

COMUNICAT DE PRESĂ

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la confirmarea recomandării de modificare a modului de utilizare pentru medicamentele care conțin metoclopramidă.

EMA, 25 octombrie 2013

Comunicat de presă EMA referitor la confirmarea recomandării de modificare a modului de utilizare pentru medicamentele care conțin metoclopramidă

Recomandarea de modificare a modului de utilizare pentru medicamentele care conțin metoclopramidă are ca principal scop reducerea riscului de apariție a reacțiilor adverse neurologice.

Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Human Medicinal Products = CHMP) al Agenției Europene a Medicamentului a confirmat recomandările anterioare privind modificarea modului de utilizare pentru medicamentele care conțin metoclopramidă pe teritoriul Uniunii Europene (European Union = EU), inclusiv micșorarea dozei administrate și a duratei de utilizare a acestor medicamente, pentru a reduce la minimum riscurile cunoscute de apariție a reacțiilor adverse neurologice potențial grave (la nivel cerebral și la nivelul nervilor). Această confirmare a recomandării a apărut ca urmare a reexaminării, la cererea unui deținător de autorizație de punere pe piață, a opiniei emise de CHMP în data de 26 iulie 2013.

Medicamentele care conțin metoclopramidă sunt autorizate prin procedură națională la nivelul statelor membre ale UE, cu indicații diferite, precum greață sau vărsături de diferite cauze (spre exemplu după tratamentul cu chimioterapice antineoplazice sau după radioterapie, după intervenții chirurgicale, sau asociate cu tratamentul antimigrenos) și tulburări ale motilității gastrointestinale (afecțiuni în care tranzitul normal al alimentelor prin intestin este întârziat).

Reevaluarea inițială a metoclopramidei a fost declanșată la inițiativa autorității competente în domeniul medicamentului din Franța (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé = ANSM), ca urmare a temerilor legate atât de utilizarea medicamentului în condiții de siguranță și care privesc apariția reacțiilor adverse, cât și de eficacitatea medicamentului. ANSM a solicitat CHMP să reevalueze beneficiile și riscurile acestor medicamente la toate grupele de vârstă și să formuleze recomandări referitoare la indicații adecvate pentru întreaga UE. Reevaluarea a confirmat existența unor riscuri binecunoscute de apariție a reacțiilor adverse neurologice precum tulburări extrapiramidale cu durată scurtă de timp, o categorie de tulburări asociate cu mișcări involuntare în care pot fi incluse spasmele musculare (adesea localizate la nivelul capului și gâtului) și diskineziile tardive (mișcări incontroabile precum grimase și spasme). Riscul de apariție a reacțiilor adverse neurologice acute (cu durată scurtă) este mai mare la copii, cu toate că diskinezia tardivă a fost raportată mai frecvent la persoanele vârstnice, iar riscul este crescut la doze mari și în cursul tratamentelor cu durată prelungită. Datele disponibile indică faptul că, în cazul administrării pe o perioadă lungă de timp, riscurile asociate cu utilizarea metoclopramidei depășesc beneficiile. Au existat totodată cazuri foarte rare de apariție a reacțiilor adverse cardiovasculare, în special după administrarea injectabilă.

Ca urmare a reexaminării, CHMP și-a confirmat recomandarea de utilizare a metoclopramidei numai pentru administrare pe termen scurt (până la 5 zile). Totodată, aceasta nu mai trebuie administrată copiilor cu vârsta sub 1 an; în cazul copiilor cu vârsta de peste 1 an, aceasta trebuie să reprezinte a doua opțiune de tratament pentru prevenirea senzației de greață cu debut întârziat sau a vărsăturilor după chimioterapie și pentru tratamentul senzației de greață postoperatorie și al vărsăturilor (după ce s-au avut în vedere ori s-au administrat alte tratamente). La pacienții adulți, CHMP a recomandat utilizarea metoclopramidei pentru prevenirea și tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor asociate cu chimioterapia, radioterapia, intervențiile chirurgicale și migrenele. În plus, trebuie restricționată doza maximă recomandată la pacienții adulți și copii, iar formele farmaceutice care conțin concentrații crescute de metoclopramidă, inclusiv formele farmaceutice lichide cu administrare orală cu concentrații de peste 1 mg/ml, trebuie retrase

de pe piață. Formele farmaceutice lichide cu administrare orală s-au asociat cu supradozare de metoclopramidă la copii.

La solicitarea unui producător de metoclopramidă, forme farmaceutice lichide cu administrare orală, CHMP a reanalizat dovezile de la baza propriei opinii conform căreia trebuie să se renunțe la soluțiile orale de metoclopramidă cu o concentrație mai mare de 1 mg/ml, precum și argumentele și propunerile formulate de companie pentru reducerea la minimum a riscurilor, în special restricționarea utilizării soluțiilor cu concentrație crescută la copii. Cu toate acestea, CHMP a concluzionat că, în ciuda anumitor beneficii ale formelor farmaceutice lichide precum ajustarea mai rapidă a dozei la pacienții cu funcție renală sau hepatică redusă, soluțiile cu concentrația de 1 mg/ml se pot utiliza în situațiile care cer utilizarea formelor farmaceutice lichide; acesta nu a fost convins că măsurile propuse de restricționare a utilizării sunt suficiente pentru a reduce riscul de erori medicale și supradozare la copii. Deși s-a sugerat faptul că dozele de soluție orală cu concentrația de 1 mg/ml sunt dificil de stabilit cu precizie în cazul pacienților adulți, din cauza numărului mare de picături necesare, nu ar trebui să existe nicio problemă în cazul urmării recomandării CHMP ca dozele pentru formele farmaceutice lichide cu administrare orală să se administreze cu ajutorul unui dispozitiv gradat precum o seringă gradată pentru administrare orală.

Mai jos se prezintă recomandări detaliate pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți.

Recomandările CHMP vor fi transmise Comisiei Europene pentru adoptarea unei decizii obligatorii din punct de vedere juridic pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

Informații pentru pacienți

- Metoclopramida este utilizată pentru prevenirea și tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor, inclusiv pentru greața și vărsăturile care apar în urma tratamentului cu medicamente anticanceroase sau în urma radioterapiei, intervențiilor chirurgicale sau în timpul atacurilor migrenoase. Aceasta se poate administra injectabil, pe cale orală sau sub formă de supozitoare.

- Este cunoscut faptul că metoclopramida cauzează uneori reacții adverse pe termen scurt la nivelul sistemului nervos central, care constau în mișcări involuntare precum spasme musculare sau ticuri nervoase; acestea sunt mai frecvente în cazul dozelor crescute, la copii și la persoanele tinere. Alte reacții adverse la nivelul sistemului nervos central pot să apară în situația utilizării metoclopramidei pe perioade mai lungi de timp și în special la persoanele vârstnice.
- La copii, utilizarea medicamentelor care conțin metoclopramidă a fost restrânsă la prevenirea senzației de greață și vărsăturilor care pot apărea la câteva zile după tratamentul cu medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului, sau după intervențiile chirurgicale, și numai în situația în care alte tratamente fie nu sunt eficiente, fie nu se pot folosi.
- Metoclopramida nu mai trebuie utilizată la copii cu vârsta sub 1 an.
- Metoclopramida trebuie utilizată pe o perioadă de maximum 5 zile, atât în cazul copiilor cât și în cazul adulților.
- Doza maximă recomandată de metoclopramidă a fost redusă la 30 mg/zi în cazul adulților, iar anumite forme farmaceutice cu concentrație crescută de metoclopramidă vor fi retrase de pe piață, întrucât nu vor mai fi necesare.
- În situația utilizării pe termen lung, beneficiile acestor medicamente nu depășesc riscurile de apariție a reacțiilor adverse. Prin urmare, acestea nu mai trebuie utilizate pentru tratamentul unor afecțiuni precum indigestie, arsuri gastrice, reflux gastroesofagian sau afecțiuni cronice (de lungă durată) determinate de golirea lentă a stomacului.
- Dacă utilizați metoclopramidă (în special pentru afecțiuni cronice), tratamentul vă va fi reevaluat de către medic la următoarea vizită medicală programată și, în anumite situații, vi se va recomanda un alt tratament. Pacienților care au întrebări li se recomandă să discute cu medicul sau farmacistul.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Pentru a reduce la minimum riscul de apariție a reacțiilor adverse neurologice și a altor tipuri de reacții adverse, metoclopramida este acum aprobată numai pentru utilizarea pe termen scurt (până la 5 zile). Aceasta nu mai trebuie utilizată pentru tratamentul unor afecțiuni cronice precum gastropareză, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian și nici ca terapie adjuvantă în procedurile chirurgicale și radiologice.
- La adulți, metoclopramida rămâne indicată pentru prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor postoperatorii, greața și vărsăturile induse de radioterapie, pentru tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor cu debut întârziat (dar nu acute) induse de chimioterapie și pentru tratamentul simptomatic al senzației de greață și al vărsăturilor, inclusiv cele asociate cu migrenele acute (caz în care se poate utiliza și pentru îmbunătățirea absorbției analgezicelor orale).
- La copii, metoclopramida este aprobată numai ca opțiune secundară de tratament pentru prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor cu debut întârziat induse de chimioterapie și pentru tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor survenite în perioada postoperatorie stabilă. Utilizarea metoclopramidei la copiii cu vârsta sub 1 an este contraindicată.
- Doza maximă recomandată pentru administrarea la copii și adulți pe 24 ore este de 0,5 mg/kg greutate corporală; la adulți, doza obișnuită pentru formele farmaceutice convenționale (toate căile de administrare) este de 10 mg de până la 3 ori pe zi. Doza recomandată pentru copii este de 0,1-0,15 mg/kg greutate corporală, repetată de maximum trei ori pe zi. În informațiile despre medicament va fi inclus un regim de dozare pentru administrarea metoclopramidei la copii.
- Formele farmaceutice lichide cu administrare orală s-au asociat în mod special cu supradozarea metoclopramidei la copii. Formele farmaceutice lichide cu administrare orală care conțin mai mult de 1 mg/ml vor fi retrase de pe piață iar restul formelor farmaceutice lichide cu administrare orală trebuie administrate cu ajutorul unei seringi gradate și creată special pentru administrare orală pentru a asigura acuratețea dozării.

- Formele farmaceutice cu administrare intravenoasă cu concentrații de peste 5 mg/ml și supozitoarele care conțin 20 mg metoclopramidă vor fi și acestea retrase de pe piață.
- Pentru reducerea riscului de apariție a reacțiilor adverse, formele farmaceutice cu administrare intravenoasă trebuie administrate în bolus lent, timp de cel puțin 3 minute.
- Având în vedere incidența foarte scăzută a raportării de reacții adverse grave cardiovasculare asociate cu utilizarea metoclopramidei, în special în cazul formelor farmaceutice cu administrare intravenoasă, trebuie acordată o atenție specială populației considerate cu risc crescut și care cuprinde persoanele vârstnice, pacienții cu tulburări de conducere cardiacă, cu tulburări electrolitice necorectate sau cu bradicardie, și pacienții care utilizează medicamente cu capacitate cunoscută de prelungire a intervalului QT.
- Tratamentul pacienților care utilizează regulat metoclopramidă va fi reevaluat la următoarea vizită medicală programată (non-urgentă).

Recomandările EMA au la bază reevaluarea beneficiilor și riscurilor medicamentelor care conțin metoclopramidă pentru toate indicațiile și categoriile de pacienți. Reevaluarea a constat din examinarea unor studii publicate și a unor meta-analize referitoare la eficacitatea metoclopramidei și din analiza rapoartelor de reacții adverse suspectate.

- Datele referitoare la utilizarea metoclopramidei pentru tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor cu debut acut induse de chimioterapie au fost limitate și indică faptul că metoclopramida are un efect de intensitate mai mică decât cel al antagoniștilor receptorilor 5-HT₃, fiind necesare doze crescute de metoclopramidă, care se asociază cu un risc crescut de reacții adverse. În cazul utilizării în tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor cu debut întârziat induse de chimioterapie, au fost identificate dovezi consistente de comparabilitate cu antagoniștii receptorilor 5-HT₃. Au existat de asemenea dovezi care demonstrează rolul metoclopramidei în tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor induse de radioterapie, deși, aceasta s-a dovedit din nou mai puțin eficientă decât antagoniștii receptorilor 5-HT₃. Datele

care fac referire la utilizarea metoclopramidei administrate intravenos pentru tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor post-operatorii sugerează faptul că eficacitatea acesteia este similară cu cea a altor tratamente aprobate.

- Datele disponibile dovedesc de asemenea eficacitatea metoclopramidei în tratamentul senzației de greață și al vărsăturilor asociate cu migrenele acute, dar par să arate că dozele de peste 10 mg nu au eficacitate superioară. Efectul metoclopramidei asupra motilității intestinale poate fi benefic în situația administrării pe cale orală împreună cu medicamente cu efect analgezic în afecțiunile acute.
- Nu au existat dovezi ale beneficiului consecvent în tratamentul gastroparezei, al bolii de reflux gastroesofagian și al dispepsiei, toate acestea fiind afecțiuni cronice care necesită tratament îndelungat și se asociază cu un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse neurologice la pacienții care prezintă aceste boli. Lipsesc de asemenea dovezile care să susțină rolul metoclopramidei ca tratament adjuvant în procedurile chirurgicale și radiologice.
- Tulburările extrapiramidale constituie aproximativ jumătate din numărul de raportări spontane de reacții adverse din baza de date a deținătorilor de autorizații de punere pe piață (1749 de cazuri din 4005, până în luna decembrie 2011). Rata de raportare calculată pentru aceste tulburări, a fost de 6 ori mai mare în cazul copiilor decât în cazul adulților, deși modul de utilizare la diferite grupe de vârstă nu s-a putut calcula cu acuratețe. Există o posibilitate mai mare de apariție a tulburărilor extrapiramidale după doze repetate, de obicei la începutul tratamentului, probabilitatea fiind mai mică în cazul ratei de perfuzie lente atunci când metoclopramida este administrată injectabil intravenos. Pacienții vârstnici par să prezinte un risc crescut de apariție a diskineziilor tardive cu potențial ireversibil după un tratament pe termen lung. A existat de asemenea un număr semnificativ de raportări de supradozare, în special la copii și în special cu forme farmaceutice lichide cu administrare orală.
- Raportările de reacții adverse cardiovasculare asociate cu administrarea de metoclopramidă au o frecvență foarte scăzută și se asociază în

principal cu administrarea de metoclopramidă injectabil intravenos la pacienții care prezintă factori de risc pentru afecțiuni cardiovasculare, printre care se pot enumera hipotensiunea, șocul cardiogen, sincopa, bradicardia sau blocul atrioventricular și insuficiența cardiacă.

Având în vedere riscul de apariție a reacțiilor adverse neurologice și a altor tipuri de reacții adverse, în mod special la copii și persoane tinere, CHMP a concluzionat că indicațiile pentru medicamentele care conțin metoclopramidă trebui restricționate în sensul utilizării acestora pe termen scurt, la o doză maximă de 0,5 mg/kg greutate corporală/zi și doar în situațiile în care există dovezi suficiente privind eficacitatea acestora. Informațiile despre medicament vor fi actualizate în mod corespunzător iar medicilor care prescriu aceste medicamente li se vor transmite informații suplimentare la nivel național, printr-o comunicare adresată profesioniștilor din domeniul sănătății.

Informații suplimentare despre aceste medicamente

Metoclopramida este un medicament care acționează ca antiemetic (un medicament utilizat pentru ameliorarea senzației de greață și pentru tratamentul vărsăturilor) prin acțiunea la nivelul centrului cerebral responsabil de senzația de greață. Aceasta stimulează de asemenea mișcările stomacului și a părții superioare a intestinului, accelerând pasajul alimentelor prin intestin. Metoclopramida este aprobată pentru o serie de indicații care diferă la nivelul statelor membre ale Uniunii Europene și este disponibilă sub diverse forme farmaceutice, inclusiv sub formă injectabilă (cu administrare într-o venă sau mușchi), sub formă de comprimate sau soluție orală pentru administrare orală sau sub formă de supozitoare pentru administrare intrarectală. Medicamentele care conțin metoclopramidă sunt autorizate prin procedură națională în toate statele membre ale UE și sunt disponibile de mulți ani sub diverse denumiri comerciale.

Informații suplimentare despre procedura de evaluare

Reevaluarea medicamentelor care conțin metoclopramidă a fost inițiată în luna decembrie 2011, la solicitarea Franței, conform prevederilor articolului 31 al Directivei (CE) 83/2001/CE. Această reevaluare a urmat unei alte reevaluări a medicamentelor care conțin metoclopramidă utilizate la copii,

efectuată de statele membre UE, conform prevederilor articolului 45 ale Regulamentului (CE) nr. 1901/2006 privind medicamentele de uz pediatric, și în urma căreia, în anul 2010, s-a identificat riscul de apariție a reacțiilor adverse neurologice și au fost recomandate o serie de măsuri de reducere la minimum a riscului. În anul 2011 s-a desfășurat o reevaluare al cărei scop principal a fost utilizarea metoclopramidei la copii, și care a fost întreprinsă la nivel național de către autoritatea competentă în domeniul medicamentului din Franța. Reevaluarea respectivă a subliniat faptul că, în ciuda implementării de-a lungul anilor a unei serii de măsuri de reducere la minimum a riscului, s-au raportat în continuare reacții adverse. Prin urmare, autoritatea competentă în domeniul medicamentului din Franța a solicitat CHMP o evaluare a raportului beneficiu-risc la toate categoriile de pacienți, și în mod special la copii și vârstnici. În urma acestei reevaluări și ca urmare a emiterii opiniei inițiale de către CHMP, una din companiile producătoare de medicamente care conțin metoclopramidă și-a exercitat dreptul legal de a solicita reexaminarea acestei opinii, în prezent finalizată.

Recomandările CHMP vor fi înaintate Comisiei Europene, care va adopta o decizie obligatorie din punct de vedere juridic la nivelul întregii Uniuni Europene.

Contactați ofițerii de presă:

Monika Benstetter sau Martin Harvey

Tel. +44(0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu