



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 ottobre 2013  
EMA/644345/2013

## L'Agenzia Europea dei Medicinali conferma le modifiche nell'uso dei medicinali a base di metoclopramide

Le modifiche hanno l'obiettivo principale di ridurre il rischio di effetti indesiderati neurologici

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali ha confermato le precedenti raccomandazioni riguardo le modifiche nell'uso dei medicinali a base di metoclopramide nell'Unione Europea (UE), incluse la restrizione del dosaggio e della durata del trattamento, per minimizzare i rischi conosciuti di effetti indesiderati neurologici (cerebrali e del sistema nervoso) potenzialmente gravi. Tale valutazione è conseguente al riesame, richiesto da un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio, del parere già espresso dallo stesso Comitato il 26 luglio 2013.

I medicinali a base di metoclopramide sono stati autorizzati separatamente nei singoli Stati membri dell'UE, con diverse indicazioni autorizzate, come nausea e vomito di varie cause (ad esempio, dopo il trattamento chemioterapico o radioterapia antitumorale, dopo un intervento chirurgico, o associati ad emicrania) e disturbi della motilità gastrointestinale (condizioni in cui il normale passaggio del cibo attraverso l'intestino è ritardato).

La revisione originaria della metoclopramide è stata condotta su richiesta dell'agenzia regolatoria francese per i medicinali (ANSM), a seguito dei continui problemi di sicurezza a causa degli effetti indesiderati e dei problemi di efficacia. La ANSM ha chiesto al CHMP di rivalutare i benefici e i rischi di questi medicinali in tutte le fasce di età e di raccomandare indicazioni armonizzate in tutta l'UE. La revisione ha confermato i rischi ben noti di effetti neurologici come i disturbi extrapiramidali a breve termine, un insieme di disturbi dei movimenti involontari che possono includere spasmi muscolari (che spesso coinvolgono testa e collo), e la discinesia tardiva (smorfie e contrazioni muscolari involontarie). Il rischio di effetti neurologici acuti (a breve termine) è maggiore nei bambini, sebbene la discinesia tardiva sia stata segnalata più spesso negli anziani, e il rischio aumenta con dosi elevate o con un trattamento a lungo termine. Le evidenze hanno dimostrato che per la metoclopramide questi rischi sono superiori ai benefici nelle condizioni che richiedono un trattamento a lungo termine. Sono stati anche osservati casi molto rari di effetti gravi sul cuore e sulla circolazione, in particolar modo dopo somministrazione parenterale.



Nell'ambito del riesame, il Comitato ha confermato la raccomandazione che i medicinali a base di metoclopramide siano prescritti solo per un uso a breve termine (fino a 5 giorni), che non siano usati nei bambini al di sotto di 1 anno di età e che nei bambini di età superiore ad 1 anno siano impiegati solo come trattamento di seconda scelta (dopo che siano stati considerati o provati altri trattamenti) per la prevenzione di nausea e vomito ritardati in seguito a chemioterapia e per il trattamento di nausea e vomito post-operatori. Negli adulti, il Comitato ha raccomandato l'utilizzo nella prevenzione e nel trattamento di nausea e vomito, come nei casi in cui sono associati a chemioterapia, radioterapia, chirurgia e nella gestione dell'emicrania. Inoltre, i dosaggi massimi consigliati negli adulti e nei bambini devono essere limitati, e le formulazioni a dosaggio più alto, incluse le formulazioni orali in concentrazioni superiori a 1 mg/ml, devono essere ritirate dal mercato. Tali formulazioni orali sono state associate a sovradosaggio nei bambini.

Su richiesta di un produttore di formulazioni orali ad alto dosaggio, il Comitato ha riconsiderato le evidenze, alla base del suo parere, secondo cui le formulazioni orali nelle concentrazioni superiori a 1 mg/ml non dovrebbero essere più disponibili, e gli argomenti e le proposte fornite dalla ditta per minimizzare il rischio, nello specifico una limitazione dell'uso della soluzione a concentrazione maggiore nei bambini.

Tuttavia il CHMP ha concluso che, sebbene le formulazioni liquide abbiano alcuni vantaggi, come ad esempio la più facile regolazione del dosaggio in pazienti con ridotta funzionalità renale o epatica, la soluzione da 1 mg/ml potrebbe essere utilizzata in situazioni in cui la formulazione liquida è adeguata, e il Comitato ritiene che le limitazioni proposte non siano sufficienti a ridurre il rischio di errore e di sovradosaggio nei bambini. Sebbene fosse stata suggerita la difficoltà di somministrare con precisione un dosaggio per adulti di una soluzione da 1 mg/ml, a causa dell'elevato numero di gocce richiesto, non dovrebbero esserci difficoltà se si segue la raccomandazione del Comitato, secondo cui le formulazioni orali vanno somministrate con un dispositivo per la misurazione, come ad esempio una siringa orale graduata.

Sono disponibili di seguito raccomandazioni dettagliate per pazienti e operatori sanitari.

La raccomandazione del CHMP sarà inviata alla Commissione Europea per l'adozione di una decisione legalmente vincolante in tutta l'UE.

### **Informazioni per i pazienti**

- La metoclopramide è utilizzata per prevenire o trattare la nausea e il vomito (sensazione di malessere), inclusi nausea e vomito che possono derivare dall'impiego di medicinali antitumorali o trattamenti radioterapici, chirurgici, o un attacco di emicrania. È somministrata per iniezione, per bocca, o in supposte.
- È noto che la metoclopramide causa a volte effetti indesiderati a breve termine sul sistema nervoso che si traducono in movimenti involontari come contrazioni e tic nervosi, e questi sono più comuni nei bambini e nei giovani, e ad alti dosaggi. Possono presentarsi altri effetti indesiderati sul sistema nervoso quando la metoclopramide è usata per periodi prolungati, e possono verificarsi più spesso negli anziani.
- L'uso nei bambini è pertanto ora limitato alla prevenzione di nausea e vomito che si verificano nei giorni successivi al trattamento con medicinali antitumorali, o per il trattamento di nausea e vomito dopo la chirurgia, e solo quando altri trattamenti non sono efficaci o non possono essere utilizzati.
- La metoclopramide non deve più essere usata nei bambini al di sotto di 1 anno di età.

- Sia negli adulti che nei bambini, la metoclopramide deve essere usata per un massimo di 5 giorni.
- La massima raccomandata del medicinale è stata ridotta negli adulti a un totale di 30 mg al giorno, e alcuni medicinali ad alto dosaggio verranno ritirati dal mercato in quanto non più necessari.
- In altre condizioni più a lungo termine, i benefici di questo farmaco non superano i rischi di effetti indesiderati. Pertanto, esso non deve più essere utilizzato nel trattamento di condizioni quali indigestione, bruciore di stomaco e reflusso acido, o disturbi cronici (a lungo termine) causati dal rallentato svuotamento dello stomaco.
- Se sta assumendo metoclopramide (soprattutto per le condizioni a lungo termine) il medico rivaluterà il suo trattamento al prossimo appuntamento programmato, e in alcuni casi le potrebbe raccomandare un trattamento diverso. In caso di domande, ne discuta con il suo medico o il suo farmacista.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

- Al fine di minimizzare i rischi di reazioni avverse neurologiche e di altre reazioni avverse, la metoclopramide è attualmente autorizzata solo per l'uso a breve termine (fino a 5 giorni). Non deve più essere utilizzata in condizioni croniche come gastroparesi, dispepsia e malattia da reflusso gastro-esofageo, né come coadiuvante nelle procedure chirurgiche e radiologiche.
- Negli adulti, metoclopramide continua ad essere indicata per la prevenzione di nausea e vomito post-operatori (PONV), nausea e vomito indotti da radioterapia, nausea e vomito ritardati (ma non acuti) indotti da chemioterapia, e per il trattamento sintomatico di nausea e vomito inclusi i casi in cui sono associati ad emicrania acuta (dove può essere impiegata anche per migliorare l'assorbimento di analgesici orali).
- Nei bambini, metoclopramide deve essere utilizzata solo come trattamento di seconda linea per la prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia e nel trattamento della PONV accertata. L'uso è controindicato nei bambini al di sotto di 1 anno di età.
- Per adulti e bambini il dosaggio massimo nelle 24 ore è di 0,5 mg per kg di peso corporeo; negli adulti il dosaggio abituale nelle formulazioni convenzionali (tutte le vie di somministrazione) è di 10 mg fino a 3 volte al giorno. Nei bambini la dose raccomandata è da 0,1 a 0,15 mg per kg di peso corporeo, ripetuto fino a tre volte al giorno. Una tabella di dosaggio per i bambini verrà inclusa nelle informazioni del prodotto.
- In particolare, le formulazioni liquide orali sono state associate a sovradosaggio nei bambini. Le formulazioni liquide orali contenenti più di 1 mg/ml saranno ritirate dal mercato, e le dosi orali delle rimanenti formulazioni devono essere somministrate utilizzando un'appropriata siringa graduata per somministrazioni orali, in modo da garantire la precisione.
- Anche le formulazioni endovenose con concentrazioni superiori a 5 mg/ml e le supposte da 20 mg saranno ritirate dal mercato.
- Le dosi per via endovenosa devono essere somministrate lentamente in bolo per almeno 3 minuti, per ridurre il rischio di effetti avversi.
- Viste le segnalazioni molto rare di gravi reazioni cardiovascolari associate a metoclopramide, in particolare per somministrazione endovenosa, si deve prestare particolare attenzione in popolazioni che potrebbero essere a maggior rischio, compresi gli anziani, i pazienti con disturbi della

conduzione cardiaca, con squilibrio elettrolitico non compensato o bradicardia, e in quelli trattati con altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT.

- Per i pazienti che stanno attualmente assumendo metoclopramide in modo regolare, il trattamento deve essere rivisto dal medico in un appuntamento di routine (non urgente).

Le raccomandazioni dell'Agenzia si basano su una rivalutazione del profilo beneficio-rischio dei medicinali a base di metoclopramide, per tutte le indicazioni e le popolazioni di pazienti. Tale rivalutazione ha incluso studi pubblicati e meta-analisi sull'efficacia di metoclopramide e analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse.

- I dati relativi all'uso di metoclopramide per il trattamento di nausea e vomito acuti indotti da chemioterapia (CINV) erano limitati e hanno indicato che la metoclopramide era inferiore agli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> e richiedeva dosaggi elevati, che sono associati ad un rischio notevolmente aumentato di effetti avversi. Vi era un'evidenza più consistente di comparabilità con gli antagonisti 5-HT<sub>3</sub> nel trattamento di CINV ritardati. Altre evidenze indicavano un ruolo nel trattamento di nausea e vomito indotti da radioterapia, sebbene sembrava essere meno efficace anche in questo caso rispetto agli antagonisti 5-HT<sub>3</sub>. Le evidenze su metoclopramide somministrata per via endovenosa per nausea e vomito post-operatori indicavano che fosse efficace come gli altri trattamenti autorizzati.
- Vi erano evidenze di efficacia anche nel trattamento di nausea e vomito associati con emicrania acuta, ma sembravano indicare che dosaggi più alti di 10 mg non comportavano una maggiore efficacia. Gli effetti di metoclopramide sulla motilità intestinale possono essere di beneficio quando somministrata per via orale con analgesici in tale condizione acuta.
- Non c'è stata evidenza di beneficio consistente nella gastroparesi, nella malattia da reflusso gastro-esofageo e nella dispepsia, condizioni croniche che richiedono un trattamento prolungato, il quale mette i pazienti a rischio di effetti indesiderati neurologici cronici. Mancavano anche le prove a supporto di un ruolo come coadiuvante nelle procedure chirurgiche e radiologiche.
- I disturbi extrapiramidali costituivano quasi la metà di tutti gli effetti avversi riportati spontaneamente in un database del produttore (1749 casi su 4005, fino a dicembre 2011). Il tasso di segnalazione di questi disturbi è stato calcolato essere 6 volte più elevato nei bambini che negli adulti, anche se non è stato possibile stimare con precisione un pattern di utilizzo nelle diverse fasce d'età. I disturbi extrapiramidali si verificavano con maggior probabilità dopo diverse dosi, sebbene di solito nelle fasi iniziali del trattamento, ed erano meno probabili a velocità di infusione più lente quando metoclopramide era somministrata per via endovenosa. I pazienti anziani sembravano essere più a rischio di discinesia tardiva potenzialmente irreversibile dopo un trattamento a lungo termine. Vi erano anche un numero significativo di casi di sovradosaggio nei bambini, in particolare con formulazioni liquide orali.
- Segnalazioni di reazioni cardiovascolari associate a metoclopramide sembravano essere molto rare, e principalmente associate alle formulazioni endovenose somministrate a pazienti con rischi concomitanti di malattie cardiache; le segnalazioni includevano: ipotensione, shock, sincope, bradicardia o blocco atrio-ventricolare e arresto cardiaco.

Visto il rischio noto di effetti avversi neurologici e altri effetti avversi, in particolare nei bambini e nei giovani, il Comitato ha concluso che le indicazioni per la metoclopramide devono essere limitate a

quelle che comportano l'utilizzo a breve termine, a un dosaggio massimo di 0,5 mg per kg di peso corporeo al giorno, e limitate ai casi in cui vi siano prove sufficienti di efficacia. Le informazioni del prodotto saranno modificate in modo appropriato e i prescrittori riceveranno ulteriori comunicazioni a livello nazionale.

---

### **Altre informazioni sul medicinale**

La metoclopramide è un medicinale che agisce come antiemetico (usato per alleviare nausea e vomito) agendo sulla parte del cervello che innesca la sensazione di malessere. Stimola anche il movimento dello stomaco e della parte superiore dell'intestino, accelerando il passaggio attraverso l'intestino. È autorizzata per una serie di indicazioni, che sono diverse tra gli Stati membri dell'UE, ed è disponibile in diverse formulazioni tra cui forme iniettabili (da somministrare in vena o nel muscolo), compresse e forme liquide da prendere per bocca, e in supposte. I medicinali a base di metoclopramide sono stati autorizzati con procedure nazionali in tutti gli Stati membri dell'UE e sono disponibili da molti anni con diverse denominazioni commerciali.

### **Ulteriori informazioni sulla procedura**

La rivalutazione dei medicinali contenenti metoclopramide è stata avviata nel dicembre 2011 su richiesta della Francia, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. Ciò seguiva un riesame da parte degli Stati membri dei medicinali a base di metoclopramide nei bambini, ai sensi dell'articolo 45 del Regolamento Pediatrico 1901/2006, durante il quale, nel 2010, è stato individuato il rischio di effetti indesiderati neurologici e sono state raccomandate una serie di misure di minimizzazione del rischio. Nel 2011, una revisione dell'uso pediatrico effettuata a livello nazionale dall'Agenzia regolatoria francese per i medicinali ha evidenziato che, nonostante varie misure di minimizzazione del rischio attuate nel corso degli anni, gli effetti indesiderati continuavano ad essere segnalati. L'agenzia dei medicinali francese ha pertanto chiesto al CHMP di valutare il profilo beneficio-rischio in tutte le popolazioni di pazienti, soprattutto nei bambini e negli anziani.

La raccomandazione del CHMP sarà inviata alla Commissione Europea, che emetterà una decisione legalmente vincolante in tutta l'UE.