



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 dicembre 2013
EMA/13239/2014 Corr. 1

L'Agenzia europea per i medicinali raccomanda modifiche all'uso di metoclopramide

Le modifiche sono finalizzate principalmente a ridurre il rischio di effetti indesiderati neurologici

Il 24 ottobre il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali ha confermato le modifiche raccomandate in precedenza all'uso dei medicinali contenenti metoclopramide nell'Unione europea (UE), inclusa la limitazione della dose e della durata di impiego di questi medicinali, per minimizzare i rischi noti di effetti indesiderati neurologici (cervello e nervi) potenzialmente gravi. Ciò ha fatto seguito a un riesame, su richiesta di un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, del parere originariamente formulato dal comitato in data 26 luglio 2013.

I medicinali contenenti metoclopramide sono stati autorizzati separatamente nei singoli Stati membri dell'UE, con diverse indicazioni approvate, quali nausea e vomito indotti da varie cause (ad es. dopo il trattamento con chemioterapia o radioterapia antitumorale, dopo intervento chirurgico o associati a emicrania) e disturbi della motilità gastrointestinale (condizioni cliniche in cui il normale passaggio degli alimenti nell'intestino è rallentato).

Il riesame iniziale della metoclopramide era stato eseguito su richiesta dell'agenzia di regolamentazione dei medicinali francese (ANSM), in seguito al persistere di timori per la sicurezza a causa degli effetti indesiderati e di timori riguardo all'efficacia. L'ANSM ha chiesto al CHMP di riesaminare i benefici e i rischi di questi medicinali in tutte le fasce d'età e di raccomandare indicazioni coerenti a livello dell'UE. Il riesame ha confermato i rischi ben noti di effetti neurologici, quali disturbi extrapiramidali a breve termine, un gruppo di disordini del movimento involontario che può comprendere spasmi muscolari (spesso con coinvolgimento della testa e del collo) e discinesia tardiva (movimenti incontrollabili, quali smorfie e contrazioni). Il rischio di effetti neurologici acuti (a breve termine) è più elevato nei bambini, anche se la discinesia tardiva viene segnalata con maggiore frequenza negli anziani, e il rischio è più alto a dosi elevate o con il trattamento a lungo termine. Le prove indicano che questi rischi superano i benefici della metoclopramide in condizioni cliniche che richiedono il trattamento a lungo termine. Vi sono stati inoltre casi molto rari di effetti gravi sul cuore o sulla circolazione, in particolare dopo la somministrazione per iniezione.

Durante il riesame, il comitato ha confermato la raccomandazione secondo cui la metoclopramide deve essere autorizzata solo per l'impiego a breve termine (fino a 5 giorni), non deve essere usata nei bambini di età inferiore a 1 anno e, nei bambini di oltre 1 anno di età, deve essere usata solo come



trattamento di seconda linea (dopo avere considerato o provato altri trattamenti), per la prevenzione della nausea e del vomito ritardati dopo chemioterapia e per il trattamento della nausea e vomito post-operatori. Negli adulti, il comitato ne ha raccomandato l'uso per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito come quelli associati a chemioterapia, radioterapia, intervento chirurgico e nella gestione dell'emicrania. Inoltre, le dosi massime raccomandate negli adulti e nei bambini devono essere limitate e le formulazioni a più alto dosaggio, incluse quelle liquide orali con una concentrazione superiore a 1 mg/ml, devono essere eliminate dal mercato. Tali formulazioni liquide orali sono state associate a sovradosaggio nei bambini.

Su richiesta di un produttore di soluzioni orali a più alto dosaggio, il comitato ha riconsiderato le prove a sostegno del parere secondo cui le soluzioni orali con una concentrazione superiore a 1 mg/ml non devono essere più disponibili e le argomentazioni e le proposte per minimizzare il rischio fornite dalla ditta, nello specifico una limitazione all'uso della soluzione a più alto dosaggio nei bambini. Tuttavia, il CHMP ha concluso che, nonostante i benefici delle formulazioni liquide, come un più facile adeguamento delle dosi nei pazienti con funzione renale o epatica ridotta, la soluzione da 1 mg/ml potrebbe essere utilizzata in circostanze in cui è appropriata la forma farmaceutica liquida; il comitato non era convinto che le limitazioni proposte fossero sufficienti a ridurre il rischio di errore e di sovradosaggio nei bambini. Anche se era stata indicata la difficoltà di somministrare con accuratezza dosi per adulti sotto forma di soluzione da 1 mg/ml, a causa dell'elevato numero di gocce richieste, non dovrebbero esserci problemi se si seguisse la raccomandazione del comitato di somministrare le formulazioni liquide mediante un dosatore, ad esempio una siringa per somministrazione orale graduata.

Raccomandazioni dettagliate per i pazienti e gli operatori sanitari sono riportate di seguito.

La raccomandazione del CHMP è stata poi inviata alla Commissione europea che, in data 20 dicembre 2013, l'ha approvata con una decisione definitiva, giuridicamente vincolante, valida in tutta l'Unione europea (UE).

Informazioni per i pazienti

- La metoclopramide è usata per la prevenzione o il trattamento della nausea e del vomito, inclusi la nausea e il vomito causati da medicinali o radioterapia antitumorali, intervento chirurgico o da un attacco di emicrania. Viene somministrata per iniezione, per bocca o in forma di supposta.
- È noto che la metoclopramide causa talvolta effetti indesiderati a breve termine sul sistema nervoso, che provocano movimenti involontari, come contrazioni e tic nervosi, e che questi sono più comuni nei bambini e nei giovani, e ad alte dosi. Altri effetti indesiderati sul sistema nervoso possono verificarsi quando la metoclopramide viene utilizzata per periodi prolungati e possono comparire con maggiore frequenza negli anziani.
- L'uso raccomandato nei bambini è quindi ora limitato alla prevenzione della nausea e del vomito che si verificano nei giorni dopo il trattamento con medicinali antitumorali, o per il trattamento della nausea e del vomito dopo intervento chirurgico, e solo quando altri trattamenti non sono efficaci o non possono essere usati.
- La metoclopramide non deve più essere usata nei bambini di età inferiore a 1 anno.
- Sia negli adulti che nei bambini, la metoclopramide deve essere usata solo per un massimo di 5 giorni.
- La dose massima raccomandata del medicinale è stata ridotta negli adulti a un totale di 30 mg al giorno, e alcuni medicinali ad alto dosaggio saranno eliminati dal mercato in quanto non più necessari.

- In altre condizioni cliniche di durata prolungata, i benefici di questo medicinale non superano i rischi di effetti indesiderati. Pertanto, non deve essere più utilizzato per il trattamento di condizioni cliniche quali indigestione, bruciori di stomaco e reflusso acido, o di disturbi cronici (a lungo termine) dovuti al rallentato svuotamento dello stomaco.
- Nei pazienti che assumono metoclopramide (soprattutto per disturbi a lungo termine), il trattamento sarà rivisto dal medico in occasione del successivo appuntamento programmato e, in alcuni casi, può essere raccomandato un trattamento diverso. Per qualsiasi domanda, i pazienti devono consultare il medico o il farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Al fine di minimizzare i rischi di reazioni avverse neurologiche e di altra natura, la metoclopramide è ora autorizzata solo per l'uso a breve termine (fino a 5 giorni). Non deve essere più impiegata in condizioni cliniche croniche quali gastroparesi, dispepsia e malattia da reflusso gastroesofageo, né come terapia di supporto in procedure chirurgiche e radiologiche.
- Negli adulti, la metoclopramide resta indicata per la prevenzione di nausea e vomito post-operatori (PONV), nausea e vomito indotti da radioterapia e nausea e vomito ritardati (ma non acuti) indotti da chemioterapia e per il trattamento sintomatico di nausea e vomito, inclusi quelli associati ad emicrania acuta (dove possono essere utilizzati anche per migliorare l'assorbimento degli analgesici orali).
- Nei bambini, la metoclopramide è autorizzata solo come opzione di seconda linea per la prevenzione della nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia e per il trattamento di PONV accertati. L'uso è controindicato nei bambini al di sotto di 1 anno di età.
- Per gli adulti e i bambini, la dose massima nelle 24 ore è 0,5 mg per kg di peso corporeo; negli adulti, la dose abituale per le formulazioni convenzionali (tutte le vie di somministrazione) è 10 mg fino a 3 volte al giorno. Nei bambini, la dose raccomandata è compresa tra 0,1 e 0,15 mg per kg di peso corporeo, ripetuta fino a tre volte al giorno. Nelle informazioni sul prodotto sarà inclusa una tabella posologica per l'uso nei bambini.
- Le formulazioni liquide orali, in particolare, sono state associate a sovradosaggio nei bambini. Le formulazioni liquide orali che contengono più di 1 mg/ml saranno ritirate dal mercato e le dosi orali delle restanti formulazioni devono essere somministrate con una siringa per somministrazione orale graduata, opportunamente concepita, per assicurare l'accuratezza.
- Saranno ritirate anche le formulazioni endovenose con concentrazioni superiori a 5 mg/ml e le supposte contenenti 20 mg.
- Le dosi endovenose devono essere somministrate sotto forma di bolo lento nell'arco di almeno 3 minuti, per ridurre il rischio di effetti avversi.
- Date le segnalazioni molto rare di reazioni cardiovascolari gravi associate alla metoclopramide, in particolare per via endovenosa, deve essere adottata particolare cautela nelle popolazioni che potrebbero essere a maggiore rischio, tra cui gli anziani, i pazienti con disturbi della conduzione cardiaca, squilibrio elettrolitico non corretto o bradicardia, e i pazienti che assumono altri farmaci che prolungano l'intervallo QT.
- Per i pazienti che stanno assumendo metoclopramide regolarmente, il trattamento deve essere rivisto in occasione di un appuntamento medico di routine (non urgente).

Le raccomandazioni dell'Agenzia si basano su un riesame del rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metoclopramide in tutte le indicazioni e le popolazioni, che ha incluso studi pubblicati e meta-analisi sull'efficacia della metoclopramide e analisi delle segnalazioni di reazioni avverse sospette.

- I dati sull'uso della metoclopramide nella nausea e nel vomito indotti da chemioterapia (CINV) acuti erano limitati e suggerivano un'inferiorità della metoclopramide rispetto agli antagonisti dei recettori 5-HT₃ e la necessità quindi di somministrare dosi elevate, associate a un rischio notevolmente maggiore di effetti avversi. Vi erano prove più coerenti di comparabilità con gli antagonisti dei recettori 5-HT₃ in caso di impiego per CINV ritardati. Alcune prove indicavano inoltre un'utilità nella nausea e vomito indotti da radioterapia, sebbene anche in questo caso sembrasse meno efficace degli antagonisti dei recettori 5-HT₃. Le prove riguardo alla metoclopramide per via endovenosa nella nausea e vomito post-operatori suggeriscono un'efficacia pari a quella di altri trattamenti autorizzati.
- Le prove hanno indicato inoltre un'efficacia nella nausea e nel vomito associati a emicrania acuta, anche se sembra che dosi superiori a 10 mg non comportino un aumento dell'efficacia. Gli effetti della metoclopramide sulla motilità intestinale possono essere di beneficio in caso di somministrazione orale con analgesici in questo contesto acuto.
- Non si è evidenziato un beneficio significativo nella gastroparesi, nella malattia da reflusso gastroesofageo e nella dispepsia, tutte condizioni croniche che richiedono un trattamento prolungato, che pone i pazienti a rischio di effetti indesiderati neurologici cronici. Mancavano inoltre prove a sostegno dell'utilità come terapia di supporto nelle procedure chirurgiche e radiologiche.
- I disturbi extrapiramidali hanno costituito quasi metà di tutti gli effetti avversi segnalati spontaneamente nella banca dati di un produttore (1 749 casi su 4 005, fino a dicembre 2011). È stato calcolato che il tasso di segnalazione per questi disturbi è 6 volte più elevato nei bambini rispetto agli adulti, anche se non è stato possibile tenere accuratamente conto dei modelli di utilizzo nelle diverse fasce di età. I disturbi extrapiramidali si verificavano con più probabilità dopo diverse dosi, anche se di solito nelle prime fasi del trattamento, ed erano meno probabili in caso di velocità di infusione ridotta quando la metoclopramide veniva somministrata per via endovenosa. I pazienti anziani sembravano più a rischio di discinesia tardiva potenzialmente irreversibile dopo il trattamento prolungato. Vi è stato inoltre un numero significativo di segnalazioni di sovradosaggio nei bambini, in particolare con formulazioni liquide orali.
- Le segnalazioni di reazioni cardiovascolari associate alla metoclopramide sembravano molto rare e per lo più associate alle formulazioni endovenose somministrate ai pazienti con rischi sottostanti di cardiopatia; comprendevano: ipotensione, shock, sincope, bradicardia o blocco atrioventricolare e arresto cardiaco.

Dato il rischio noto di effetti avversi neurologici e di altra natura, in particolare nei bambini e nei giovani, il comitato ha concluso che le indicazioni per la metoclopramide devono essere limitate all'uso a breve termine, a una dose massima di 0,5 mg per kg di peso corporeo al giorno e laddove vi siano prove sufficienti di efficacia. Le informazioni sul prodotto sono state opportunamente modificate e ai medici prescriventi sono state inviate ulteriori comunicazioni a livello nazionale.

Informazioni aggiuntive sul medicinale

La metoclopramide è un medicinale che ha effetto come antiemetico (un medicinale usato per il sollievo della nausea e del vomito), agendo sulla parte del cervello che attiva la sensazione di nausea.

Stimola inoltre il movimento dello stomaco e della parte superiore dell'intestino, accelerando il transito intestinale. È autorizzata per svariate indicazioni, diverse a seconda degli Stati membri dell'UE, ed è disponibile in differenti formulazioni, tra cui formulazioni iniettabili (da somministrare in una vena o in un muscolo), compresse e formulazioni liquide orali da assumere per bocca e supposte. I medicinali contenenti metoclopramide sono stati autorizzati mediante procedure nazionali in tutti gli Stati membri dell'UE e sono disponibili da molti anni con svariate denominazioni commerciali.

Informazioni aggiuntive sulla procedura

Il riesame dei medicinali contenenti metoclopramide è stato avviato nel dicembre 2011 su richiesta della Francia, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. Ciò ha fatto seguito a un riesame dei medicinali contenenti metoclopramide nei bambini da parte degli Stati membri dell'UE, ai sensi dell'articolo 45 del regolamento pediatrico 1901/2006 che, nel 2010, ha individuato il rischio di effetti indesiderati neurologici e ha raccomandato una serie di misure di minimizzazione del rischio. Nel 2011, un riesame eseguito nei bambini a livello nazionale dall'agenzia di regolamentazione dei medicinali francese ha evidenziato che, nonostante le varie misure di minimizzazione del rischio attuate nel corso degli anni, è continuata la segnalazione di effetti indesiderati. L'agenzia francese dei medicinali ha quindi chiesto al CHMP di eseguire una valutazione del rapporto rischi/benefici in tutte le popolazioni, in particolare nei bambini e negli anziani. In seguito a questa valutazione e all'emissione del parere originario del CHMP, una delle società produttrici di medicinali contenenti metoclopramide ha esercitato il proprio diritto legale a richiedere il riesame del parere, che è stato regolarmente effettuato.

In seguito al riesame, la raccomandazione finale del CHMP è stata inviata alla Commissione europea che, in data 20 dicembre 2013, l'ha adottata con una decisione giuridicamente vincolante in tutta l'UE.

[Per contattare i nostri addetti stampa](#)

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu