



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 ta' Diċembru 2013  
EMA/13239/2014 Corr. 1

## L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini tirrakkomanda bidliet fl-użu ta' metoclopramide

Il-bidliet għandhom l-għan prinċipalment li jnaqqsu r-riskju ta' effetti sekondarji newroloġiċi

Fl-24 ta' Ottubru l-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini kkonferma l-bidliet irrakkomandati qabel fl-użu tal-mediċini li fihom metoclopramide fl-Unjoni Ewropea (UE), fosthom il-limitazzjoni tad-doża u t-tul tal-użu ta' dawn il-mediċini sabiex jiġu minimizzati r-riskji magħrufa ta' effetti sekondarji newroloġiċi (moħħ u nervituri) potenzjalment serji. Dan segwa rieżami, fuq talba ta' detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, tal-opinjoni oriġinarjament mogħtija mill-Kumitat fis-26 ta' Lulju 2013.

Il-mediċini li fihom metoclopramide kienu awtorizzati separatament fi Stati Membri individwali tal-UE, b'indikazzjonijiet illiċenzjati li jvarjaw bħal dardir u rimettar minħabba diversi kawżi (pereżempju wara kimoterapija jew radjoterapija kontra l-kanċer, wara operazzjoni, jew b'rabta mal-emigranja) u disturbi fil-motilità gastrointestinali (kundizzjonijiet li fihom il-passaġġ normali tal-ikel minn ġol-imsaren jiġi ttardjat).

Ir-reviżjoni oriġinali ta' metoclopramide saret fuq talba tal-aġenzija regolatorja Franċiża dwar il-mediċini (ANSM), wara tħassib kontinwu relatat mas-sigurtà dwar l-effetti sekondarji u tħassib dwar l-effikaċja. L-ANSM talbet lis-CHMP sabiex jirrevedi l-benefiċċji u r-riskji ta' dawn il-mediċini fil-gruppi kollha tal-etajiet u jirrakkomanda indikazzjonijiet konsistenti madwar l-UE. Ir-reviżjoni kkonfermat ir-riskji magħrufin sewwa ta' effetti newroloġiċi bħad-disturbi ekstrapiramidali għal żmien qasir, grupp ta' disturbi ta' moviment involontarju li jistgħu jinkludu spażmi fil-muskoli (li ħafna drabi jinvolvu r-ras u l-għonq) u diskinesija tardiva (movimenti inkontrollabbli bħal tkerrih u tkagħwiġ). Ir-riskju ta' effetti newroloġiċi akuti (għal żmien qasir) huwa akbar fit-tfal, għalkemm id-diskinesija tardiva hija rrapportata aktar ta' spiss fl-anzjani, u r-riskju jiżdied b'dożi għoljin u b'kura fit-tul. L-evidenza indikat li dawn ir-riskji jegħlbu l-benefiċċji ta' metoclopramide f'kundizzjonijiet li jeħtieġu kura fit-tul. Kien hemm ukoll każijiet rari ħafna ta' effetti serji fuq il-qalb jew iċ-ċirkolazzjoni, b'mod partikolari wara injezzjoni.

Matul ir-rieżami l-Kumitat ikkonferma r-rakkomandazzjoni tiegħu li metoclopramide għandu jiġi awtorizzat biss għall-użu għal perjodu qasir (sa 5 ijiem), li m'għandux jintuża fit-tfal ta' anqas minn sena u li fit-tfal ta' l fuq minn sena għandu jintuża biss bħala kura tat-tieni għażla (wara li jkun għew ikkunsidrati jew ippruvati kuri oħra) għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar ittardjat wara kimoterapija



u għall-kura ta' dardir u rimettar wara operazzjoni. Fl-adulti, il-Kumitat irrakkomanda l-użu għall-prevenzjoni u l-kura ta' dardir u rimettar bħal dak assoċjat ma' kimoterapija, radjoterapija, kirurgija u fil-ġestjoni tal-emigranja. Barra minn hekk, id-dożi massimi rakkomandati fl-adulti u t-tfal għandhom jiġu limitati, u l-formulazzjonijiet aktar b'saħħithom, inklużi l-likwidi orali f'qawwiet oġġla minn 1 mg/ml, jitneħħew mis-suq. Dawn il-likwidi orali kienu assoċjati ma' doża eċċessiva fit-tfal.

Fuq talba ta' manifattur ta' soluzzjonijiet orali aktar b'saħħithom, il-Kumitat reġa' kkunsidra l-evidenza wara l-opinjoni tiegħu li s-soluzzjonijiet orali ta' aktar minn 1 mg/ml ma għandhomx ikunu aktar disponibbli, u l-argumenti u l-proposti għall-minimizzazzjoni tar-riskju li kienu pprovduti mill-kumpanija, speċifikament ir-restrizzjoni fuq l-użu tas-soluzzjoni ta' qawwa oġġla fit-tfal. Madankollu, is-CHMP ikkonkluda li għalkemm il-forom likwidi tad-doża kellhom xi benefiċċji, bħal aġġustament aktar faċli tad-dożi f'pazjenti li jkollhom funzjoni mnaqqsa tal-kliewi jew tal-fwied, is-soluzzjoni ta' 1 mg/ml setgħet tintuża f'sitwazzjonijiet fejn kienet xierqa forma likwida tad-dożaġġ, u l-Kumitat ma kienx konvint li r-restrizzjonijiet proposti kienu se jkun suffiċjenti sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' żball u doża eċċessiva fit-tfal. Għalkemm ġie ssuġġerit li d-dożi tal-adulti jkun diffiċli li jingħataw b'mod preċiż bħala 1 mg/ml ta' soluzzjoni minħabba n-numru kbir ta' taqtiriet meħtieġa, ma għandu jkun hemm l-ebda problema jekk jiġu segwiti r-rakkomandazzjonijiet tal-Kumitat li l-forom likwidi tad-doża jingħataw bi strument tal-kejl bħal siringa orali gradwata.

Rakkomandazzjonijiet dettaljati għall-pazjenti u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma disponibbli hawn taħt.

Ir-rakkomandazzjoni tas-CHMP imbagħad intbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea, li adottatha b'deċiżjoni finali vinkolanti, valida fl-Unjoni Ewropea (UE) kollha, fl-20 ta' Diċembru 2013.

### **Informazzjoni għall-pazjenti**

- Metoclopramide jintuża għall-prevenzjoni jew il-kura ta' dardir u rimettar (tħossok jew tkun ma tiflaħx), inkluż dardir u rimettar li jista' jirriżulta minn mediċini kontra l-kanċer jew kura bir-radjazzjoni, operazzjoni, jew attakk tal-emigranja. Huwa jingħata b'injezzjoni, mill-ħalq, jew bħala suppożitorji.
- Metoclopramide huwa magħruf li xi kultant jikkawża effetti sekondarji għal żmien qasir fuq is-sistema nervuża li jwasslu għal movimenti involontarji bħal tkagħwiġ u tikks nervużi u dawn huma aktar komuni fit-tfal u ż-żgħażaġh, u b'dożi għoljin. Effetti sekondarji oħra fuq is-sistema nervuża jistgħu jseħħu meta metoclopramide jintuża għal perjodi fit-tul u jistgħu jseħħu aktar ta' spiss fl-anzjani.
- L-użu rakkomandat fit-tfal għalhekk issa huwa limitat għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar li jseħħ fil-jiem ta' wara l-kura b'mediċini kontra l-kanċer, jew għall-kura ta' dardir u rimettar wara operazzjoni, u dan biss meta ma jaħdmux jew ma jkunux jistgħu jintużaw trattamenti oħra.
- Metoclopramide m'għandux jintuża aktar fit-tfal ta' anqas minn sena.
- Kemm fl-adulti kif ukoll fit-tfal, metoclopramide għandu jintuża biss għal mhux aktar minn 5 ijiem.
- Id-doża massima rakkomandata tal-mediċina ġiet imnaqqsa fl-adulti għal total ta' 30 mg fil-ġurnata, u xi prodotti ta' doża għolja se jitneħħew mis-suq billi mhux se jkun aktar meħtieġa.
- F'kundizzjonijiet oħra li jdumu aktar fit-tul, il-benefiċċji ta' din il-mediċina ma jegħlbux ir-riskji ta' effetti sekondarji. Għalhekk, m'għandux jintuża aktar għall-kura ta' kundizzjonijiet bħall-indiġestjoni, il-ħruq ta' stonku u r-rifluss tal-aċidu, jew disturbi kroniċi (fit-tul) minħabba t-tbattil bil-mod tal-istonku.

- Jekk qed tieġu metoclopramide (speċjalment għal kundizzjonijiet fit-tul), inti se jkollok il-kura tiegħek riveduta mit-tabib tiegħek fl-appuntament skedat li jkun imissek, u f'xi każijiet inti tista' tiġi rakkomandat kura differenti. Il-pazjenti li jkollhom xi mistoqsija għandhom jiddiskutuha mat-tabib jew mal-ispizjar tagħhom.

### **Informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa**

- Sabiex jiġu minimizzati r-riskji ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi u oħrajn, metoclopramide issa huwa liċenzjat biss għall-użu għal żmien qasir (sa 5 ijiem). M'għandux jintuża aktar f'kundizzjonijiet kroniċi bħall-gastroparesi, id-dispepsja u l-mard ta' refluss gastro-esofagali, u lanqas bħala zieda fi proċeduri kirurġiċi u radjoloġiċi.
- Fl-adulti, metoclopramide jibqa' indikat għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar wara operazzjoni (PONV), dardir u rimettar ikkawżat mir-radjoterapija u dardir u rimettar ittardjat (iżda mhux akut) ikkawżat mill-kimoterapija, u għall-kura sintomatika ta' dardir u rimettar inkluż dak assoċjat ma' emigranja akuta (fejn jista' jintuża wkoll sabiex itejjeb l-assorbiment tal-analġesiċi orali).
- Fit-tfal, metoclopramide huwa liċenzjat biss bħala opzjoni tat-tieni preferenza għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar ittardjat ikkawżat mill-kimoterapija u għall-kura ta' PONV stabbilit. L-użu huwa kontra-indikat fit-tfal ta' anqas minn sena.
- Għall-adulti u t-tfal, id-doża massima f'24 siegħa hija ta' 0.5 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem; fl-adulti, id-doża normali tal-formulazzjonijiet konvenzjonali (ir-rotot kollha) hija 10 mg sa 3 darbiet kuljum. Fit-tfal, id-doża rakkomandata hija ta' 0.1 sa 0.15 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem, ripetuta sa tliet darbiet kuljum. Tabella tad-dożaġġ għall-użu fit-tfal se tiġi inkluża fl-informazzjoni dwar il-prodott.
- Il-formulazzjonijiet likwidi orali ġew assoċjati b'mod partikolari ma' doża eċċessiva fit-tfal. Il-likwidi orali li fihom aktar minn 1 mg/ml se jiġu rtirati mis-suq, u d-doži orali tal-formulazzjonijiet li jifdal għandhom jingħataw billi tintuża siringa gradwata ddisinjata b'mod xieraq sabiex tkun assicurata l-precizjoni.
- Il-formulazzjonijiet għal ġol-vini b'koncentrazzjonijiet ogħla minn 5 mg/ml u s-suppożitorji li fihom 20 mg ukoll se jiġu rtirati.
- Id-doži għal ġol-vini għandhom jingħataw bħala bolus bil-mod fuq perjodu ta' mill-anqas 3 minuti sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti avversi.
- Minhabba r-rapporti rari ħafna ta' reazzjonijiet kardjovaskulari serji assoċjati ma' metoclopramide, b'mod partikolari permezz ta' għoti fil-vini, għandha ssir attenzjoni speċjali fil-popolazzjonijiet li huma probabbli li jkunu f'riskju akbar, fosthom l-anzjani, pazjenti b'disturbi fil-konduzzjoni tal-qalb, żbilanċ mhux korrett tal-elettroliti jew bradikardija, u dawk li jkunu qegħdin jieħdu mediċini oħra li huma magħrufin li jtawlu l-intervall QT.
- Il-pazjenti li fil-prezent qegħdin jieħdu metoclopramide regolari għandhom ikollhom il-kura tagħhom riveduta f'appuntament mediku ta' rutina (mhux urġenti).

Ir-rakkomandazzjonijiet tal-Aġenzija huma bbażati fuq revizjoni tal-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom metoclopramide fl-indikazzjonijiet u l-popolazzjonijiet kollha. Din kienet tinkludi studji ppubblikati u meta-analizzjiet dwar l-effikaċja ta' metoclopramide u analizijiet tar-rapporti ta' reazzjonijiet avversi suspettati.

- Id-dejta dwar l-użu ta' metoclopramide fid-dardir u r-rimettar akut ikkawżat mill-kimoterapija (CINV) kienet limitata u kienet tissuġġerixxi li metoclopramide kien inferjuri għall-antagonisti ta' 5-HT<sub>3</sub> u kien jeħtieġ doži għoljin li huma assoċjati ma' riskju miżjud ħafna ta' effetti sekondarji. Kien

hemm evidenza aktar konsistenti ta' komparabbiltà mal-antagonisti ta' 5-HT<sub>3</sub> meta jintuża għal CINV ittardjat. Kien hemm ukoll xi evidenza li tissuġġerixxi rwol fid-dardir u r-rimettar ikkawżat mir-radjoterapija, għalkemm għal darba oħra deher li kien anqas effettiv mill-antagonisti ta' 5-HT<sub>3</sub>. L-evidenza għal metoclopramide fil-vini fid-dardir u r-rimettar wara operazzjoni tissuġġerixxi li huwa effettiv daqs trattamenti oħra liċenzjati.

- L-evidenza indikat ukoll l-effikaċja fid-dardir u r-rimettar assoċjati ma' emigranġa akuta, iżda donnha kienet tindika li dożi ogħla minn 10 mg ma jwasslux għal żieda fl-effikaċja. L-effetti ta' metoclopramide fuq il-motilità tal-imsaren jistgħu jkunu ta' benefiċċju meta jingħata b'mod orali ma' analġesiċi f'dan l-ambitu akut.
- Ma kien hemm ebda evidenza ta' benefiċċju konsistenti fil-gastroparesi, il-mard ta' rfluss gastro-esofagali u d-dispepsja, li kollha huma kundizzjonijiet kroniċi li jeħtieġu kura fit-tul li tpoġġi lill-pazjenti f'riskju ta' effetti sekondarji newroloġiċi kroniċi. Kienet nieqsa wkoll l-evidenza li tappoġġa r-rwol bħala żjieda fi proċeduri kirurġiċi u radjoloġiċi.
- Id-disturbi ekstrapiramidali kienu jikkostitwixxu kważi nofs l-effetti avversi kollha rrappurtati b'mod spontanju f'database ta' manifattur (1749 każ minn 4005, sa Diċembru 2011). Ir-rata tar-rapportar għal dawn id-disturbi kienet irrappurtata li hija 6 darbiet ogħla fit-tfal milli fl-adulti, għalkemm ma kienx possibbli rendikont preċiż għall-mudelli tal-użu fi gruppi ta' etajiet differenti. Id-disturbi ekstrapiramidali kienu aktar probabbli li jseħħu wara diversi dożi, għalkemm ġeneralment kmieni fil-kura, u kienu anqas probabbli b'rati ta' infużjoni aktar bil-mod meta metoclopramide ngħata fil-vini. Il-pazjenti anzjani deheru li huma aktar f'riskju ta' diskinesija tardiva potenzjalment irriversibbli wara kura aktar fit-tul. Kien hemm ukoll numru sinifikanti ta' rapporti ta' doża eċċessiva fit-tfal, b'mod partikolari bil-formulazzjonijiet likwidi orali.
- Ir-rapporti ta' reazzjonijiet kardjovaskulari assoċjati ma' metoclopramide deheru li kienu rari ħafna, u assoċjati prinċipalment ma' formulazzjonijiet għal ġol-vina mogħtija lil pazjenti b'riskji eżistenti għall-mard tal-qalb; dawn kienu jinkludu pressjoni baxxa, xokk, sinkope, bradikardija jew imblokk atrijoventrikulari, u arrest kardijaku.

Minħabba r-riskju magħruf ta' effetti avversi newroloġiċi u oħrajn, b'mod partikolari fit-tfal u ż-żgħażaġh, il-Kumitat ikkonkluda li l-indikazzjonijiet għal metoclopramide għandhom ikunu limitati għal dawk li jinvolvu użu għal żmien qasir, f'doża massima ta' 0.5 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem kull ġurnata, u fejn ikun hemm evidenza suffiċjenti tal-effikaċja. L-informazzjoni dwar il-prodott ġiet emendata kif meħtieġ, u ntbagħtet aktar informazzjoni lill-preskritturi fuq livell nazzjonali.

---

## Aktar dwar il-medicina

Metoclopramide huwa medicina li taġixxi bħala antiemetiku (medicina użata biex ittaffi d-dardir u r-rimettar) billi taħdem fuq il-parti tal-moħħ li tipproduċi s-sensazzjoni ta' dardir. Huwa jstimula wkoll il-moviment tal-istonku u l-parti ta' fuq tal-musrana, u b'hekk iħaffef il-passaġġ minn ġol-imsaren. Huwa awtorizzat għal varjetà ta' indikazzjonijiet, li jvarjaw bejn l-Istati Membri tal-UE u huwa disponibbli f'formulazzjonijiet differenti fosthom bħala injezzjoni (li għandha tingħata ġo vina jew f'muskolu), bħala pilloli u likwidi orali li għandhom jittieħdu mill-ħalq u bħala suppożitorji. Il-medicini li fihom metoclopramide ġew awtorizzati permezz ta' proċeduri nazzjonali fl-Istati Membri kollha tal-UE u ilhom disponibbli għal bosta snin taħt ismijiet kummerċjali differenti.

## **Aktar dwar il-proċedura**

Ir-reviżjoni tal-mediċini li fihom metoclopramide nbdiet f'Diċembru 2011 fuq talba ta' Franza, skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE. Din segwiet revizjoni mill-Istati Membri tal-UE, tal-mediċini li fihom metoclopramide, fit-tfal, skont l-Artikolu 45 tar-Regolament Pedjatriku 1901/2006, li fl-2010 identifikat ir-riskju ta' effetti sekondarji newroloġiċi u rrakkomandat numru ta' miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju. Fl-2011, revizjoni mwettqa fit-tfal fuq livell nazżjonali mill-aġenzija regolatorja Franċiża dwar il-mediċini ssottolinjat li minkejja diversi miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju li ġew implimentati matul is-snin, komplew jiġu rrappurtati effetti sekondarji. L-aġenzija Franċiża dwar il-mediċini għalhekk talbet lis-CHMP sabiex iwettaq valutazzjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju fil-popolazzjonijiet kollha, speċjalment fit-tfal u l-anzjani. Wara din il-valutazzjoni u l-ħruġ tal-opinjoni oriġinali tas-CHMP, waħda mill-kumpaniji li jipproduċu mediċini li fihom metoclopramide eżerċitat id-dritt legali tagħha li titlob rieżami tal-opinjoni, li sar kif mitlub.

Wara r-rieżami, ir-rakkomandazzjoni finali tas-CHMP imbagħad intbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea, li adottatha b'deċiżjoni vinkolanti fl-UE kollha fl-20 ta' Diċembru 2013.

### **Ikkuntattja lill-uffiċjali tagħna għall-istampa**

---

Monika Benstetter jew Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

Posta elettronika: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)