

20 decembrie 2013
EMA/13239/2014 Corr. 1

Agenția Europeană pentru Medicamente recomandă modificări ale utilizării metoclopramidei

Modificările vizează în principal reducerea riscului de efecte secundare neurologice

La 24 octombrie, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al Agenției Europene pentru Medicamente a confirmat modificările recomandate anterior pentru utilizarea medicamentelor care conțin metoclopramidă în Uniunea Europeană (UE), inclusiv limitarea dozei și a duratei de utilizare a acestor medicamente, în scopul reducerii la minimum a riscurilor cunoscute de efecte secundare neurologice (la nivelul creierului și al nervilor) potențial grave. Aceasta a urmat unei reexaminări a avizului inițial, emis de comitet la 26 iulie 2013, realizate la solicitarea titularului autorizației de introducere pe piață.

Medicamentele care conțin metoclopramidă au fost autorizate separat în fiecare stat membru al UE, cu diferite indicații aprobate, cum ar fi greață și vărsături din diferite cauze (de exemplu, după chimioterapie sau radioterapie anticanceroasă, după intervenții chirurgicale sau în asociere cu migrene) și tulburări ale motilității gastro-intestinale (afecțiuni în care tranzitul normal al alimentelor prin intestin este întârziat).

Evaluarea inițială a metoclopramidei s-a realizat la cererea agenției franceze de reglementare în domeniul medicamentelor (ANSM), ca urmare a menținerii motivelor de îngrijorare privind efectele secundare și a motivelor de îngrijorare privind eficacitatea. ANSM a solicitat CHMP să evalueze beneficiile și riscurile acestor medicamente la toate grupele de vârstă și să recomande indicații uniforme pe întreg teritoriul UE. Evaluarea a confirmat riscurile bine cunoscute de efecte neurologice, cum ar fi tulburări extrapiramidale de scurtă durată, o categorie de tulburări asociate cu mișcări involuntare care pot include spasme musculare (deseori localizate la nivelul capului și gâtului) și diskinezie tardivă (mișcări necontrolate, cum ar fi grimase și spasme). Riscul de efecte neurologice acute (de scurtă durată) este mai mare la copii, cu toate că diskinezia tardivă este raportată mai des la vârstnici, iar riscul este crescut la doze mari sau în asociere cu tratamentul de lungă durată. Dovezile au indicat că aceste riscuri sunt mai mari decât beneficiile metoclopramidei în afecțiuni care necesită tratament de lungă durată. De asemenea, au existat cazuri foarte rare de efecte grave cardiace sau circulatorii, în special după administrarea prin injecție.

În cursul reexaminării, comitetul a confirmat recomandarea privind faptul că metoclopramida trebuie autorizată numai pentru utilizarea de scurtă durată (până la 5 zile), că nu poate fi utilizată la copii cu

vârsta sub 1 an și că la copiii cu vârsta mai mare de 1 an trebuie utilizată numai ca opțiune de tratament de linia a doua (după ce au fost avute în vedere sau încercate alte tratamente) pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor cu instalare întârziată după chimioterapie și pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor postoperatorii. La adulți, comitetul a recomandat utilizarea pentru prevenirea și tratamentul grețurilor și vărsăturilor, cum sunt cele asociate cu chimioterapia, radioterapia, intervențiile chirurgicale și în tratamentul migrenelor. În plus, dozele maxime recomandate la adulți și copii trebuie limitate, iar formele farmaceutice cu concentrații mai mari, inclusiv lichidele pentru utilizare orală cu concentrații peste 1 mg/ml, trebuie retrase de pe piață. La copii, aceste lichide pentru utilizare orală au fost asociate cu supradozajul.

La cererea unui producător de soluții cu administrare orală cu concentrații mai mari, comitetul a reanalizat dovezile pe care și-a fundamentat opinia că soluțiile orale de mai mult de 1 mg/ml nu trebuie să mai fie disponibile, precum și argumentele și propunerile de reducere la minimum a riscurilor prezentate de companie, în mod specific o restricție privind utilizarea soluției cu concentrație mai mare la copii. Cu toate acestea, CHMP a concluzionat că, deși formele farmaceutice lichide prezentau unele beneficii, cum ar fi ajustarea mai ușoară a dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, soluția de 1 mg/ml ar putea fi utilizată în cazurile în care forma farmaceutică lichidă este adecvată, iar comitetul nu a fost convins că restricțiile propuse ar fi suficiente pentru a reduce riscul de eroare și de supradozaj la copii. Deși s-a sugerat că dozele pentru adulți ar fi dificil de administrat cu exactitate sub forma soluției de 1 mg/ml din cauza numărului mare de picături necesar, nu ar trebui să existe probleme dacă se respectă recomandarea comitetului ca formele farmaceutice lichide să fie administrate cu un dispozitiv de măsurare, cum ar fi o seringă gradată pentru administrarea orală.

Mai jos sunt disponibile recomandări detaliate pentru pacienți și pentru personalul medical.

Recomandarea CHMP a fost trimisă apoi Comisiei Europene care a adoptat-o prin intermediul unei decizii obligatorii din punct de vedere juridic, valabile pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE) la 20 decembrie 2013.

Informații pentru pacienți

- Metoclopramida se utilizează pentru prevenirea sau tratamentul grețurilor și vărsăturilor, inclusiv a grețurilor și vărsăturilor care pot rezulta ca urmare a tratamentului cu medicamente sau radiații împotriva cancerului, a intervențiilor chirurgicale sau a episoadelor de migrenă. Se administrează injectabil, pe cale orală sau sub formă de supozitoare.
- Este cunoscut faptul că, uneori, metoclopramida provoacă efecte secundare de scurtă durată asupra sistemului nervos, care au ca rezultat mișcări neintenționate, cum ar fi spasme și ticuri nervoase, iar acestea sunt mai frecvente la copii și tineri și la doze mari. La utilizarea metoclopramidei pe perioade îndelungate, pot apărea alte efecte secundare asupra sistemului nervos, iar frecvența de apariție este mai mare la vârstnici.
- Prin urmare, utilizarea recomandată la copii este limitată în prezent la prevenirea grețurilor și vărsăturilor care apar în zilele de după tratamentul cu medicamente împotriva cancerului sau pentru tratarea grețurilor și vărsăturilor după o intervenție chirurgicală și numai atunci când alte tratamente nu sunt eficace sau nu pot fi utilizate.
- Metoclopramida nu mai poate fi utilizată la copiii cu vârsta sub 1 an.
- Atât la adulți, cât și la copii, metoclopramida trebuie utilizată maximum 5 zile.
- Doza maximă recomandată pentru acest medicament a fost redusă la 30 mg/zi la adulți, iar unele produse cu doză mare vor fi retrase de pe piață deoarece nu vor mai fi necesare.

- În alte afecțiuni de durată mai îndelungată, beneficiile acestui medicament nu sunt mai mari decât riscurile de efecte secundare. Prin urmare, nu mai poate fi utilizat pentru a trata afecțiuni cum sunt indigestia, arsurile la stomac și refluxul gastro-esofagian sau tulburările cronice (de lungă durată) datorate golirii lente a stomacului.
- Dacă luați metoclopramidă (în special pentru afecțiuni de lungă durată), va trebui ca medicul dumneavoastră să vă reevalueze tratamentul la următoarea vizită programată, iar în unele cazuri este posibil să vi se recomande alt tratament. Pacienții care au întrebări trebuie să le discute cu medicul sau farmacistul.

Informații pentru personalul medical

- Pentru a reduce la minimum riscurile de reacții adverse neurologice și de altă natură, în prezent metoclopramida este autorizată numai pentru utilizarea de scurtă durată (până la 5 zile). Aceasta nu mai poate fi utilizată în afecțiuni cronice cum sunt gastropareza, dispepsia și boala de reflux gastroesofagian sau ca adjuvant în procedurile chirurgicale și radiologice.
- La adulți, se menține indicația metoclopramidei pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor postoperatorii (GVPO), grețurilor și vărsăturilor induse de radioterapie și a grețurilor și vărsăturilor cu instalare întârziată (însă nu acute) induse de chimioterapie, precum și pentru tratamentul simptomatic al grețurilor și vărsăturilor, inclusiv al celor asociate cu migrenă acută (caz în care poate fi utilizată și pentru îmbunătățirea absorbției analgezicelor orale).
- La copii, metoclopramida este autorizată numai ca opțiune de tratament de linia a doua pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor cu instalare întârziată induse de chimioterapie și pentru tratamentul GVPO stabilite. Este contraindicată utilizarea la copiii cu vârsta sub 1 an.
- Pentru adulți și copii, doza maximă în decurs de 24 ore este de 0,5 mg pe kg greutate corporală; la adulți, doza obișnuită a formelor farmaceutice convenționale (toate căile de administrare) este de 10 mg de cel mult 3 ori pe zi. La copii, doza recomandată este de 0,1 până la 0,15 mg pe kg greutate corporală, repetată de cel mult trei ori pe zi. În informațiile referitoare la produs va fi inclus un tabel de dozaj pentru utilizarea la copii.
- Formele farmaceutice lichide de uz oral au fost asociate în special cu supradozajul la copii. Lichidele de uz oral care conțin mai mult de 1 mg/ml vor fi retrase de pe piață, iar dozele cu administrare orală ale formelor farmaceutice rămase trebuie administrate folosind o seringă gradată pentru administrarea orală adecvată, concepută în mod corespunzător pentru a se asigura exactitatea.
- Formele farmaceutice cu administrare intravenoasă cu concentrații peste 5 mg/ml și supozitoarele care conțin 20 mg metoclopramidă vor fi, de asemenea, retrase.
- Dozele cu administrare intravenoasă trebuie administrate în bolus lent timp de cel puțin 3 minute pentru a reduce riscul de reacții adverse.
- Dat fiind numărul foarte rar de raportări de reacții cardiovasculare grave asociate cu metoclopramida, în special la administrarea pe cale intravenoasă, trebuie luate măsuri speciale de precauție la categoriile de pacienți care este probabil să prezinte un risc crescut, inclusiv la vârstnici, pacienți cu tulburări de conducție cardiacă, cu tulburări electrolitice necorectate sau cu bradicardie, precum și la cei care iau alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT.
- Pacienților care în prezent iau metoclopramidă în mod regulat trebuie să li se reevalueze tratamentul la următoarea vizită medicală programată (fără caracter de urgență).

Recomandările agenției se bazează pe o evaluare a raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin metoclopramidă pentru toate indicațiile și la toate categoriile de pacienți. Aceasta a inclus studiile și metaanalizele publicate privind eficacitatea metoclopramidei și analizele raportărilor de reacții adverse suspectate.

- Datele privind utilizarea metoclopramidei în greața și vărsăturile acute induse de chimioterapie (GVIC) au fost limitate și au sugerat că metoclopramida a avut un efect inferior antagoniștilor 5-HT₃ și a necesitat doze mai mari, care sunt asociate cu un risc mult mai mare de reacții adverse. La utilizarea pentru GVIC cu instalare întârziată, au existat mai multe dovezi consistente de comparabilitate cu antagoniștii 5-HT₃. De asemenea, au existat unele dovezi care sugerează că metoclopramida are un rol în greața și vărsăturile induse de radioterapie, deși se pare că a fost, din nou, mai puțin eficace decât antagoniștii 5-HT₃. Dovezile privind metoclopramida cu administrare intravenoasă în greața și vărsăturile postoperatorii sugerează că este la fel de eficace ca și celelalte tratamente autorizate.
- De asemenea, dovezile au indicat eficacitatea metoclopramidei în greața și vărsăturile asociate cu migrena acută, însă au părut să indice faptul că dozele peste 10 mg nu determină o creștere a eficacității. Efectele metoclopramidei asupra motilității intestinale pot fi benefice la administrarea pe cale orală în asociere cu analgezice în această afecțiune acută.
- Nu au existat dovezi ale unui beneficiu în gastropareză, boala de reflux gastroesofagian și dispepsie, toate acestea fiind afecțiuni cronice care necesită tratament îndelungat, cu risc crescut de reacții adverse neurologice cronice la pacienți. De asemenea, lipsesc dovezile de susținere a rolului acestora ca adjuvant în procedurile chirurgicale și radiologice.
- Tulburările extrapiramidale au reprezentat aproape jumătate din reacțiile adverse raportate spontan din baza de date a producătorului (1 749 cazuri din 4 005, până în decembrie 2011). Rata de raportare calculată pentru aceste tulburări a fost de 6 ori mai mare la copii decât la adulți, deși modelul de utilizare la diferite grupe de vârstă nu a putut fi explicat cu exactitate. A existat o probabilitate mai mare de apariție a tulburărilor extrapiramidale după mai multe doze, deși de obicei la începutul tratamentului, iar probabilitatea de apariție a fost mai mică la administrarea intravenoasă a metoclopramidei în perfuzie lentă. Aparent, pacienții vârstnici au fost mai expuși riscului de diskinezie tardivă potențial ireversibilă după tratamentul de lungă durată. De asemenea, a existat un număr semnificativ de raportări de supradozaj la copii, în special în asociere cu formele farmaceutice lichide de uz oral.
- Raportările de reacții cardiovasculare asociate cu metoclopramida au fost aparent foarte rare și asociate, în principal, cu formele farmaceutice cu administrare intravenoasă la pacienții cu risc preexistent de afecțiuni cardiace; acestea au inclus hipotensiune, șoc, sincopă, bradicardie sau bloc atrioventricular și stop cardiac.

Dat fiind riscul cunoscut de reacții adverse neurologice și de altă natură, în special la copii și adolescenți, comitetul a concluzionat că indicațiile pentru metoclopramidă trebuie limitate la cele care presupun utilizarea de scurtă durată, la o doză maximă de 0,5 mg pe kg greutate corporală pe zi, și în cazul în care există suficiente dovezi privind eficacitatea. Informațiile referitoare la produs au fost modificate în mod corespunzător, iar medicilor care prescriu medicamente li s-a transmis o comunicare suplimentară la nivel național.

Mai multe despre medicament

Metoclopramida este un medicament care acționează ca antiemetic (un medicament utilizat pentru ameliorarea grețurilor și vărsăturilor), acționând asupra părții din creier care declanșează senzația de greață. De asemenea, stimulează mișcările stomacului și ale părții superioare a intestinului, accelerând tranzitul prin intestin. Este autorizată pentru o varietate de indicații, care diferă între statele membre ale UE, și este disponibilă sub diferite forme farmaceutice, inclusiv injectabile (pentru a fi administrate în venă sau în mușchi), sub formă de comprimate și lichide pentru utilizare orală (cu administrare pe gură) și sub formă de supozitoare. Medicamentele care conțin metoclopramidă au fost autorizate în toate statele membre ale UE prin intermediul procedurilor naționale și sunt disponibile de mulți ani sub diferite denumiri comerciale.

Mai multe despre procedură

Evaluarea medicamentelor care conțin metoclopramidă a fost inițiată în decembrie 2011 la cererea Franței, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE. Aceasta a urmat unei evaluări a medicamentelor care conțin metoclopramidă la copii, realizată de statele membre ale UE în temeiul articolului 45 din Regulamentul 1901/2006 privind medicamentele de uz pediatric, care în 2010 a identificat riscul de efecte secundare neurologice și a recomandat o serie de măsuri de reducere la minimum a riscului. În 2011, o evaluare națională efectuată la copii de agenția franceză de reglementare în domeniul medicamentelor a evidențiat faptul că, în pofida diferitelor măsuri de reducere la minimum a riscurilor puse în aplicare de-a lungul anilor, au continuat să fie raportate efecte secundare. Prin urmare, agenția franceză pentru medicamente a solicitat CHMP să realizeze o evaluare a raportului beneficiu-risc la toate categoriile de pacienți, în special la copii și vârstnici. După această evaluare și emiterea de către CHMP a avizului inițial, una dintre companiile care produce medicamente care conțin metoclopramidă și-a exercitat dreptul legal de a solicita reexaminarea avizului, ceea ce s-a realizat în mod corespunzător.

În urma reexaminării, recomandarea finală a CHMP a fost trimisă Comisiei Europene care a adoptat-o printr-o decizie obligatorie din punct de vedere juridic pe întreg teritoriul UE, la 20 decembrie 2013.

Contactați-i pe atașajii noștri de presă

Monika Benstetter sau Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu