



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 décembre 2013
EMA/13239/2014 Corr. 1

L'Agence européenne des médicaments recommande d'apporter des modifications à l'utilisation du métoclopramide

Ces modifications visent principalement à réduire le risque d'effets indésirables neurologiques.

Le 24 octobre, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments a confirmé les modifications précédemment recommandées en ce qui concerne l'utilisation des médicaments contenant du métoclopramide dans l'Union européenne (UE), notamment une limitation de la dose et de la durée d'utilisation de ces médicaments pour réduire au minimum les risques connus d'effets indésirables neurologiques (cerveau et nerfs) potentiellement graves. Cette confirmation fait suite à un réexamen, à la demande du titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, de l'avis émis initialement par le comité le 26 juillet 2013.

Les médicaments contenant du métoclopramide ont été autorisés séparément dans chaque État membre de l'UE, avec différentes indications homologuées, telles que les nausées et vomissements de diverses origines (par exemple, après un traitement par chimiothérapie anticancéreuse ou par radiothérapie, après une intervention chirurgicale, ou associés à la migraine) et les troubles de la motilité gastro-intestinale (affection dans laquelle le passage normal des aliments à travers le système digestif est retardé).

L'examen initial du métoclopramide avait été réalisé à la demande de l'Agence nationale (française) de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), suite à des préoccupations persistantes de sécurité au sujet de ses effets indésirables et de son efficacité. L'ANSM a demandé au CHMP d'examiner les bénéfices et les risques de ces médicaments dans tous les groupes d'âge et de recommander des indications cohérentes dans toute l'UE. L'examen a confirmé les risques bien connus d'effets neurologiques, tels que les troubles extrapyramidaux à court terme, un groupe de troubles se caractérisant par des mouvements involontaires qui peuvent inclure des spasmes musculaires (impliquant souvent la tête et le cou) et la dyskinésie tardive (mouvements incontrôlables tels que grimaces et mouvements convulsifs). Le risque d'effets neurologiques aigus (à court terme) est plus élevé chez les enfants, bien que la dyskinésie tardive soit plus souvent observée chez les sujets âgés, et le risque est accru à des doses élevées ou avec un traitement à long terme. Il est apparu évident que les risques étaient supérieurs aux bénéfices du métoclopramide dans les affections nécessitant un



traitement à long terme. Des cas très rares d'effets graves sur le cœur ou la circulation ont été observés, en particulier après injection.

Au cours du réexamen, le comité a confirmé sa recommandation de n'autoriser le métoclopramide que pour une utilisation à court terme (jusqu'à 5 jours), de ne pas l'utiliser chez les enfants âgés de moins d'un an et de ne l'utiliser chez les enfants âgés de plus d'un an que comme traitement de seconde intention (après avoir envisagé ou essayé d'autres traitements) pour la prévention des nausées et vomissements retardés, après chimiothérapie et pour le traitement des nausées et vomissements post-opératoires. Chez les adultes, le comité a recommandé l'utilisation pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements, tels que ceux associés à une chimiothérapie, une radiothérapie ou une intervention chirurgicale, et pour la gestion de la migraine. De plus, il convient de limiter les doses maximales recommandées chez les adultes et les enfants, et de retirer du marché les formulations à dosage plus élevé, y compris les formulations liquides orales à dosages supérieurs à 1 mg/ml. De telles formulations liquides orales ont été associées à un surdosage chez les enfants.

À la demande d'un fabricant de solutions orales à dosage plus élevé, le comité a réexaminé les éléments de preuve à l'appui de son avis selon lequel les solutions orales supérieures à 1 mg/ml ne doivent plus être disponibles, et les arguments et les propositions fournis par la société pour réduire au minimum le risque, en particulier une restriction de l'utilisation de la solution à dosage plus élevé chez les enfants. Cependant, le CHMP a conclu que bien que les formes de dosage liquides offraient des bénéfices, tels qu'un ajustement plus aisé des doses chez les patients présentant une fonction rénale ou hépatique réduite, la solution à 1 mg/ml pouvait être utilisée dans des situations où la forme de dosage liquide était appropriée, et le comité n'a pas été convaincu que les restrictions proposées seraient suffisantes pour réduire le risque d'erreur et de surdosage chez les enfants. Il a été suggéré que les doses pour adultes seraient difficiles à administrer avec précision sous forme de solution à 1 mg/ml du fait de la grande quantité de gouttes requise, mais il ne devrait pas y avoir de problème en suivant la recommandation du comité d'administrer les formes de dosage liquides à l'aide d'un dispositif de mesure tel qu'une seringue orale graduée.

Des recommandations détaillées destinées aux patients et aux professionnels des soins de santé sont disponibles ci-dessous.

La recommandation du CHMP a été ensuite transmise à la Commission européenne, qui l'a adoptée dans une décision finale juridiquement contraignante valable dans toute l'Union européenne (UE), le 20 décembre 2013.

Informations destinées aux patients

- Le métoclopramide est utilisé pour prévenir ou traiter les nausées et vomissements (mal au cœur ou envie de vomir), y compris les nausées et vomissements qui peuvent être induits par des médicaments anticancéreux ou une radiothérapie, une intervention chirurgicale, ou une crise de migraine. Il est administré par injection, par voie orale, ou sous forme de suppositoires.
- Le métoclopramide cause parfois des effets indésirables à court terme sur le système nerveux qui conduisent à des mouvements non intentionnels, tels que des mouvements convulsifs et des tics nerveux, et ceux-ci sont plus courants chez les enfants et les jeunes, et à des doses élevées. D'autres effets indésirables sur le système nerveux peuvent se produire lorsque le métoclopramide est utilisé pendant des périodes prolongées et surviennent plus souvent chez les sujets âgés.
- Par conséquent, l'utilisation recommandée chez les enfants est à présent limitée à la prévention des nausées et vomissements qui se produisent dans les jours qui suivent un traitement par des médicaments anticancéreux, ou pour traiter les nausées et vomissements après une intervention

chirurgicale, et uniquement lorsque les autres traitements sont inefficaces ou ne peuvent pas être utilisés.

- Le métoclopramide ne doit plus être utilisé chez les enfants de moins d'un an.
- Pour les adultes et les enfants, le métoclopramide ne doit être utilisé que pendant une durée maximale de 5 jours.
- La dose maximale recommandée du médicament a été abaissée chez les adultes à un total de 30 mg par jour, et certains produits à dosage élevé seront retirés du marché car ils ne seront plus nécessaires.
- Dans le cas d'autres affections de longue durée, les bénéfices de ce médicament ne sont pas supérieurs aux risques d'effets indésirables. Par conséquent, il ne doit plus être utilisé dans le traitement d'affections telles que l'indigestion, les brûlures d'estomac et les reflux acides, ou les troubles chroniques (de longue durée) dus à la vidange lente de l'estomac.
- Si vous prenez du métoclopramide (en particulier pour une affection de longue durée), votre traitement devra être revu par votre médecin lors de votre prochain rendez-vous. Dans certains cas, un traitement différent pourra vous être recommandé. Pour toutes questions, les patients sont invités à s'adresser à leur médecin ou à leur pharmacien.

Informations destinées aux professionnels des soins de santé

- Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables neurologiques et autres, le métoclopramide n'est actuellement autorisé que pour une utilisation à court terme (jusqu'à 5 jours). Il ne doit plus être utilisé dans le traitement des affections chroniques, telles que la gastroparésie, la dyspepsie et le reflux gastro-œsophagien, ni comme traitement d'appoint dans les procédures chirurgicales et radiologiques.
- Chez les adultes, le métoclopramide reste indiqué pour la prévention des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO), des nausées et vomissements induits par la radiothérapie, et des nausées et vomissements retardés (mais pas aigus) induits par la chimiothérapie, et pour le traitement symptomatique des nausées et vomissements, notamment ceux associés à la migraine aiguë (il peut alors aussi être utilisé pour améliorer l'absorption des analgésiques oraux).
- Chez les enfants, le métoclopramide n'est autorisé que comme option de seconde intention pour la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et pour le traitement des NVPO établis. L'utilisation chez les enfants âgés de moins d'un an est contre-indiquée.
- Pour les adultes et les enfants, la dose maximale en 24 heures est de 0,5 mg par kg de poids corporel. Chez les adultes, la dose habituelle des formulations conventionnelles (toutes voies confondues) est de 10 mg jusqu'à trois fois par jour. Chez les enfants, la dose recommandée est de 0,1 à 0,15 mg par kg de poids corporel, répétée jusqu'à trois fois par jour. Un tableau posologique pour une utilisation chez l'enfant sera inclus dans les informations sur le produit.
- Les formulations liquides orales ont été particulièrement associées à un surdosage chez les enfants. Les liquides oraux contenant plus de 1 mg/ml de métoclopramide seront retirés du marché, et les doses orales des formulations restantes doivent être administrées à l'aide d'une seringue orale graduée de conception appropriée afin d'assurer une mesure précise.
- Les formulations intraveineuses de concentration supérieure à 5 mg/ml et les suppositoires contenant 20 mg de métoclopramide seront également retirés.

- Les doses intraveineuses doivent être administrées en bolus lent sur une durée d'au moins 3 minutes pour réduire le risque d'effets indésirables.
- Étant donné les très rares signalements d'effets cardiovasculaires graves associés au métoclopramide, en particulier lors d'une administration par voie intraveineuse, des précautions spéciales doivent être prises dans les populations susceptibles de présenter un risque accru. Il s'agit notamment des sujets âgés, des patients atteints de troubles de la conduction cardiaque, d'un déséquilibre électrolytique ou de bradycardie non corrigés, ainsi que des patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT.
- Le traitement des patients qui, à l'heure actuelle, prennent régulièrement du métoclopramide doit être revu lors d'un rendez-vous médical de routine (sans urgence).

Les recommandations de l'Agence sont fondées sur une révision du rapport bénéfice/risque des produits contenant du métoclopramide pour toutes les indications et dans toutes les populations. Cette révision tenait compte des études publiées et des méta-analyses sur l'efficacité du métoclopramide ainsi que des analyses des signalements d'effets indésirables suspectés.

- Les données sur l'utilisation du métoclopramide dans le cas des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie (NVIC) étaient limitées et ont suggéré que le métoclopramide était moins efficace que les antagonistes 5-HT₃ et que le traitement nécessitait des doses élevées, qui sont associées à un risque considérablement accru d'effets indésirables. Pour les NVIC retardés, les preuves d'efficacité du métoclopramide étaient comparables à celles des antagonistes 5-HT₃. Des éléments ont également évoqué un rôle du métoclopramide dans les nausées et vomissements induits par la radiothérapie, bien qu'encore une fois, il semblait moins efficace que les antagonistes 5-HT₃. Il apparaît que le métoclopramide par voie intraveineuse dans le traitement des nausées et vomissements post-opératoires est aussi efficace que les autres traitements autorisés.
- Des éléments ont également prouvé l'efficacité du métoclopramide dans le traitement des nausées et vomissements associés à la migraine aiguë, mais semblent indiquer que les doses supérieures à 10 mg n'entraînent pas d'augmentation de l'efficacité. Les effets du métoclopramide sur la motilité intestinale peuvent être bénéfiques lorsqu'il est administré par voie orale avec des analgésiques dans ce contexte aigu.
- Il n'existe pas de preuve claire d'un bénéfice du métoclopramide dans le traitement de la gastroparésie, du reflux gastro-œsophagien et de la dyspepsie, qui sont tous des affections chroniques nécessitant un traitement prolongé qui soumet les patients à un risque d'effets indésirables neurologiques chroniques. Les preuves étayant le rôle du métoclopramide comme traitement d'appoint dans les procédures chirurgicales et radiologiques font également défaut.
- Les troubles extrapyramidaux constituaient près de la moitié de tous les cas d'effets indésirables signalés spontanément dans une banque de données du fabricant (1 749 cas sur 4 005, jusqu'en décembre 2011). Le taux de signalement de ces troubles est apparu 6 fois plus élevé chez les enfants que chez les adultes, même s'il n'a pas été possible de tenir compte avec précision des modèles d'utilisation dans les différents groupes d'âge. Les troubles extrapyramidaux étaient plus susceptibles de survenir après plusieurs doses, bien qu'ils soient apparus généralement au début du traitement. Ils étaient moins probables lorsque le métoclopramide était administré par voie intraveineuse en perfusion lente. Les patients âgés ont semblé présenter plus de risques de dyskinésie tardive potentiellement irréversible après un traitement à long terme. Un nombre important de cas de surdosage ont également été signalés chez les enfants, en particulier avec des formulations liquides orales.

- Les signalements d'effets cardiovasculaires associés au métoclopramide se sont avérés très rares et principalement associés à des formulations intraveineuses administrées à des patients présentant des risques sous-jacents de maladies cardiaques. Ces effets incluaient: hypotension, choc, syncope, bradycardie ou bloc atrioventriculaire, et arrêt cardiaque.

Compte tenu du risque connu d'effets indésirables neurologiques et autres, en particulier chez les enfants et les jeunes, le comité a conclu que les indications du métoclopramide devaient être limitées à celles qui impliquent une utilisation à court terme, à une dose maximale de 0,5 mg par kg de poids corporel par jour et pour lesquelles il y avait suffisamment de preuves de l'efficacité. Les informations sur le produit ont été correctement modifiées, et une nouvelle communication a été envoyée aux prescripteurs au niveau national.

Plus d'informations sur le médicament

Le métoclopramide est un antiémétique (médicament utilisé pour soulager les nausées et les vomissements) qui agit sur la partie du cerveau qui déclenche la sensation de malaise. Il stimule également la motilité de l'estomac et de la partie supérieure de l'intestin, accélérant ainsi le passage à travers le système digestif. Il est autorisé pour diverses indications, qui diffèrent entre les États membres de l'UE, et est disponible sous différentes formulations, notamment sous forme injectable (intraveineuse ou intramusculaire), en comprimés, en formulations liquides orales à boire et en suppositoires. Les médicaments contenant du métoclopramide ont été autorisés dans le cadre de procédures nationales dans tous les États membres de l'UE et sont disponibles depuis de nombreuses années sous différentes désignations commerciales.

Plus d'informations sur la procédure

La révision des médicaments contenant du métoclopramide a été initiée en décembre 2011, à la demande de la France, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Cette révision faisait suite à un examen par les États membres de l'UE des médicaments contenant du métoclopramide chez les enfants, au titre de l'article 45 du règlement pédiatrique n° 1901/2006, qui a identifié en 2010 le risque d'effets indésirables neurologiques et a recommandé un certain nombre de mesures de minimisation des risques. En 2011, un examen réalisé chez les enfants au niveau national par l'Agence nationale (française) de sécurité du médicament et des produits de santé soulignait que, malgré les diverses mesures de minimisation des risques mises en œuvre depuis des années, des effets indésirables étaient encore signalés. L'ANSM a donc demandé au CHMP de procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque du métoclopramide dans toutes les populations, en particulier chez les enfants et les sujets âgés. Suite à cette évaluation et à la publication de l'avis initial du CHMP, l'une des sociétés produisant des médicaments contenant du métoclopramide a demandé, comme elle en avait juridiquement le droit, un réexamen de l'avis, qui a été dûment réalisé.

Suite au réexamen, la recommandation finale du CHMP a été transmise à la Commission européenne, qui l'a adoptée dans une décision juridiquement contraignante applicable dans tous les États membres de l'UE, le 20 décembre 2013.

Contactez nos attachés de presse

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu