

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi della revoca / variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

### Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti solo metoclopramide (Vedere allegato I)

#### Informazioni di base

La metoclopramide è una benzamide sostituita utilizzata per le sue proprietà procinetiche e antiemetiche. Possiede attività parasimpaticomimetica oltre a essere un antagonista del recettore della dopamina (D<sub>2</sub>), con un effetto diretto sulla Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ). Ha anche proprietà antagoniste dei recettori della serotonina (5-HT<sub>3</sub>).

La metoclopramide è autorizzata nell'Unione europea dagli anni '60, con autorizzazioni all'immissione in commercio attualmente in vigore in tutti gli Stati membri, così come in Norvegia e Islanda. È disponibile in svariate forme farmaceutiche (ad es. compressa, compressa a rilascio prolungato, soluzione orale, supposta, soluzione iniettabile). Sono approvati anche prodotti in associazione; tuttavia, la presente procedura è incentrata sulla valutazione dei prodotti monocomponente.

Le indicazioni autorizzate per i prodotti interessati sono diverse, ma possono essere in generale raggruppate nel modo seguente:

- nausea e vomito indotti da chemioterapia o radioterapia (CINV o RINV)
- nausea e vomito post-operatori (PONV)
- nausea e vomito associati a emicrania
- nausea e vomito di altra origine
- disturbi della motilità gastrointestinale, inclusa gastroparesi
- malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e dispepsia
- adiuvante nelle procedure chirurgiche e radiologiche

Ogni singolo prodotto è autorizzato per una o più di queste indicazioni e, in alcuni casi, l'indicazione è specifica per adulti e/o bambini. Non vi è una chiara correlazione tra formulazioni e indicazioni.

La metoclopramide attraversa la barriera ematoencefalica ed è associata a disturbi extrapiramidali e ad altri eventi avversi neurologici gravi, che sono motivo di particolare preoccupazione nei bambini.

Oltre al rischio neurologico, esiste anche il rischio di comparsa di eventi avversi cardiovascolari, tra cui reazioni rare ma potenzialmente gravi, quali bradicardia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco, segnalati in particolare con le formulazioni per uso endovenoso.

Una procedura di condivisione del lavoro (*worksharing*) su questioni pediatriche, ai sensi dell'articolo 45 del regolamento (CE) n. 1901/2006<sup>1</sup>, per valutare le informazioni derivate da studi pediatrici condotti con la metoclopramide, si è conclusa nel 2010 con la raccomandazione per gli Stati membri di introdurre le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto:

- controindicazione nei neonati;

<sup>1</sup> Relazione pubblica di valutazione pediatrica del relatore, per gli studi pediatrici presentati in conformità all'articolo 45 del regolamento (CE) n. 1901/2006, e successive modifiche, su Primperan (e altri) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001), (2010). Tratto da

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_Paediatric\\_Regulation/Assessment\\_Reports/Article\\_45\\_work-sharing/Metoclopramide\\_Art.45\\_PdAR\\_Update.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramide_Art.45_PdAR_Update.pdf)

- solo le formulazioni endovenose restano approvate per l'uso nei pazienti pediatrici di età inferiore a 1 anno e solo per l'indicazione "trattamento della nausea e del vomito post-operatori";
- inclusione di avvertenze e precauzioni particolari, riguardanti soprattutto gli eventi avversi extrapiramidali.

Dopo il completamento della procedura ai sensi dell'articolo 45 del regolamento (CE) n. 1901/2006, il comitato per le autorizzazioni all'immissione in commercio dell'autorità competente francese ha eseguito una valutazione nazionale del rapporto rischi/benefici della metoclopramide nei bambini, decidendo, nell'ottobre 2011, di estendere la controindicazione a tutti i bambini al di sotto di 18 anni per tutte le formulazioni. La decisione si è basata sull'insufficienza di prove di efficacia nei bambini nelle indicazioni interessate e sulla questione di sicurezza rappresentata dai sintomi neurologici.

In considerazione del rischio di eventi avversi neurologici e cardiovascolari, nonché delle prove di efficacia limitate per tutte le indicazioni approvate, l'autorità competente francese ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e ha chiesto al CHMP di riesaminare il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti metoclopramide in tutte le popolazioni, in particolare nei bambini e negli anziani. L'autorità competente francese ha ritenuto di particolare importanza rendere le indicazioni terapeutiche e le informazioni sulla sicurezza coerenti in tutti gli Stati membri.

#### **Dati di efficacia**

I dati di alta qualità a sostegno dell'efficacia di metoclopramide nella maggior parte delle indicazioni autorizzate nell'Unione europea sono molto limitati. Molti dei dati disponibili derivano da sperimentazioni concepite per studiare agenti più nuovi, come gli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub>, e quindi non sempre permettono di trarre una conclusione certa sull'effetto della metoclopramide, data l'assenza di un confronto con il placebo. Le dosi, le vie di somministrazione e la durata del trattamento della metoclopramide utilizzata in questi studi non sono sempre coerenti ed è stato individuato un solo studio specifico per la determinazione della dose (in PONV).

#### Nausea e vomito indotti da chemioterapia

L'assenza di dati derivati da studi controllati verso placebo impedisce una valutazione dell'efficacia assoluta della metoclopramide in queste indicazioni. Pertanto, sulla base dei dati valutati, l'efficacia relativa deve essere valutata in confronto agli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub>.

#### *Nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) acuti*

Sulla base dei dati derivati sia dalla meta-analisi di Jantunen sia dagli studi clinici randomizzati valutati, la metoclopramide somministrata per via endovenosa o orale è costantemente inferiore agli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> nella prevenzione di CINV acuti per la chemioterapia altamente o moderatamente emetogena.

Sulla base dei dati presentati, la metoclopramide, quando è somministrata per la chemioterapia altamente emetogena, appare efficace per via endovenosa a dosi comprese tra 6 e 10 mg/kg/die. In caso di somministrazione per chemioterapia moderatamente emetogena, dosi comprese tra 30 e 60 mg si mostrano efficaci.

Va notato che la rassegna di Jantunen *et al.* descrive le basse dosi di metoclopramide utilizzate (20-80 mg) come "inadeguate", concludendo che essa potrebbe non essere un farmaco di confronto appropriato per gli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub>.

### *CINV ritardati*

I dati presentati in relazione alla prevenzione di CINV ritardati si riferiscono principalmente a pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena, con l'uso di metoclopramide orale a dosi di 10-20 mg tre o quattro volte al giorno. Questo insieme di dati è più coerente e indica, per queste dosi di metoclopramide somministrate per via orale, un'efficacia simile a quella degli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub>.

### Nausea e vomito indotti da radioterapia (RINV)

I dati sull'uso della metoclopramide nella prevenzione di RINV sono limitati. Non vi sono, tuttavia, differenze specifiche note nel meccanismo di RINV rispetto a CINV e, pertanto, potrebbe essere appropriato estrapolare i dati da CINV a RINV.

Anche se, in alcuni casi, un regime ad alte dosi (2-10 mg/kg/die) è approvato per la prevenzione di RINV acuti, gli studi sono stati condotti con una dose di 10 mg tre volte al giorno e l'efficacia di questa posologia non è messa in discussione.

### Nausea e vomito post-operatori

I dati presentati a sostegno dell'effetto della metoclopramide nella nausea e vomito post-operatori indicano che essa ha un'efficacia simile a quella di altri principi attivi autorizzati in questa indicazione. La quasi totalità dei dati si riferisce alla somministrazione endovenosa di metoclopramide e nella maggior parte degli studi valutati si è utilizzata una dose di 10 mg.

### Nausea e vomito associati a emicrania

I dati presentati sono indicativi dell'efficacia della metoclopramide nella nausea e vomito acuti indotti da emicrania, sulla base delle sue proprietà antiemetiche. Inoltre, grazie alle sue proprietà procinetiche, la metoclopramide potrebbe essere utile anche se somministrata per via orale in associazione con analgesici. I dati posologici sembrano indicare che singole dosi di metoclopramide superiori a 10 mg non determinino un aumento dell'efficacia.

### Nausea e vomito di altra origine

I dati presentati sono limitati e sono stati generati in contesti diversi in cui possono comparire nausea e vomito. Pur essendo difficile trarre conclusioni sull'efficacia assoluta di metoclopramide in questi singoli contesti, nel loro insieme i dati indicano un effetto sulla nausea e sul vomito di diversa eziologia.

### Disturbi della motilità gastrointestinale

La rassegna di Lee *et al.* fornisce una panoramica completa delle prove di efficacia nella gastroparesi diabetica. Pur essendo stato riscontrato che la metoclopramide migliora lo svuotamento gastrico e dà sollievo ai sintomi nella gastroparesi diabetica e idiopatica nel trattamento a breve termine, rispetto al placebo, non è stato osservato alcun beneficio coerente nel trattamento prolungato. La gastroparesi è spesso un disturbo cronico, per cui si richiede un trattamento a lungo termine; pertanto, non si può ritenere che i dati esistenti corroborino l'uso in questa indicazione.

### Malattia da reflusso gastroesofageo e dispepsia

Sulla base dei dati presentati, vi sono scarse prove dell'efficacia della metoclopramide nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo o della dispepsia; inoltre, i dati esistenti non sono coerenti in termini di effetto.

In aggiunta, gli studi esistenti comprendevano un numero molto limitato di pazienti e si concentravano su un trattamento di breve durata. Si nota poi che sono disponibili altri agenti consolidati per questa indicazione, tra cui gli inibitori della pompa protonica e gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>, per i quali è

stato chiaramente dimostrato un rapporto rischi/benefici positivo per l'uso acuto e cronico. Sia la malattia da reflusso gastroesofageo sia la dispepsia possono essere patologie croniche e, pertanto, i dati esistenti non possono ritenersi sufficienti per corroborarne l'impiego in queste indicazioni.

#### Adiuvante nelle procedure chirurgiche e radiologiche

Vi sono dati molto limitati a sostegno dell'efficacia della metoclopramide in questa indicazione e inoltre i dati esistenti non sono coerenti. Gli studi valutati sembrano indicare che la metoclopramide riduca il tempo di transito gastrico, ma senza che ciò influisca sul tempo richiesto per completare l'esame. Sulla base di dati così limitati e incoerenti, non è possibile giungere a una conclusione certa sull'efficacia della metoclopramide in questa indicazione.

#### Popolazione pediatrica

La maggior parte dei dati di efficacia presentati durante l'attuale procedura era già stata valutata durante la precedente procedura di condivisione del lavoro su questioni pediatriche, ai sensi dell'articolo 45 del regolamento (CE) n. 1901/2006, e i nuovi dati non aggiungono elementi di rilievo alla valutazione precedente.

Esistono prove sufficienti dell'efficacia della metoclopramide nel trattamento della nausea e vomito post-operatori nella popolazione pediatrica. Per questa indicazione, è di attinenza solo la formulazione endovenosa, in linea con l'esito della procedura ai sensi dell'articolo 45 del regolamento (CE) n. 1901/2006.

Con riferimento a CINV ritardati, il comitato ha concordato con la valutazione precedente, secondo cui i dati sono limitati e dimostrano che la metoclopramide è inferiore agli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub>. Tuttavia, ha tenuto in considerazione anche le raccomandazioni del prontuario nazionale britannico per i bambini (*British National Formulary for children*, BNFc), convalidato rispetto alle prove emergenti, alle linee guida sulle migliori pratiche e alla consulenza di una rete di esperti clinici. Secondo il BNFc, nei pazienti a basso rischio di emesi, il pre-trattamento con metoclopramide continuato per un periodo fino a 24 ore dopo la chemioterapia è spesso efficace. Per questa indicazione, la profilassi viene di solito iniziata con un antagonista dei recettori 5-HT<sub>3</sub> prima della chemioterapia e seguita da metoclopramide (in genere per via orale), prescritta per ulteriori 24-48 ore. Questa alternativa terapeutica può essere di particolare importanza per via dell'associazione tra uso prolungato di antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> e gli effetti avversi di stipsi e cefalea, che possono essere di grado severo e scarsamente tollerati. Date le limitate alternative terapeutiche per la popolazione pediatrica in questo contesto, può essere accettabile mantenere CINV ritardati come opzione di seconda linea, nonostante l'assenza di dati di efficacia affidabili. Per questa particolare indicazione nella popolazione pediatrica, possono essere appropriate sia la forma farmaceutica parenterale sia quella orale.

#### Compromissione della funzione renale ed epatica

L'insufficienza renale accertata è definita come ClCr ≤ 15 ml/min; pertanto, questo limite specifico dovrebbe essere incluso in tutte le raccomandazioni posologiche. In questa popolazione, e sulla base degli studi presentati, la clearance della metoclopramide si è dimostrata significativamente alterata. Pertanto, si renderebbe necessaria una riduzione della dose del 75%. Per i pazienti con compromissione da moderata a grave (ClCr 15-60 ml/min), tuttavia, resta opportuna una riduzione del 50%.

Le prove disponibili derivate da studi con dose singola su piccola scala suggeriscono una sostanziale riduzione della clearance di metoclopramide nei pazienti con cirrosi epatica. Sembra che non vi siano dati di farmacocinetica con somministrazioni ripetute, né dati comparativi per diversi livelli di compromissione della funzione epatica. In assenza di tali dati, non è possibile esprimere alcuna raccomandazione specifica per livelli di compromissione della funzione epatica inferiori. Per una

compromissione della funzione epatica grave, è valida la raccomandazione esistente di una riduzione della dose del 50%.

#### **Dati di sicurezza**

La metoclopramide è da tempo associata al rischio di reazioni avverse neurologiche gravi, come sintomi extrapiramidali acuti e discinesia tardiva irreversibile. Dai dati valutati emerge che il rischio di distonie acute aumenta con l'uso di dosi elevate ed è maggiore nei bambini rispetto agli adulti. Gli anziani sembrano essere particolarmente a rischio di sviluppare discinesia tardiva, che in alcuni casi può essere irreversibile, in seguito al trattamento a lungo termine. La somministrazione di dosi endovenose sotto forma di bolo lento nell'arco di almeno 3 minuti riduce il rischio di tutte le reazioni distoniche.

Nei bambini vi è anche un numero significativo di casi segnalati di sovradosaggio. Si nota che la maggior parte dei casi riguarda l'uso di formulazioni liquide orali ad alta concentrazione, attualmente approvate in una serie di formulazioni diverse (gocce orali, soluzione orale, sciroppo), con concentrazioni molto diverse e svariati dispositivi di somministrazione. Ciò solleva il problema dell'accuratezza e della riproducibilità della dose, in particolare con le formulazioni ad alta concentrazione, e può spiegare almeno in parte il motivo delle segnalazioni di sovradosaggio accidentale nella popolazione pediatrica. È possibile che vi sia un uso improprio accidentale delle formulazioni liquide orali ad alta concentrazione, che porta all'involontaria somministrazione di dosi superiori a quelle prescritte. Se, tuttavia, vengono attuate misure di minimizzazione del rischio che consentono una somministrazione accurata della dose e affrontano il rischio di sovradosaggio, le formulazioni liquide orali rimangono un'alternativa importante e idonea per la popolazione pediatrica.

Sebbene con la metoclopramide siano state segnalate reazioni cardiovascolari gravi (associate soprattutto alla somministrazione endovenosa), non sono stati individuati nuovi segnali significativi. Il comitato ha preso in esame la proposta avanzata da un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di limitare esplicitamente la somministrazione endovenosa a contesti in cui siano disponibili presidi per la rianimazione, ma ha osservato che la maggior parte dei luoghi in cui vengono somministrati farmaci per via endovenosa già dispone di tali presidi.

Gli studi epidemiologici pubblicati, condotti in svariati paesi, sulla sicurezza dell'uso di metoclopramide durante la gravidanza hanno dimostrato costantemente l'assenza di un'associazione tra esposizione durante la gravidanza e rischio di malformazioni congenite importanti. La metoclopramide può quindi essere utilizzata durante la gravidanza, se clinicamente giustificato. Tuttavia, sono stati individuati alcuni casi di reazioni extrapiramidali nei neonati esposti alla metoclopramide prima del parto. Non si può, quindi, escludere il rischio per i neonati e la metoclopramide deve essere evitata al termine della gravidanza.

La metoclopramide viene escreta nel latte materno e, sebbene i dati disponibili non destino preoccupazione, non è possibile escludere effetti nel lattante. Sarebbe quindi opportuno non utilizzare la metoclopramide durante l'allattamento.

Le prove disponibili in relazione ai polimorfismi del CYP2D6, se considerate insieme ai dati sulle interazioni con gli inibitori del CYP2D6, suggeriscono che, sebbene il metabolismo del CYP2D6 non sia la via metabolica principale per la metoclopramide, l'inibizione di tale via a causa di polimorfismi o di interazioni farmacocinetiche con altri farmaci potrebbe essere clinicamente significativa. Nonostante l'incertezza della significatività clinica, i pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali reazioni avverse.

## **Misure di minimizzazione del rischio**

Considerati i dati presentati, il CHMP è del parere che, oltre alle modifiche alle informazioni sul prodotto che prevedono l'uso della dose minima efficace e la limitazione della durata del trattamento, le seguenti attività di minimizzazione del rischio siano necessarie per un impiego sicuro ed efficace del medicinale:

- limitare la concentrazione massima/posologia in alcune formulazioni, per assicurare che i pazienti non siano involontariamente esposti a dosi superiori alla dose singola raccomandata per il prodotto;
- le formulazioni liquide orali destinate all'uso nei bambini devono essere dotate di un adeguato dosatore (ad es. una siringa per somministrazione orale graduata), per assicurare l'accurata misurazione della dose ed evitare il sovradosaggio accidentale.

## **Conclusione generale**

I dati sull'efficacia di metoclopramide nelle diverse indicazioni terapeutiche autorizzate nell'Unione europea sono limitati; tuttavia, nell'insieme, essi evidenziano l'efficacia del prodotto nella gestione della nausea e del vomito di svariata origine. Per la maggior parte delle indicazioni, esistono dati clinici che valutano l'efficacia della posologia di 10 mg tre volte al giorno. Anche se in alcuni casi possono essere attualmente autorizzate dosi più elevate, fatta eccezione per CINV acuti, i dati esistenti non indicano chiaramente che dosi più elevate producano un aumento dell'efficacia. Inoltre, i dati indicano che il carico delle reazioni avverse aumenta con la dose. Pertanto, al fine di minimizzare il rischio di reazioni avverse neurologiche gravi, quali sintomi extrapiramidali acuti e discinesia tardiva irreversibile, la dose deve essere limitata alla dose minima efficace, considerata per gli adulti pari a 10 mg tre volte al giorno.

### *Adulti*

Per indicazioni terapeutiche, quali *CINV ritardati, prevenzione di RINV, prevenzione di PONV e trattamento sintomatico di nausea e vomito, inclusi nausea e vomito indotti da emicrania*, i dati indicano un'efficacia a basse dosi (10 mg, tre volte al giorno), che minimizzano il rischio di reazioni avverse neurologiche gravi. Pertanto, per queste indicazioni il comitato ha ritenuto positivo il rapporto rischi/benefici.

Per l'indicazione *CINV acuti*, pur in presenza di alcuni dati che indicano un'efficacia, essa richiede l'uso endovenoso di dosi elevate di metoclopramide, che comportano rischi maggiori di reazioni avverse non solo neurologiche ma anche cardiovascolari (incluso l'arresto cardiaco). Per questo motivo, il comitato ha ritenuto negativo il rapporto rischi/benefici della metoclopramide in questa indicazione e ne ha raccomandato la cancellazione.

In considerazione della nuova posologia raccomandata, le formulazioni parenterali con concentrazione superiore a 5 mg/ml attualmente approvate nell'Unione europea (principalmente per la gestione di CINV acuti) non saranno idonee per la somministrazione della dose da 10 mg, si ritiene quindi che il loro rapporto rischi/benefici sia negativo e che debbano pertanto essere revocate.

Per le indicazioni *disturbi della motilità gastrointestinale, inclusa gastroparesi e malattia da reflusso gastroesofageo e dispepsia*, il comitato ha osservato che si tratta di condizioni cliniche essenzialmente croniche, per le quali si richiede spesso un impiego a lungo termine. Non sono stati presentati dati a sostegno dell'efficacia della metoclopramide nella durata di trattamento richiesta, ma vi sono prove di un aumento dei rischi sopracitati con il trattamento prolungato. Per questo motivo, il comitato ha ritenuto negativo il rapporto rischi/benefici della metoclopramide in queste indicazioni.

Per l'indicazione *adiuvante nelle procedure chirurgiche e radiologiche*, vi sono dati di efficacia molto limitati e inoltre i dati esistenti non sono coerenti. Gli studi valutati sembrano indicare che la metoclopramide riduca il tempo di transito gastrico, ma senza produrre un risultato clinicamente significativo (tempo richiesto per completare l'esame). In assenza di un beneficio accertato, e tenendo conto del profilo di sicurezza della metoclopramide, il comitato ha ritenuto negativo il rapporto rischi/benefici della metoclopramide in questa indicazione.

#### *Bambini*

Esistono informazioni molto limitate a sostegno dell'efficacia della metoclopramide nella popolazione pediatrica, nella maggior parte delle indicazioni. Un'eccezione è rappresentata dal *trattamento della nausea e vomito post-operatori accertati*, di cui era già stato raccomandato il mantenimento in una precedente procedura di condivisione del lavoro, ai sensi dell'articolo 45 del regolamento (CE) n. 1901/2006. Pur avallando le conclusioni della valutazione precedente, il CHMP ha preso altresì nota del fatto che, in particolare per il trattamento di CINV ritardati, che possono rappresentare una condizione alquanto debilitante, i trattamenti alternativi disponibili per la popolazione pediatrica sono limitati. La metoclopramide è da tempo inserita nel prontuario nazionale britannico per i bambini (BNFc), che è stato convalidato rispetto alle prove emergenti, alle linee guida sulle migliori pratiche e alla consulenza di una rete di esperti clinici. Pertanto, il comitato ha ritenuto che, sulla base dell'esperienza d'uso a lungo termine e dell'esigenza clinica di opzioni di trattamento nella popolazione pediatrica, il rapporto rischi/benefici della metoclopramide per la *prevenzione di CINV ritardati* nella popolazione pediatrica può considerarsi positivo. Per questa indicazione e per questa popolazione, si ritiene particolarmente importante che siano disponibili formulazioni orali.

Tuttavia, i dati di sicurezza sembrano indicare che la metemoglobinemia si verifichi quasi esclusivamente nei bambini e che i bambini siano inoltre a maggiore rischio di reazioni avverse neurologiche gravi. Pertanto, l'uso di metoclopramide deve essere riservato a situazioni in cui i trattamenti alternativi non siano stati efficaci o non possano essere somministrati. Sia per il *trattamento della nausea e vomito post-operatori accertati* sia per la *prevenzione di CINV ritardati* nei bambini, l'uso della metoclopramide deve essere quindi previsto esclusivamente come opzione di seconda linea.

#### *Formulazioni liquide orali*

La maggior parte dei casi di sovradosaggio accidentale si è verificata nei bambini e riguarda l'uso di formulazioni liquide orali ad alta concentrazione. Ciò può essere dovuto a un problema di accuratezza e riproducibilità della dose, a informazioni poco chiare sulla posologia ed eventualmente a difficoltà nella misurazione e somministrazione della dose corretta, in particolare con formulazioni ad alta concentrazione e a dispositivi non sufficientemente validati. A giudizio del comitato, quindi, è importante come misura di minimizzazione del rischio limitare la concentrazione massima delle formulazioni liquide orali a 1 mg/ml, assicurare che nelle informazioni sul prodotto siano fornite istruzioni chiare sulla posologia per i pazienti pediatrici e dotare queste formulazioni liquide orali di un dosatore appropriato, ad es. una siringa per somministrazione orale graduata.

#### *Supposte*

Il comitato ha notato che una formulazione in supposte, a una dose di 20 mg, è attualmente approvata in alcuni Stati membri. Come illustrato in precedenza, non vi sono prove che dosi superiori a 10 mg producano una maggiore efficacia. Aumenta, tuttavia, il rischio di reazioni avverse neurologiche gravi. Considerata la raccomandazione per la posologia definita in 10 mg tre volte al giorno e il fatto che questa forma farmaceutica non permette un aggiustamento della dose, il comitato ha ritenuto negativo il rapporto rischi/benefici delle supposte alla dose di 20 mg.

Il CHMP ha approvato una comunicazione, ossia una nota informativa importante per gli operatori sanitari (DHPC), per comunicare rapidamente l'esito della presente revisione.

In seguito all'adozione del parere del CHMP nel luglio 2013, uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati dalla procedura ha presentato una richiesta di riesame.

### **Procedura di riesame**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dissentito dalla raccomandazione del CHMP di revoca delle formulazioni liquide orali con una concentrazione superiore a 1 mg/ml. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritiene che le formulazioni liquide orali con una concentrazione superiore a 1 mg/ml continuino a essere utili per i pazienti adulti, in termini di somministrazione (con una soluzione a concentrazione più elevata è necessario un numero inferiore di gocce per ottenere la dose prevista), e in termini di facilità di somministrazione rispetto alle compresse. Inoltre, l'insorgenza dell'azione potrebbe essere più rapida con la soluzione rispetto alle compresse, poiché le compresse devono essere prima dissolte nel tratto gastrointestinale. Pur ritenendo la concentrazione di 4 mg/ml adeguata per gli adulti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riconosciuto che essa è troppo elevata per i bambini e ha pertanto proposto misure per evitare il rischio di sovradosaggio nei bambini, inclusa la controindicazione in questa popolazione di pazienti.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha presentato dati a sostegno di tali rivendicazioni.

Nel suo parere del luglio 2013, il CHMP ha raccomandato, per tutte le indicazioni negli adulti, una dose singola di 10 mg, fino a tre volte al giorno. Questa posologia vale per tutte le formulazioni orali e non dipende dal peso corporeo.

Con riferimento all'aggiustamento della dose in caso di compromissione della funzione renale ed epatica, anche se è vero che le formulazioni liquide orali offrono un vantaggio rispetto alle forme farmaceutiche solide, le concentrazioni più elevate (ad esempio 4 mg/ml) non presentano un vantaggio aggiuntivo rispetto alla dose di 1 mg/ml proposta. Sia la riduzione della dose del 50% sia quella del 75%, raccomandate rispettivamente nella compromissione della funzione epatica e renale, sono facilmente ottenibili con le formulazioni liquide da 1 mg/ml.

Nel suo parere del luglio 2013, il CHMP ha raccomandato inoltre di dotare le formulazioni liquide orali di un dosatore appropriato, come ad esempio una siringa per somministrazione orale graduata. Se si utilizza un dosatore appropriato secondo le raccomandazioni, non vi sarà la necessità di contare le gocce. Utilizzare un dispositivo, quale una siringa per somministrazione orale graduata può essere ancora più comodo rispetto al conteggio delle gocce e assicura una posologia accurata e riproducibile in qualsiasi situazione, inclusi i casi in cui le dosi siano ridotte a causa di compromissione della funzione renale o epatica.

Nei suoi motivi per il riesame, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sostenuto inoltre che, in caso di nausea, le gocce sono più facili da ingerire rispetto alle compresse. Non vi sono dati clinici disponibili che permettano una discussione su tale punto. Il CHMP ha ritenuto che le formulazioni con una concentrazione di 1 mg/ml sono idonee per i pazienti che preferiscono una formulazione liquida orale a una forma farmaceutica solida.

Esistono dati limitati sull'insorgenza d'azione delle formulazioni liquide orali in confronto alle compresse. Uno studio di bioequivalenza orale delle compresse di metoclopramide, rispetto alla formulazione liquida, ha evidenziato che  $C_{max}$  e  $T_{max}$  non differiscono in misura significativa per le due formulazioni orali. Pertanto, il comitato ha ritenuto che le prove disponibili non corroborino la

supposizione che le formulazioni liquide orali abbiano un'insorgenza d'azione più rapida delle compresse.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ritenuto, nelle sue motivazioni, che per le soluzioni liquide orali una concentrazione di 4 mg/ml è troppo elevata per i bambini e che esiste un rischio di sovradosaggio in questa popolazione. Al fine di minimizzare il rischio di sovradosaggio nei bambini, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di aggiungere la frase "per adulti" nell'etichetta delle formulazioni liquide orali con una concentrazione > 1 mg/ml e una controindicazione nella popolazione pediatrica. Il comitato ha preso atto di questa proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ma ha osservato altresì il fatto che, anche se non specificamente approvate per l'uso pediatrico, le formulazioni liquide orali ad alta concentrazione sono associate a rischi in questa popolazione. I dati post-immissione in commercio suggeriscono un uso improprio accidentale di queste formulazioni (gocce orali, soluzione orale, sciroppo), approvate in una serie di concentrazioni e con una serie di dispositivi di somministrazione, che possono condurre a un'involontaria somministrazione di dosi superiori a quelle previste. In questo scenario, in cui esiste già un uso improprio involontario, è improbabile che l'inserimento di una controindicazione nelle informazioni sul prodotto unitamente a una frase nell'etichettatura sia sufficiente a modificare le abitudini di somministrazione.

In conclusione, il comitato ha ritenuto che le formulazioni liquide orali con una concentrazione di 1 mg/ml sono idonee per tutte le situazioni citate e che la disponibilità di concentrazioni più elevate comporta un rischio di sovradosaggio nella popolazione pediatrica, improbabile da risolvere con le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

### **Rapporto rischi/benefici**

Di conseguenza, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metoclopramide rimane positivo, tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto e delle misure di minimizzazione del rischio raccomandate.

## **Motivi della revoca/variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Considerato che

- il comitato ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti metoclopramide;
- il comitato ha preso in esame la totalità dei dati presentati a sostegno dell'efficacia e della sicurezza di metoclopramide;
- il comitato ha ritenuto che la metoclopramide sia associata a un rischio di eventi avversi gravi, comprendenti eventi avversi neurologici, quali sintomi extrapiramidali e discinesia tardiva irreversibile. I rischi aumentano con l'uso di dosi elevate o durante il trattamento a lungo termine e, in particolare per i sintomi extrapiramidali, il rischio è più elevato nei bambini che negli adulti;
- il comitato ha ritenuto che il rischio di eventi avversi neurologici gravi possa essere minimizzato utilizzando dosi inferiori di metoclopramide e limitando la durata del trattamento. Il comitato ha ritenuto inoltre che il rischio di sovradosaggio involontario e di eventi avversi associati nei bambini possa essere ridotto limitando la concentrazione massima delle formulazioni liquide orali;
- il comitato ha osservato che i dati disponibili non confermano un'efficacia clinicamente significativa per le indicazioni che richiedono l'uso a lungo termine ("disturbi della motilità gastrointestinale, inclusa gastroparesi", "malattia da reflusso gastroesofageo e dispepsia") e per l'indicazione "adiuvante nelle procedure chirurgiche e radiologiche";
- il comitato ha osservato inoltre che i dati a sostegno dell'indicazione terapeutica "prevenzione della nausea e vomito acuti indotti da chemioterapia" indicano un'efficacia ma richiedono l'impiego di dosi elevate;
- alla luce dei dati disponibili, il comitato ha concluso che, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto e l'attuazione di misure di minimizzazione del rischio, il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti metoclopramide:
  - è favorevole negli adulti per la "prevenzione della nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia" (via orale e rettale)
  - è favorevole negli adulti per la "prevenzione della nausea e vomito indotti da radioterapia" (via parenterale, orale e rettale)
  - è favorevole negli adulti per la "prevenzione della nausea e vomito post-operatori" (solo via parenterale)
  - è favorevole negli adulti per il "trattamento sintomatico di nausea e vomito, inclusi nausea e vomito acuti indotti da emicrania" (via parenterale) e "trattamento sintomatico di nausea e vomito, inclusi nausea e vomito acuti indotti da emicrania. La metoclopramide può essere usata in associazione con analgesici orali per migliorare l'assorbimento di analgesici nell'emicrania acuta" (via orale)
  - è favorevole nei bambini da 1 a 18 anni di età per la "prevenzione della nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia, come opzione di seconda linea" (via parenterale e orale)
  - è favorevole nei bambini da 1 a 18 anni di età per il "trattamento della nausea e vomito post-operatori accertati, come opzione di seconda linea" (solo via parenterale)
- In considerazione dei dati disponibili, il comitato ha concluso inoltre che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti metoclopramide:
  - non è favorevole nei bambini al di sotto di 1 anno di età per qualsiasi indicazione
  - non è favorevole per la "prevenzione della nausea e vomito acuti indotti da chemioterapia"

- non è favorevole per i "disturbi della motilità gastrointestinale, inclusa gastroparesi"
- non è favorevole per la "malattia da reflusso gastroesofageo e dispepsia"
- non è favorevole per le formulazioni liquide orali con una concentrazione superiore a 1 mg/ml
- non è favorevole per le formulazioni parenterali con una concentrazione superiore a 5 mg/ml
- non è favorevole per le formulazioni rettali a una dose di 20 mg

Pertanto, in conformità all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP raccomanda:

- la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per:
  - formulazioni liquide orali con una concentrazione superiore a 1 mg/ml
  - formulazioni parenterali con una concentrazione superiore a 5 mg/ml
  - formulazioni rettali a una dose di 20 mg
- la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i restanti medicinali contenenti metoclopramide di cui all'allegato I, per i quali i paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono indicati nell'allegato III del parere del CHMP. Le formulazioni liquide orali dovranno essere dotate di un dosatore appropriato, come ad es. una siringa per somministrazione orale graduata.

Di conseguenza, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metoclopramide rimane positivo, tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto e alle misure di minimizzazione del rischio raccomandate.