la produs, care cuprind utilizarea dozei minime eficiente și limitarea duratei de tratament, sunt necesare următoarele activități de reducere la minim a riscurilor în vederea utilizării sigure și eficiente a medicamentului:

- limitarea concentrației/dozei maxime la anumite forme farmaceutice pentru ca pacienții să nu fie expuși accidental la doze mai mari decât doza unică recomandată pentru produs.
- formele lichide de uz oral destinate utilizării la copii trebuie administrate cu un dispozitiv adecvat de măsurare (de exemplu, o seringă gradată pentru administrare orală) pentru a se asigura măsurarea cu exactitate a dozei și pentru a evita supradozajul accidental.

Concluzie generală

Există date limitate privind eficacitatea metoclopramidei în diversele indicații terapeutice autorizate în Uniunea Europeană; cu toate acestea, atunci când sunt analizate împreună, acestea indică eficacitatea produsului în controlul grețurilor și vărsăturilor de etiologii diferite. Pentru majoritatea indicațiilor, există date clinice care evaluează eficacitatea dozei de 10 mg de trei ori pe zi. Deși în unele cazuri este posibil să fie autorizate, în prezent, doze mai mari, cu excepția GVIC cu instalare acută, datele existente nu indică în mod evident că dozele mai mari determină o eficacitate sporită. În plus, datele indică o creștere a incidenței reacțiilor adverse odată cu creșterea dozei. Prin urmare, pentru a reduce la minim riscul de reacții adverse neurologice grave, cum sunt simptomele extrapiramidale acute și diskinezia tardivă ireversibilă, doza trebuie redusă la doza minimă eficientă, care, la adulți, se consideră a fi de 10 mg de trei ori pe zi.

Adulți

Pentru indicațiile terapeutice, cum ar fi *GVIC cu instalare întârziată, prevenirea GVIR, prevenirea GVPO și tratamentul simptomatic pentru greață și vărsături, inclusiv greață și vărsături induse de migrene*, datele indică eficacitatea medicamentului la doze mici (de 10 mg, de trei ori pe zi), care reduc la minim riscul de reacții adverse neurologice grave. Prin urmare, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc pentru aceste indicații este pozitiv.

În cazul indicației de *GVIC cu instalare acută*, deși există unele date care indică eficacitatea, aceasta necesită administrarea intravenoasă a dozelor mari de metoclopramidă care comportă riscuri mai mari nu doar de reacții adverse neurologice, ci și cardiovasculare (inclusiv stop cardiac). Din acest motiv, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc al metoclopramidei pentru această indicație este negativ și a recomandat eliminarea acesteia.

Având în vedere doza nou recomandată, formele farmaceutice de uz parenteral cu o concentrație mai mare de 5 mg/ml aprobate în prezent în Uniunea Europeană (în special pentru controlul GVIC cu instalare acută) nu vor fi adecvate pentru a fi administrate la doza de 10 mg și, prin urmare, se consideră că au un raport beneficiu-risc negativ și trebuie revocate.

Referitor la indicațiile privind *tulburările de motilitate gastrointestinală inclusiv gastropareza și boala de reflux gastroesofagian și dispepsia*, comitetul a precizat că acestea sunt, în esență, afecțiuni cronice pentru care este frecvent necesară utilizarea medicamentului pe termen lung. Nu există date prezentate în susținerea eficacității metoclopramidei pe durata de tratament specificată, însă există dovezi ale faptului că riscurile sus-menționate cresc odată cu prelungirea tratamentului. Prin urmare, Comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc al metoclopramidei pentru aceste indicații este negativ.

Referitor la indicația *terapie adjuvantă în procedurile chirurgicale și radiologice*, există date de eficacitate foarte limitate, iar datele existente nu concordă. Studiile evaluate par să indice că metoclopramida reduce perioada de tranzit gastric, însă aceasta nu s-a tradus într-un rezultat semnificativ clinic (timpul necesar pentru finalizarea examinării). În lipsa unui beneficiu stabilit și ținând cont de profilul de siguranță al metoclopramidei, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc al metoclopramidei pentru această indicație este negativ.

Copii

Există informații foarte limitate care să susțină eficacitatea metoclopramidei la copii și adolescenți, în majoritatea indicațiilor. Excepție face indicația pentru *tratamentul grețurilor și vărsăturilor postoperatorii foarte severe*, a cărei menținere a fost deja recomandată într-o procedură de repartizare a sarcinilor în temeiul articolului 45 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006. Deși a aprobat concluziile evaluării anterioare, CHMP a remarcat, de asemenea, faptul că există tratamente alternative limitate disponibile pentru copii și adolescenți, în special în tratamentul GVIC cu instalare întârziată, care poate fi o afecțiune complet invalidantă. Metoclopramida a fost inclusă de mult timp în Farmacopeea britanică cu medicamente pentru copii (BNFc - British National Formulary for children), care a fost validată pe baza dovezilor nou apărute, a ghidului de bune practici și a recomandărilor din partea unei rețele de experți în domeniul clinic. Prin urmare, comitetul a considerat că, pe baza experienței îndelungate de utilizare și pe baza necesității clinice a opțiunilor de tratament la copii și adolescenți, raportul beneficiu-risc al metoclopramidei pentru *prevenirea GVIC cu instalare întârziată* la copii și adolescenți poate fi considerat pozitiv. Pentru această indicație și pentru această categorie de pacienți, se consideră că o importanță deosebită o are disponibilitatea formelor farmaceutice de uz oral.

Cu toate acestea, datele de siguranță par să indice că methemoglobinemia apare aproape exclusiv la copii și că aceștia au și un risc mai mare de reacții adverse neurologice grave. Prin urmare, utilizarea metoclopramidei trebuie restricționată doar la situațiile în care tratamentele alternative nu au fost eficiente sau nu pot fi administrate. Astfel, atât pentru *tratamentul grețurilor și vărsăturilor postoperatorii foarte severe*, cât și pentru *prevenirea GVIC cu instalare întârziată* la copii, utilizarea metoclopramidei trebuie păstrată ca opțiune de tratament de linia a doua.

Forme farmaceutice lichide de uz oral

Majoritatea cazurilor de supradozaj accidental au apărut la copii și implică utilizarea formelor farmaceutice lichide de uz oral cu concentrații mari. Această situație se poate datora unei lipse de exactitate și reproductibilitate a dozei, informațiilor incerte privind modul de dozare și, probabil, dificultăților de măsurare și administrare a dozei corecte, mai ales în cazul formelor farmaceutice cu concentrații mari și cu dispozitive de măsurare validate necorespunzător. Prin urmare, comitetul a considerat că reducerea concentrației maxime a formelor lichide de uz oral la 1 mg/ml, asigurarea prezentării instrucțiunilor clare în informațiile referitoare la produs cu privire la dozele utilizate la copii și adolescenți și furnizarea acestor forme lichide de uz oral împreună cu un dispozitiv adecvat de măsurare, cum ar fi o seringă gradată pentru administrare orală, reprezintă măsuri importante de reducere la minim a riscurilor.

Supozitoare

Comitetul a consemnat că, în prezent, în unele state membre este aprobată o formă farmaceutică de supozitoare cu doza de 20 mg. După cum s-a menționat anterior, nu există nicio dovadă că dozele mai mari de 10 mg duc la o eficacitate mai mare. Riscul de reacții adverse neurologice grave este însă crescut. Având în vedere recomandarea de stabilire a dozelor la 10 mg de trei ori pe zi și faptul că această formă farmaceutică nu permite ajustarea dozei, Comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc al supozitoarelor la doza de 20 mg este negativ.

CHMP a aprobat un comunicat, adică un Comunicat adresat profesioniștilor în domeniul sănătății (DHPC), pentru a transmite rapid rezultatul acestei evaluări.

În urma adoptării avizului CHMP din iulie 2013, a fost primită o cerere de reexaminare de la un titular al autorizației de introducere pe piață interesat de această procedură.

Procedura de reexaminare

Titularul autorizației de introducere pe piață și-a exprimat dezacordul față de recomandarea CHMP de revocare a formelor farmaceutice lichide de uz oral cu o concentrație mai mare de 1 mg/ml. Titularul autorizației de introducere pe piață a considerat că formele lichide de uz oral cu o concentrație mai mare de 1 mg/ml continuă să fie utile la pacienții adulți, în ceea ce privește doza (este necesar un număr mai mic de picături pentru a se obține doza recomandată în cazul unei soluții cu concentrație mai mare) și ușurința de administrare, comparativ cu medicamentul sub formă de comprimate. De asemenea, acțiunea medicamentului sub formă de soluție poate avea un debut mai rapid în comparație cu acțiunea comprimatelor, deoarece comprimatele trebuie întâi să se dizolve în tractul gastrointestinal. Considerând că o concentrație de 4 mg/ml este adecvată pentru adulți, titularul autorizației de introducere pe piață a recunoscut că, pentru copii, această doză este prea mare și, prin urmare, a propus luarea de măsuri de evitare a riscului de supradozaj la copii, inclusiv contraindicarea la această categorie de pacienți.

Titularul autorizației de introducere pe piață nu a prezentat date care să susțină afirmațiile de mai sus.

În cadrul avizului din iulie 2013, CHMP a recomandat utilizarea dozei unice de 10 mg, administrată de maxim trei ori pe zi, în toate indicațiile terapeutice la adulți. Această posologie se aplică în cazul tuturor formelor orale și nu depinde de greutatea corporală.

În ceea ce privește ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, deși este corect că formele lichide de uz oral prezintă un avantaj față de formele farmaceutice solide, administrarea unor concentrații mai mari (precum 4 mg/ml) nu au un avantaj suplimentar față de doza propusă de 1 mg/ml. Reducerea recomandată a dozei cu 50% și, respectiv, cu 75% în situațiile de insuficiență hepatică și renală se poate realiza cu ușurință în privința formelor farmaceutice lichide de 1 mg/ml.

În avizul său din iulie 2013, CHMP a mai recomandat ca formele farmaceutice lichide de uz oral să fie furnizate împreună cu un dispozitiv adecvat de măsurare, cum ar fi o seringă gradată pentru administrare pe cale orală. Dacă un dispozitiv adecvat de măsurare este utilizat conform recomandărilor, numărarea picăturilor nu va mai fi necesară. Utilizarea unui dispozitiv cum ar fi o seringă gradată pentru administrare pe cale orală poate fi chiar mai convenabilă decât numărarea picăturilor și asigură obținerea dozelor corecte și reproductibile în orice situație, inclusiv când dozele sunt reduse din motive de insuficiență renală sau hepatică.

În cadrul motivelor sale pentru reexaminare, titularul autorizației de introducere pe piață a mai argumentat că în cazul greșurilor, picăturile sunt înghițite cu mai multă ușurință decât comprimatele. Nu există date clinice disponibile care să permită o discuție pe acest subiect. CHMP a considerat că formele farmaceutice cu o concentrație de 1 mg/ml sunt adecvate pentru pacienții care ar putea prefera utilizarea unei forme lichide de uz oral în locul formei farmaceutice solide.

Există date limitate privind debutul acțiunii după administrarea formelor lichide de uz oral comparativ cu utilizarea comprimatelor. Într-un studiu de bioechivalență privind administrarea pe cale orală a comprimatelor de metoclopramidă comparativ cu forma farmaceutică lichidă, s-a demonstrat că, pentru cele două forme farmaceutice de uz oral, C_{max} și T_{max} nu diferă semnificativ. Prin urmare, comitetul a considerat că dovezile disponibile nu susțin ipoteza conform căreia formele lichide de uz oral au un debut al acțiunii mai rapid decât comprimatele.

În motivele prezentate, titularul autorizației de introducere pe piață a considerat că o concentrație de 4 mg/ml a soluțiilor lichide de uz oral este prea mare pentru copii și că există un risc de supradozaj la această categorie de pacienți. În scopul reducerii la minim a riscului de supradozaj la copii, titularul autorizației de introducere pe piață a propus ca pe eticheta formelor lichide de uz oral cu o concentrație > 1 mg/ml să se introducă formularea „pentru adulți” și o contraindicație la categoria de copii și adolescenți. Comitetul a luat act de această propunere din partea titularului autorizației de

introducere pe piață, însă a luat în considerare și faptul că, deși formele lichide de uz oral cu o concentrație mare nu sunt aprobate în mod specific pentru administrarea la copii și adolescenți, acestea sunt asociate cu riscuri la această categorie. Datele ulterioare introducerii pe piață sugerează utilizarea incorectă accidentală a acestor forme farmaceutice (picături de uz oral, soluție de uz oral, sirop), aprobate pentru o serie de concentrații și furnizate cu o serie dispozitive de administrare care ar putea duce la administrarea accidentală de doze mai mari decât cele intenționate. În acest scenariu, în care utilizarea incorectă accidentală are deja loc, este puțin probabil ca includerea unei contraindicații în informațiile referitoare la produs împreună cu o declarație pe etichetă să fie suficiente pentru a schimba obiceiurile de administrare.

În concluzie, comitetul a considerat că formele farmaceutice lichide de uz oral cu o concentrație de 1 mg/ml sunt corespunzătoare pentru toate situațiile menționate și disponibilitatea unor concentrații mai mari prezintă un risc de supradozaj la copii și adolescenți, care este puțin probabil să se rezolve prin modificările propuse ale informațiilor referitoare la produs.

Raportul beneficiu-risc

În consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metoclopramidă rămâne pozitiv, ținând cont de modificările informațiilor referitoare la produs și de măsurile recomandate de reducere la minim a riscului.

Motivele revocării/modificării termenilor autorizației de introducere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin metoclopramidă.
- Comitetul a analizat toate datele prezentate în susținerea eficacității și siguranței metoclopramidei.
- Comitetul a considerat că metoclopramida este asociată cu un risc de evenimente adverse grave, inclusiv evenimente adverse neurologice, precum simptome extrapiramidale și diskinezie tardivă ireversibilă. Riscurile sunt crescute la utilizarea de doze mari sau în timpul tratamentului pe termen lung și, în special în ceea ce privește simptomele extrapiramidale, riscul este mai mare la copii decât la adulți.
- Comitetul a considerat că riscul de evenimente adverse neurologice grave poate fi redus la minim prin utilizarea de doze mai mici de metoclopramidă și prin limitarea duratei de tratament. De asemenea, comitetul a considerat că riscul de supradozaj accidental și de evenimente adverse asociate la copii poate fi redus prin limitarea concentrației maxime a formelor farmaceutice lichide de uz oral.
- Comitetul a observat că datele disponibile nu susțin eficacitatea semnificativă din punct de vedere clinic pentru indicațiile care necesită o utilizare pe termen lung („tulburări de motilitate gastrointestinală, inclusiv gastropareză”, „boala de reflux gastroesofagian și dispepsie”) și pentru indicația de „terapie adjuvantă în procedurile chirurgicale și radiologice”.
- De asemenea, comitetul a observat că datele care susțin indicația terapeutică de „prevenire a grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie” indică eficacitatea, însă este necesară utilizarea de doze mari.
- Având în vedere datele disponibile și sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs și a punerii în aplicare a măsurilor de reducere la minim a riscurilor, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metoclopramidă:
 - este favorabil la adulți pentru „prevenirea grețurilor și vărsăturilor cu instalare întârziată, induse de chimioterapie” (administrare pe cale orală sau rectală)
 - este favorabil la adulți pentru „prevenirea grețurilor și vărsăturilor cu instalare întârziată, induse de radioterapie” (administrare pe cale parenterală, orală sau rectală)
 - este favorabil la adulți pentru „prevenirea grețurilor și vărsăturilor postoperatorii” (administrare doar pe cale parenterală)
 - este favorabil la adulți pentru „tratamentul simptomatic al grețurilor și vărsăturilor, inclusiv al grețurilor și vărsăturilor induse de migrene ” (administrare pe cale parenterală) și pentru „tratamentul simptomatic al grețurilor și vărsăturilor, inclusiv al grețurilor și vărsăturilor induse de migrene acute. Metoclopramida poate fi utilizată în asociere cu analgezice de uz oral pentru a îmbunătăți absorbția analgezicelor utilizate pentru tratamentul migrenelor acute” (administrare pe cale orală)
 - este favorabil la copii cu vârsta între 1 și 18 ani pentru „prevenirea grețurilor și vărsăturilor cu instalare întârziată, induse de chimioterapie, ca opțiune de tratament de linia a doua” (administrare pe cale parenterală și orală)
 - este favorabil la copii cu vârsta între 1 și 18 ani pentru „tratamentul grețurilor și vărsăturilor postoperatorii foarte severe, ca opțiune de tratament de linia a doua” (administrare doar pe cale parenterală)
- Având în vedere datele disponibile, comitetul a concluzionat, de asemenea, că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin metoclopramidă:
 - nu este favorabil la copii cu vârsta sub 1 an pentru nicio indicație.

- nu este favorabil pentru „prevenirea grețurilor și vărsăturilor acute induse de chimioterapie”
- nu este favorabil pentru „tulburările de motilitate gastrointestinale, inclusiv gastropareză”
- nu este favorabil pentru „boala de reflux gastroesofagian și dispepsie”
- nu este favorabil pentru formele farmaceutice lichide de uz oral cu o concentrație mai mare de 1 mg/ml
- nu este favorabil pentru formele farmaceutice de uz parenteral cu o concentrație mai mare de 5 mg/ml
- nu este favorabil pentru formele farmaceutice de uz rectal cu doza de 20 mg

Prin urmare, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă:

- Revocarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru:
 - formele farmaceutice lichide de uz oral cu o concentrație mai mare de 1 mg/ml
 - formele farmaceutice de uz parenteral cu o concentrație mai mare de 5 mg/ml
 - formele farmaceutice de uz rectal cu doza de 20 mg
- Modificarea termenilor autorizației de introducere pe piață pentru restul de medicamente care conțin metoclopramidă menționate în Anexa I, pentru care punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul sunt prezentate în Anexa III a avizului CHMP. Formele farmaceutice lichide de uz oral vor fi furnizate cu un dispozitiv de măsurare adecvat, cum ar fi o seringă gradată pentru administrare orală.

În consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metoclopramidă rămâne pozitiv, ținând cont de modificările informațiilor referitoare la produs și de măsurile recomandate de reducere la minim a riscurilor.