

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la revocación / modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que solo contienen metoclopramida (ver Anexo I)

Antecedentes

La metoclopramida es una benzamida sustituida utilizada por sus propiedades procinéticas y antieméticas. Posee actividad parasimpaticomimética, además de ser un antagonista de los receptores dopaminérgicos (D₂) con un efecto directo sobre la zona gatillo quimiorreceptora. También tiene propiedades de antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃.

La metoclopramida ha estado autorizada en la Unión Europea desde la década de 1960 y actualmente existen autorizaciones de comercialización en todos los Estados miembros, en Noruega y en Islandia. Está disponible en diversas formas farmacéuticas (p. ej. comprimidos, comprimidos de liberación prolongada, solución oral, supositorios, solución inyectable). También hay medicamentos autorizados que contienen metoclopramida combinada con otros fármacos, pero este procedimiento se centra en la evaluación de los monocomponentes.

Las indicaciones autorizadas para los medicamentos afectados son diferentes, pero en general se pueden agrupar de la manera siguiente:

- Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) o radioterapia (NVIR).
- Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)
- Náuseas y vómitos asociados a la migraña
- Náuseas y vómitos de otros orígenes
- Trastornos de motilidad gastrointestinal, incluida la gastroparesia
- Enfermedad del reflujo gastroesofágico (ERGE) y dispepsia
- Adyuvante en procedimientos quirúrgicos y radiológicos

Cada producto está autorizado para una o más de una de estas indicaciones y en algunos casos la indicación es específica para adultos y/o niños. No existe una correlación clara entre las formulaciones y las indicaciones.

La metoclopramida traspasa la barrera hematoencefálica y está asociada a trastornos extrapiramidales y otros acontecimientos adversos neurológicos graves, que son especialmente preocupantes en niños.

Además del riesgo neurológico, también hay riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares, entre ellos, reacciones adversas raras pero potencialmente graves como bradicardia, bloqueo auriculoventricular, parada cardiaca, notificada principalmente en las formulaciones para uso intravenoso.

Un procedimiento de división del trabajo pediátrico de conformidad con el artículo 45 del Reglamento (CE) n.º 1901/2006¹ para evaluar la información de estudios pediátricos con metoclopramida concluyó en 2010 con la recomendación de que los Estados miembros deben introducir las modificaciones siguientes a la información sobre el producto:

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) / Metoclopramid (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

- Contraindicado en neonatos;
- Solo las formulaciones intravenosas siguen estando autorizadas para el uso pediátrico en pacientes > 1 año y solo para la indicación «tratamiento postoperatorio de las náuseas y los vómitos»;
- Inclusión de advertencias y precauciones específicas, principalmente relativas a acontecimientos adversos extrapiramidales.

Después de finalizado el procedimiento en virtud del artículo 45 del Reglamento (CE) n.º 1901/2006, el Comité de autorizaciones de comercialización de la autoridad competente francesa efectuó una evaluación de la relación riesgo/beneficio de la metoclopramida en niños y decidió, en octubre de 2011, extender la contraindicación a todos los niños menores de 18 años para todas las formulaciones. Este dictamen se basó en la falta de pruebas suficientes sobre la eficacia en niños en las indicaciones afectadas y en la cuestión de seguridad que suponen los síntomas neurológicos.

Basándose en el riesgo de acontecimientos adversos neurológicos y cardiovasculares y en la escasez de datos de eficacia para todas las indicaciones aprobadas, la autoridad competente francesa inició un procedimiento de arbitraje en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al CHMP que revisara la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metoclopramida en todas las poblaciones, en especial en niños y ancianos. La autoridad competente francesa consideró especialmente importante que las indicaciones terapéuticas y la información sobre seguridad fueran uniformes para todos los Estados miembros.

Datos de eficacia

Existen muy pocos datos de calidad que confirmen la eficacia de la metoclopramida en la mayoría de las indicaciones autorizadas en la Unión Europea. La mayor parte de los datos disponibles proviene de ensayos diseñados para investigar agentes más nuevos como los antagonistas del receptor 5-HT₃ y, por lo tanto, no siempre permiten extraer una conclusión definitiva sobre el efecto de la metoclopramida, debido a la ausencia de comparación con un placebo. Las dosis, las vías de administración y la duración del tratamiento con metoclopramida empleadas en estos estudios no siempre son consistentes y solo se identificó un estudio específico de búsqueda de dosis (para náuseas y vómitos postoperatorios).

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ)

La falta de datos de ensayos controlados con placebo impide evaluar la eficacia absoluta de la metoclopramida en estas indicaciones. Por tanto, a partir de los datos evaluados, se debe determinar la eficacia relativa en comparación con los agonistas del receptor 5-HT₃.

NVIQ agudos

Según los datos del metanálisis de Jantunen y de los estudios clínicos aleatorizados evaluados, la metoclopramida administrada por vía intravenosa u oral es consistentemente inferior a los agonistas del receptor 5-HT₃ para la prevención de las NVIQ agudos inducidos por quimioterapia alta o moderadamente emetógena.

Según los datos presentados, cuando se administra por una quimioterapia altamente emetógena, la metoclopramida parece ser eficaz por vía intravenosa en dosis que varían entre los 6 y los 10 mg/kg/día. Cuando se administra por una quimioterapia moderadamente emetógena, parecen ser eficaces las dosis de 30 a 60 mg.

Cabe señalar que la revisión de Jantunen *et al.* describe como «inadecuadas» las dosis bajas de metoclopramida utilizadas (20-80 mg) y concluye que es posible que sean un comparador inadecuado para los antagonistas de los receptores 5-HT₃.

NVIQ tardíos

Los datos presentados en relación con la prevención de las NVIQ tardíos son en su mayoría de pacientes tratados con quimioterapia moderadamente emetógena, tratados con metoclopramida en dosis de 10-20 mg tres o cuatro veces al día. Este conjunto de datos es más consistente e indica que la eficacia de estas dosis de metoclopramida administrada por vía oral es similar a la de los antagonistas de los receptores 5-HT₃.

Náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (NVIR)

Los datos sobre el uso de la metoclopramida en la prevención de las NVIR son escasos. Sin embargo, no se conocen diferencias específicas entre los mecanismos de las NVIR y los de las NVIQ y, por lo tanto, podría ser correcto extrapolar datos de las NVIQ a las NVIR.

En algunos casos se ha autorizado una pauta de dosis alta (2-10 mg/kg/día) para la prevención de las NVIR agudos; sin embargo, los estudios se han realizado con 10 mg tres veces al día y no se cuestiona la eficacia de esta posología.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Los datos presentados para respaldar el efecto de la metoclopramida en las náuseas y los vómitos postoperatorios indican que su eficacia es similar a la de otros principios activos autorizados en esta indicación. Casi la totalidad de los datos están relacionados con la administración intravenosa de la metoclopramida y, en la mayoría de los estudios evaluados, se utilizó una dosis de 10 mg.

Náuseas y vómitos asociados a la migraña

Los datos presentados indican la eficacia de la metoclopramida en las náuseas y los vómitos inducidos por la migraña aguda basada en sus propiedades antieméticas. Además, debido a sus propiedades procinéticas, también es posible que la metoclopramida ejerza una función cuando se administra por vía oral combinada con otros analgésicos. Los datos sobre la dosificación parecen indicar que las dosis individuales de metoclopramida superiores a los 10 mg no aumentan la eficacia.

Náuseas y vómitos de otros orígenes

Los datos presentados son escasos y se generaron en situaciones diferentes, durante las que se pueden producir náuseas y vómitos. Es difícil extraer conclusiones sobre la eficacia absoluta de la metoclopramida en estas situaciones de forma individualizada; sin embargo, considerados en conjunto, los datos indican un efecto sobre las náuseas y los vómitos de diferentes etiologías.

Trastornos de motilidad gastrointestinal

La revisión de Lee *et al.* ofrece una visión completa de los datos sobre la eficacia en la gastroparesia diabética. Se observó que la metoclopramida mejora el vaciado gástrico y alivia los síntomas de la gastroparesia diabética e idiopática, en el tratamiento a corto plazo. Sin embargo, no se observó un beneficio uniforme a largo plazo en comparación con un placebo. Con frecuencia la gastroparesia es un trastorno crónico, que necesita un tratamiento prolongado; por consiguiente, no es posible considerar que los datos existentes respalden el uso en esta indicación.

Enfermedad del reflujo gastroesofágico y dispepsia

Según los datos presentados, hay pocas pruebas de la eficacia de la metoclopramida en el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastroesofágico o dispepsia y los datos existentes no son consistentes en cuanto al efecto.

Además, los estudios existentes incluyeron un número de pacientes muy pequeño y se centraron en tratamientos de corta duración. También cabe señalar que existen otros fármacos bien establecidos

para esta indicación, entre otros los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H₂, para los que la relación riesgo/beneficio se ha comprobado con claridad tanto para el uso crónico como para el de corta duración. Tanto la enfermedad del reflujo gastroesofágico como la dispepsia pueden ser enfermedades crónicas y, en consecuencia, los datos existentes no se pueden considerar suficientes para respaldar el uso en estas indicaciones.

Adyuvante en procedimientos quirúrgicos y radiológicos

Son muy escasos los datos que confirman la eficacia de la metoclopramida en esta indicación y los datos existentes no son consistentes. Los estudios evaluados parecen indicar que la metoclopramida reduce el tiempo de tránsito gástrico, pero esta reducción no afecta el tiempo empleado para completar el examen. A partir de datos tan escasos e inconsistentes, no es posible extraer conclusiones favorables acerca de la eficacia de la metoclopramida en esta indicación.

Población pediátrica

La mayor parte de los datos de eficacia presentados durante el procedimiento actual ya se habían evaluado durante el procedimiento de división del trabajo pediátrico previo, en virtud del artículo 45 del Reglamento (CE) n.º 1901/2006, y los nuevos datos no añadieron nuevos elementos relevantes a la evaluación anterior.

Las pruebas de la eficacia de la metoclopramida en el tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios son suficientes en la población pediátrica. Para esta indicación, solo es relevante la formulación intravenosa, en concordancia con el resultado del procedimiento al amparo del artículo 45 del Reglamento (CE) n.º 1901/2006.

Con respecto a las NVIQ tardíos, el Comité convino con la evaluación previa de que los datos son escasos y demuestran que la metoclopramida es inferior a los antagonistas de los receptores 5-HT₃. Sin embargo, también tuvo en cuenta las recomendaciones del vademécum británico de especialidades farmacéuticas pediátricas (BNFc), que se han validado con los datos obtenidos posteriormente, con las directrices de mejores prácticas y con el asesoramiento de una red de expertos clínicos. Según el BNFc, el pretratamiento continuo con metoclopramida durante un tiempo máximo de 24 horas después de la quimioterapia con frecuencia es eficaz en los pacientes con riesgo bajo de emesis. Para esta indicación, la profilaxis con frecuencia se inicia con un antagonista del receptor 5-HT₃ antes de la quimioterapia, y después de esta se administra metoclopramida (por lo general oral) durante otras 24-48 horas. Esta alternativa terapéutica puede ser de especial relevancia debido a la asociación entre el uso prolongado de los antagonistas del receptor 5-HT₃ y los efectos adversos de estreñimiento y cefalea, que pueden ser graves y mal tolerados. Dado que las alternativas terapéuticas son escasas para la población pediátrica en este marco, es aceptable que se mantenga como opción terapéutica de segunda línea para las NVIQ tardíos a pesar de la falta de datos sólidos sobre la eficacia. Para esta indicación en concreto en la población pediátrica, tanto la forma farmacéutica parenteral como oral son apropiadas.

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal comprobada se define como un ClCr < 15 ml/min; por lo tanto, se debe incluir este umbral en todas las recomendaciones de dosificación. En esta población y, a partir de los estudios presentados, se ha comprobado una disminución importante del aclaramiento de la metoclopramida. Por lo tanto, es necesario disminuir la dosis un 75 %. Sin embargo, para los pacientes con una insuficiencia moderada a grave (ClCr 15-60 ml/min), sigue siendo adecuada una disminución de la dosis del 50 %.

Las pruebas disponibles de estudios pequeños con una dosis única indican que el aclaramiento de la metoclopramida disminuye sustancialmente en los pacientes con cirrosis hepática. No hay datos

farmacocinéticos sobre la administración de varias dosis ni datos comparativos para los diferentes niveles de insuficiencia hepática. En ausencia de esos datos, no es posible formular una recomendación específica para los niveles más bajos de insuficiencia hepática. Para la insuficiencia hepática grave, es adecuada la recomendación existente de reducir la dosis un 50 %.

Datos de seguridad

La metoclopramida se ha asociado desde hace mucho tiempo al riesgo de reacciones adversas neurológicas graves, como los síntomas extrapiramidales agudos y la discinesia tardía irreversible. Según los datos evaluados, parece que el uso de dosis altas aumenta el riesgo de distonías agudas, que es mayor en niños que en adultos. Los ancianos presentan un riesgo especial de discinesia tardía, que en algunos casos es irreversible, después de un tratamiento prolongado. La administración de dosis intravenosas emboladas lentas, de 3 minutos como mínimo, disminuye el riesgo de todas las reacciones distónicas.

También se ha notificado un número considerable de casos de sobredosis en niños. Cabe señalar que en la mayor parte de los casos se utilizaron formulaciones líquidas orales muy concentradas, que actualmente están aprobadas en diversas presentaciones (gotas orales, solución oral, jarabe) de concentraciones muy diferentes y con varios dispositivos de administración. Este hecho plantea la cuestión de la exactitud y la reproducibilidad de la dosis, en especial con las presentaciones de concentración alta y podría explicar, al menos en parte, las notificaciones de sobredosis accidental en la población pediátrica. Es posible que las formulaciones líquidas orales muy concentradas se usen involuntariamente de manera inadecuada y se administren dosis más altas de las previstas involuntariamente. Sin embargo, si se establecen medidas de minimización de riesgos para que la dosificación sea exacta y para contrarrestar los problemas de sobredosis, las formulaciones líquidas orales siguen siendo una alternativa importante adecuada para la población pediátrica.

Aunque se han notificado reacciones cardiovasculares graves con metoclopramida (principalmente asociadas a la administración intravenosa), no se han identificado nuevas señales de importancia. El Comité consideró la propuesta de uno de los TAC en el sentido de limitar explícitamente la administración intravenosa a centros donde existe equipo de reanimación disponible, pero observó que la mayoría de los centros donde se administran fármacos intravenosos ya cuentan con esos equipos.

En los estudios epidemiológicos publicados realizados en diferentes países sobre la seguridad del uso de la metoclopramida durante el embarazo se demostró sistemáticamente la ausencia de asociación entre la exposición durante el embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas importantes. Por lo tanto, se puede utilizar metoclopramida durante el embarazo si está justificado desde el punto de vista clínico. No obstante, se han identificado algunos casos de reacciones extrapiramidales en recién nacidos expuestos a metoclopramida antes del parto. En consecuencia, no se puede excluir la posibilidad de que exista riesgo para los recién nacidos y se debe evitar la metoclopramida al final del embarazo.

La metoclopramida se segregó en la leche materna y, aunque los datos disponibles no suscitan reservas, no se puede excluir la posibilidad de que afecte a los niños que reciben lactancia materna. Por lo tanto, es conveniente no utilizar metoclopramida durante la lactancia materna.

El análisis de los datos disponibles relativos a los polimorfismos de CYP2D6 junto con los datos sobre interacciones con los inhibidores de CYP2D6, permite suponer que, aun cuando el metabolismo por la CYP2D6 no es la principal vía metabólica para la metoclopramida, la inhibición de esta vía puede tener importancia clínica debido a los polimorfismos y las interacciones farmacocinéticas con otros fármacos. Aunque la importancia clínica es incierta, se debe hacer un seguimiento de las reacciones adversas de los pacientes.

Medidas de minimización del riesgo

Después de examinar los datos presentados, el CHMP considera que, para usar el medicamento de forma segura y eficaz, además de las modificaciones en la información sobre el producto, entre las que se incluye el uso de la dosis mínima eficaz y la limitación de la duración del tratamiento, son necesarias las medidas de minimización del riesgo siguientes:

- Limitar la concentración/posología máxima en ciertas formulaciones para asegurar que los pacientes no estén expuestos involuntariamente a dosis superiores a la dosis única recomendada para el medicamento.
- Las formulaciones líquidas orales previstas para el uso en niños deben estar provistas de un dispositivo de medición adecuado (p. ej. jeringa oral graduada) para asegurar que se mida la dosis de forma exacta y evitar la administración accidental de sobredosis.

Conclusión general

Los datos sobre la eficacia de la metoclopramida en las diferentes indicaciones terapéuticas autorizadas en la Unión Europea son escasos; sin embargo, analizados conjuntamente, revelan que el medicamento es eficaz para tratar las náuseas y los vómitos de diferente etiología. Para la mayoría de las de las indicaciones, existen datos clínicos que evalúan la eficacia de la posología de 10 mg tres veces al día. Aunque en algunos casos puede haber actualmente dosis mayores autorizadas, excepto para las NVIQ, los datos existentes no demuestran con claridad que las dosis más altas aumenten la eficacia. Además, los datos indican que la cantidad de reacciones adversas aumenta con la dosis. Por lo tanto, para minimizar el riesgo de reacciones adversas neurológicas graves, como los síntomas extrapiramidales agudos y la discinesia tardía irreversible, se debe limitar la dosis a la mínima eficaz, que para los adultos se considera que es de 10 mg tres veces al día.

Adultos

Para indicaciones terapéuticas como *NVIQ tardías, la prevención de NVIR, la prevención de NVPO y el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos incluidas las náuseas y los vómitos inducidos por la migraña*, los datos indican eficacia a dosis bajas (10 mg, tres veces al día), lo que minimiza el riesgo de reacciones adversas neurológicas graves. Por lo tanto, para estas indicaciones el Comité consideró que la relación riesgo/beneficio es favorable.

Para la indicación *NVIQ agudos*, existen algunos datos indicativos de eficacia, pero requiere el uso de dosis intravenosas altas de metoclopramida, que suponen un mayor riesgo, no solo de reacciones adversas neurológicas sino también cardiovasculares (entre ellas, de parada cardíaca). Por este motivo, el Comité consideró que la relación riesgo/beneficio de la metoclopramida en esta indicación es desfavorable y recomendó que se elimine.

Teniendo en cuenta la posología recientemente recomendada, las formulaciones parenterales de concentración superior a los 5 mg/ml aprobadas actualmente en la Unión Europea (principalmente para el tratamiento de los NVIQ) no serán adecuadas para la administración de la dosis de 10 mg; por lo tanto, se considera que tienen una relación riesgo/beneficio desfavorable y se deben revocar.

Para las indicaciones de *trastornos de la motilidad gastrointestinal incluida la gastroparesia y la enfermedad del reflujo gastroesofágico y la dispepsia*, el Comité observó que son enfermedades en esencia crónicas que con frecuencia requieren un uso prolongado. No se han presentado datos que confirmen la eficacia de la metoclopramida durante el tiempo de tratamiento requerido, pero hay indicios de que los riesgos antes mencionados aumentan con el tratamiento prolongado. Por lo tanto, el Comité consideró que la relación riesgo/beneficio de la metoclopramida en estas indicaciones es desfavorable.

Para la indicación como *adyuvante en procedimientos quirúrgicos y radiológicos*, existen muy escasos datos de eficacia y los existentes no son consistentes. Los estudios evaluados parecen indicar que la metoclopramida reduce el tiempo de tránsito gástrico, pero esta reducción no se traduce en un resultado clínicamente significativo (del tiempo empleado para completar el examen). En ausencia de un beneficio comprobado y teniendo en cuenta el perfil de seguridad de la metoclopramida, el Comité consideró que la relación riesgo/beneficio de la metoclopramida en esta indicación es desfavorable.

Niños

La información que confirma la eficacia de la metoclopramida en la población pediátrica es muy escasa, en la mayoría de las indicaciones. La excepción es el *tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios establecidos*, que ya se había recomendado mantener en un procedimiento en división del trabajo anterior en virtud del artículo 45 del Reglamento (CE) n.º 1901/2006. El CHMP respaldó las conclusiones de la evaluación anterior, pero también indicó que, en concreto para el tratamiento de las NVIQ tardías, que puede ser una afección muy incapacitante, existen escasos tratamientos alternativos disponibles para la población pediátrica. La metoclopramida ha estado desde hace tiempo en el vademécum británico de especialidades farmacéuticas pediátricas (BNFc), que se ha validado con los datos obtenidos posteriormente, con las directrices de mejores prácticas y con el asesoramiento de una red de expertos clínicos. En consecuencia, el Comité consideró que, teniendo en cuenta la prolongada experiencia en el uso y la necesidad clínica de opciones terapéuticas en la población pediátrica, la relación riesgo/beneficio de la metoclopramida para la *prevención de las NVIQ tardías* en la población pediátrica se puede considerar favorable. Para esta indicación y esta población, se considera especialmente importante que haya formulaciones orales disponibles.

Sin embargo, los datos de seguridad indican que la metahemoglobina se presenta casi exclusivamente en niños y que estos también están expuestos a un mayor riesgo de reacciones adversas neurológicas graves. Por consiguiente, el uso de la metoclopramida se debe reservar para situaciones en las que los tratamientos alternativos no son eficaces o no se pueden administrar. De manera que, para el tratamiento de las *náuseas y los vómitos postoperatorios establecidos* y la *prevención de las NVIQ tardías* en niños, el uso de metoclopramida se debe reservar como opción de segunda línea.

Formulaciones líquidas orales

La mayoría de los casos de sobredosis accidental se produjeron en niños por el uso de formulaciones líquidas orales muy concentradas. Es posible que se deban a un problema de exactitud y de reproducibilidad de las dosis, a la falta de claridad de la información posológica y a posibles dificultades para medir y administrar la dosis correcta, en especial con las formulaciones muy concentradas y con dispositivos deficientemente validados. Por lo tanto, el Comité consideró que una medida de minimización de riesgos importante es limitar la concentración máxima de las formulaciones líquidas orales a 1 mg/ml, comprobar que en la información sobre el producto se den instrucciones claras sobre la posología para los pacientes pediátricos y que estas formulaciones líquidas orales estén provistas de un dispositivo de medición adecuado, como por ejemplo, una jeringa oral graduada.

Supositorios

El Comité señaló que en algunos Estados miembros existe una formulación en supositorios autorizada en dosis de 20 mg. Como se explicó anteriormente, no hay pruebas de que las dosis superiores a los 10 mg tengan una mayor eficacia. Sin embargo, aumentan el riesgo de reacciones adversas neurológicas graves. Teniendo en cuenta la recomendación de que la posología debe ser de 10 mg tres veces al día y el hecho de que esta forma farmacéutica no permite ajustar la dosis, el Comité consideró que la relación riesgo/beneficio de los supositorios en dosis de 20 mg es desfavorable.

El CHMP respaldó el envío de una Comunicación directa para profesionales sanitarios (DHPC) a fin de comunicar con rapidez el resultado de la presente revisión.

Después de la aprobación del dictamen del CHMP en julio de 2013, se recibió una solicitud de revisión de un TAC afectado por el procedimiento.

Procedimiento de revisión

El TAC disentía con la recomendación del CHMP de que se revocaran las formulaciones líquidas orales con una concentración superior a 1 mg/ml. El TAC consideró que las formulaciones líquidas orales con concentraciones superiores a 1 mg/ml siguen siendo útiles para los pacientes adultos, porque simplifica la administración (se necesita un menor número de gotas para alcanzar la dosis prevista con una solución de concentración menor) y facilita la administración frente a los comprimidos. También el inicio de la acción puede ser más rápido con la solución que con los comprimidos, ya que estos se deben disolver antes en el tubo digestivo. El TAC consideró que la concentración de 4 mg/ml es adecuada para adultos, aunque reconoció que es demasiado alta para niños y, por lo tanto, propuso medidas evitar el riesgo de sobredosis en niños entre ellas la contraindicación en esta población de pacientes.

El TAC no presentó datos para respaldar las reivindicaciones anteriores.

En su dictamen de julio de 2013, el CHMP recomendó que, para todas las indicaciones en adultos, la dosis única sea de 10 mg hasta tres veces al día. Esta posología se aplica a todas las formulaciones orales y no depende del peso corporal.

Con respecto al ajuste de la dosis para la insuficiencia renal y hepática, si bien es correcto que las formulaciones líquidas orales ofrecen ventajas con respecto a las formas farmacéuticas sólidas, las concentraciones mayores (como por ejemplo, 4 mg/ml) no suponen una ventaja adicional con respecto a la dosis propuesta de 1 mg/ml. Las reducciones de dosis recomendadas, del 50 % en la insuficiencia hepática y del 75 % en la insuficiencia renal se pueden obtener fácilmente con las formulaciones líquidas de 1 mg/ml.

En su dictamen de julio de 2013, el CHMP también recomendó que las formulaciones orales líquidas se provean de un dispositivo de medición adecuado, como por ejemplo una jeringa oral graduada. Si se usa un dispositivo de medición adecuado como se recomienda, no habrá necesidad de contar gotas. El uso de un dispositivo como por ejemplo una jeringa oral graduada puede ser incluso más conveniente que contar gotas y garantiza una dosificación exacta y reproducible en cualquier situación, incluso cuando se reducen las dosis debido a insuficiencia hepática o renal.

En sus motivos para la revisión, el TAC también argumentó que en caso de náuseas, las gotas son más fáciles de tragar que los comprimidos. No hay pruebas clínicas disponibles que permitan debatir sobre este aspecto. El CHMP consideró que las formulaciones orales con una concentración de 1 mg/ml son adecuadas para los pacientes que prefieren una formulación líquida oral a una forma farmacéutica sólida.

Son escasos los datos sobre el inicio de la acción de las formulaciones líquidas orales en comparación las formulaciones en comprimidos. En un estudio de la bioequivalencia de metoclopramida oral en comprimidos en comparación con la líquida, se comprobó que la C_{max} y la T_{max} no son significativamente diferentes para las dos formulaciones orales. Por lo tanto, el Comité consideró que las pruebas disponibles no corroboran el supuesto de que las formulaciones orales líquidas tienen un inicio más rápido de la acción que los comprimidos.

El TAC consideró en sus motivos que, para las formulaciones líquidas orales, una concentración de 4 mg/ml es demasiado alta para niños y que, por lo tanto, existe un riesgo de administración de sobredosis en esta población. Para minimizar el riesgo de sobredosis en niños, el TAC propuso añadir la

instrucción «para adultos» en la etiqueta de las formulaciones orales líquidas con una concentración > 1 mg/ml y una contraindicación para la población pediátrica. El Comité tomó nota de esta propuesta del TAC, pero también observó que, incluso aunque no estén autorizadas específicamente para el uso pediátrico, las formulaciones líquidas orales muy concentradas están asociadas a riesgos en esta población. Los datos posteriores a la comercialización indican que se produce un uso inadecuado involuntario de estas formulaciones (gotas orales, solución oral y jarabe) autorizadas en diversas concentraciones y con varios dispositivos de administración, que pueden provocar la administración involuntaria de dosis mayores a las previstas. En este contexto, en el que ya se está produciendo un uso inadecuado, es improbable que incluir una contraindicación en la información sobre el producto junto con una instrucción en la etiqueta sea suficiente para cambiar los hábitos de administración.

En conclusión, el Comité consideró que las formulaciones líquidas orales con una concentración de 1 mg/ml son adecuadas para todas las situaciones mencionadas y que la disponibilidad de concentraciones mayores supone un riesgo de administración de sobredosis en la población pediátrica que es improbable que se resuelva mediante las modificaciones propuestas de la información sobre el producto.

Relación riesgo/beneficio

El Comité, en consecuencia, concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metoclopramida sigue siendo favorable, teniendo en cuenta los cambios de la información sobre el producto y las medidas de minimización de riesgos recomendadas.

Motivos para la revocación/modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- El Comité analizó el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen metoclopramida
- El Comité examinó la totalidad de los datos presentados para confirmar la eficacia y la seguridad de la metoclopramida.
- El Comité tomó en consideración que la metoclopramida está asociada a un riesgo de acontecimientos adversos graves, entre ellos acontecimientos adversos neurológicos como síntomas extrapiramidales y discinesia tardía irreversible. Los riesgos aumentan cuando se usan dosis altas o durante el tratamiento prolongado y, especialmente para los síntomas extrapiramidales, el riesgo es mayor en los niños que en los adultos.
- El Comité consideró que el riesgo de acontecimientos adversos neurológicos graves se puede minimizar mediante el uso de dosis de metoclopramida menores y la limitación de la duración del tratamiento. El Comité también consideró que es posible reducir el riesgo de sobredosis involuntaria y los acontecimientos adversos asociados en niños limitando la concentración máxima de las formulaciones líquidas orales.
- El Comité señaló que los datos disponibles no respaldan la eficacia clínicamente significativa en las indicaciones que requieren un uso prolongado («trastornos de la motilidad gastrointestinal incluida la gastroparesia», «enfermedad del reflujo gastroesofágico» y «dispepsia» ni en la indicación «adyuvante en procedimientos quirúrgicos y radiológicos»).
- El Comité también observó que los datos que respaldan la indicación terapéutica «prevención de las náuseas y los vómitos agudos inducidos por la quimioterapia» son indicativos de la eficacia pero a dosis altas.
- En vista de los datos disponibles, el Comité concluyó que, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto y a la aplicación de medidas de minimización de riesgos, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metoclopramida:
 - Es favorable en adultos para la «prevención de las náuseas y los vómitos tardíos inducidos por la quimioterapia» (vías oral y rectal).
 - Es favorable en adultos para la «prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la radioterapia» (vías parenteral, oral y rectal).
 - Es favorable en adultos para la «prevención de las náuseas y los vómitos postoperatorios» (solo vía parenteral).
 - Es favorable en adultos para el «tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos incluidas las náuseas y los vómitos inducidos por la migraña» (vía parenteral) y el «tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos incluidas las náuseas y los vómitos inducidos por la migraña. La metoclopramida se puede usar combinada con analgésicos orales para mejorar la absorción de estos en la migraña aguda» (vía oral).
 - Es favorable en niños de 1 a 18 años para la «prevención de las náuseas y los vómitos tardíos inducidos por la quimioterapia, como opción de segunda línea» (vías parenteral y oral).
 - Es favorable en niños de 1 a 18 años para el «tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios establecidos, como opción de segunda línea» (solo vía parenteral).
- Teniendo en cuenta los datos disponibles, el Comité también concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metoclopramida:
 - No es favorable en niños menores de 1 año para cualquier indicación.

- No es favorable para la «prevención de las náuseas y los vómitos agudos inducidos por la quimioterapia»
- No es favorable para los «trastornos de la motilidad gastrointestinal incluida la gastroparesia»
- No es favorable para la «enfermedad del reflujo gastroesofágico y la dispepsia»
- No es favorable para las formulaciones líquidas orales con concentración superior a 1 mg/ml
- No es favorable para las formulaciones parenterales con concentración superior a 5 mg/ml
- No es favorable para las formulaciones rectales en dosis de 20 mg

Por lo tanto, de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE el CHMP recomienda:

- Revocar las autorizaciones de comercialización para:
 - Las formulaciones líquidas orales con concentración superior a 1 mg/ml
 - Las formulaciones parenterales con concentración superior a 5 mg/ml
 - Las formulaciones rectales en dosis de 20 mg
- La modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los restantes medicamentos que contienen metoclopramida que figuran en el Anexo I, con las modificaciones de las secciones pertinentes de los Resúmenes de las Características del Producto y el prospecto que se indican en el Anexo III del dictamen del CHMP. Las formulaciones orales se proveerán con un dispositivo de medición adecuado, como por ejemplo una jeringa oral graduada.

El Comité, en consecuencia, concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metoclopramida sigue siendo favorable, teniendo en cuenta los cambios de la información sobre el producto y las medidas de minimización de riesgos recomendadas.