

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a revogação / alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo apenas metoclopramida (ver Anexo I)

Antecedentes

A metoclopramida é uma benzamida substituída utilizada pelas suas propriedades pró-cinéticas e antieméticas. Tem atividade parassimpaticomimética, além de ser um antagonista dos recetores da dopamina (D2) com efeito direto na zona de ativação dos quimiorrecetores. Tem igualmente propriedades de antagonista dos recetores de serotonina (5-HT3).

A metoclopramida está autorizada na União Europeia desde 1960, existindo atualmente Autorizações de Introdução no Mercado em todos os Estados-Membros, bem como na Noruega e na Islândia. Existe numa variedade de formas farmacêuticas (por exemplo, comprimido, comprimido de libertação prolongada, solução oral, supositório, solução injetável). As associações medicamentosas também estão aprovadas, mas este procedimento incidiu sobre a avaliação dos medicamentos monocomponentes.

As indicações autorizadas para os medicamentos em questão são diferentes, mas, de um modo geral, podem ser agrupadas da seguinte forma:

- Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia (NVIQ ou NVIR),
- Náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO),
- Náuseas e vômitos associados a enxaqueca
- Náuseas e vômitos de outras origens
- Distúrbios da motilidade intestinal, incluindo gastroparesia,
- Doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) e dispepsia,
- Adjuvante em procedimentos cirúrgicos e radiológicos

Cada medicamento individual está autorizado para uma ou mais destas indicações e, nalguns casos, a indicação é específica para adultos e/ou crianças. Não há uma clara correlação entre as formulações e as indicações.

A metoclopramida atravessa a barreira hematoencefálica e está associada a afeções extrapiramidais e a outros acontecimentos adversos neurológicos graves, que se revestem de especial preocupação nas crianças.

Além do risco neurológico, há também o risco de ocorrência de acontecimentos adversos cardiovasculares, incluindo reações raras, mas potencialmente graves, como bradicardia, bloqueio atrioventricular, paragem cardíaca, maioritariamente comunicadas com as formulações para utilização por via intravenosa.

Em 2010, realizou-se um procedimento de partilha de trabalho pediátrico nos termos do artigo 45.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006¹ para avaliar informações de estudos pediátricos com

¹ *Rapporteur's public paediatric assessment report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No. 1901/2006, as amended, on Primperan (and others) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001)*, (2010). Obtido em http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf

metoclopramida, com a recomendação de que os Estados-Membros devem introduzir as seguintes alterações na Informação do Medicamento:

- Contraindicação em recém-nascidos,
- Apenas as formulações intravenosas permanecem aprovadas para utilização em doentes pediátricos >1 ano de idade e apenas para a indicação "tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios",
- Inclusão de advertências e precauções específicas, sobretudo relativamente aos acontecimentos adversos extrapiramidais.

Terminado o procedimento nos termos do artigo 45.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006, o Comité de Autorizações de Introdução no Mercado da autoridade competente francesa levou a cabo uma avaliação nacional da relação risco-benefício da metoclopramida nas crianças e decidiu, em outubro de 2011, alargar a contra-indicação a todas as crianças com menos de 18 anos para todas as formulações. Esta decisão baseou-se na insuficiência de evidências de eficácia nas crianças nas indicações em questão, bem como na questão de segurança dos sintomas neurológicos.

Com base no risco de acontecimentos adversos neurológicos e cardiovasculares, bem como nas limitadas evidências de eficácia para todas as indicações aprovadas, a autoridade competente francesa desencadeou um processo de arbitragem nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao CHMP a revisão da relação risco-benefício de medicamentos contendo metoclopramida em todas as populações, sobretudo nas crianças e nos idosos. A autoridade competente francesa considerou ser particularmente importante que as indicações terapêuticas e as informações de segurança se tornem consistentes em todos os Estados-Membros.

Dados de eficácia

Há muito poucos dados de alta qualidade que suportem a eficácia da metoclopramida na maioria das indicações aprovadas na União Europeia. Muitos dos dados disponíveis derivam de ensaios destinados a investigar agentes mais recentes, como os antagonistas dos recetores 5-HT₃ e, por conseguinte, nem sempre permitem uma conclusão definitiva sobre o efeito da metoclopramida devido à inexistência de uma comparação com o placebo. As doses, vias de administração e durações de tratamento da metoclopramida utilizada nestes estudos nem sempre são consistentes, sendo que apenas se identificou um estudo específico de determinação da dose (na indicação de NVPO).

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

A falta de dados de ensaios controlados por placebo impede a avaliação da eficácia absoluta da metoclopramida nestas indicações. Como tal, com base nos dados avaliados, a eficácia relativa tem de ser avaliada em comparação com os antagonistas dos recetores 5-HT₃.

NVIQ agudos

Com base nos dados da meta-análise de Jantunen e dos estudos clínicos aleatorizados avaliados, a metoclopramida administrada por via intravenosa ou oral é consistentemente inferior aos antagonistas dos recetores 5-HT₃ na prevenção de NVIQ agudos na quimioterapia alta ou moderadamente emetogénica.

Com base nos dados apresentados, quando administrada para a quimioterapia altamente emética, a metoclopramida parece ser eficaz pela via intravenosa com doses entre os 6 e 10 mg/kg/dia. Quando administrada para a quimioterapia moderadamente emética, as doses de 30 a 60 mg parecem ser eficazes.

De salientar que a análise feita por Jantunen *et al.* descreve as baixas doses de metoclopramida utilizadas (20-80 mg) como “inadequadas” e conclui que poderão não ser um elemento de comparação apropriado para os antagonistas dos recetores 5-HT₃.

NVIQ tardios

Os dados apresentados em relação à prevenção de NVIQ tardios referem-se predominantemente aos doentes que receberam quimioterapia moderadamente emetogénica, utilizando metoclopramida oral em doses de 10-20 mg três ou quatro vezes ao dia. Este conjunto de dados é mais consistente e indica, para estas doses de metoclopramida administrada oralmente, uma eficácia semelhante à eficácia dos antagonistas dos recetores 5-HT₃.

Náuseas e vômitos induzidos por radioterapia

Os dados sobre a utilização de metoclopramida na prevenção de NVIR são limitados. Contudo, não se conhecem diferenças exclusivas no mecanismo de NVIR quando comparado com as NVIQ e, por conseguinte, poderia ser apropriado extrapolar os dados das NVIQ para as NVIR.

Apesar de, nalguns casos, estar aprovado um regime posológico elevado (2-10 mg/kg/dia) para a prevenção de NVIR agudos, há estudos que foram realizados com 10 mg três vezes ao dia e a eficácia desta posologia não é questionada.

Náuseas e vômitos pós-operatórios

Os dados apresentados para suportar o efeito da metoclopramida nas náuseas e vômitos pós-operatórios indicam que ela tem uma eficácia semelhante a outras substâncias ativas autorizadas para esta indicação. A quase totalidade dos dados diz respeito à administração intravenosa da metoclopramida e, na maioria dos estudos avaliados, utilizou-se uma dose de 10 mg.

Náuseas e vômitos associados a enxaqueca

Os dados apresentados são indicativos da eficácia da metoclopramida nas náuseas e vômitos agudos induzidos por enxaqueca, com base nas suas propriedades antieméticas. Além disso, devido às suas propriedades pró-cinéticas, a metoclopramida também poderá desempenhar um papel quando administrada oralmente em combinação com analgésicos. Os dados sobre a dosagem parecem indicar que doses individuais de metoclopramida superiores a 10 mg não resultam numa maior eficácia.

Náuseas e vômitos de outras origens

Os dados apresentados são limitados e foram gerados em diferentes contextos nos quais possam ocorrer náuseas e vômitos. Embora seja difícil concluir sobre a eficácia absoluta da metoclopramida nestes contextos individuais, quando avaliados em conjunto, os dados são indicativos de um efeito em caso de náuseas e vômitos de diferentes etiologias.

Distúrbios da motilidade intestinal

A análise de Lee *et al.* proporciona uma visão geral das evidências de eficácia na gastroparesia diabética. Embora se tivesse constatado que a metoclopramida melhora o esvaziamento gástrico e alivia os sintomas na gastroparesia diabética e idiopática no tratamento de curto prazo, quando comparada com o placebo, não se observou qualquer benefício consistente a longo prazo. A gastroparesia é muitas vezes uma doença crónica, que exige um tratamento de longo prazo e, por conseguinte, não se pode considerar que os dados existentes suportem a utilização nesta indicação.

Doença de refluxo gastroesofágico e dispepsia

Com base nos dados apresentados, as evidências da eficácia da metoclopramida no tratamento da doença de refluxo gastroesofágico ou dispepsia são poucas e os dados existentes não são consistentes em termos do efeito.

Além disso, os estudos existentes incluíam um número muito pequeno de doentes e incidiam numa curta duração de tratamento. Saliante-se também que há outros agentes bem estabelecidos para esta indicação, incluindo inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos recetores H₂, relativamente aos quais se tem demonstrado claramente uma relação risco-benefício positiva para uma utilização aguda e crónica. Tanto a doença de refluxo gastroesofágico como a dispepsia podem ser doenças crónicas e, por conseguinte, os dados existentes não podem ser considerados suficientes para suportar a utilização nestas indicações.

Adjuvante em procedimentos cirúrgicos e radiológicos

Há muito poucos dados que suportem a eficácia da metoclopramida nesta indicação e os dados existentes não são consistentes. Os estudos avaliados parecem indicar que a metoclopramida reduz o tempo do trânsito gástrico, mas isso não afetou o tempo necessário à realização do exame. Em função destes dados limitados e inconsistentes, não é possível concluir de forma positiva sobre a eficácia da metoclopramida nesta indicação.

População pediátrica

A maioria dos dados de eficácia apresentados no decorrer do presente procedimento já tinha sido avaliada durante o procedimento de partilha de trabalho pediátrico anterior, nos termos do artigo 45.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006, e os novos dados não acrescentaram novos elementos relevantes à avaliação anterior.

Há evidências suficientes da eficácia da metoclopramida no tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios na população pediátrica. Para esta indicação, apenas a formulação intravenosa tem relevância, em consonância com o resultado do procedimento nos termos do artigo 45.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006.

Relativamente à indicação de NVIQ tardios, o Comité concordou com a avaliação anterior de que os dados são limitados e mostram que a metoclopramida é inferior aos antagonistas dos recetores 5-HT₃. Porém, também tomou em consideração as recomendações do Formulário Nacional Britânico para crianças (BNFc), o qual tem sido validado com evidências emergentes, orientações de melhores práticas e conselhos de uma rede de especialistas clínicos. De acordo com o BNFc, nos doentes com baixo risco de emese, o pré-tratamento com metoclopramida continuado até 24 horas após a quimioterapia é muitas vezes eficaz. Para esta indicação, a profilaxia é normalmente iniciada com um antagonista dos recetores 5-HT₃ antes da quimioterapia, seguida de metoclopramida (normalmente oral) receitada para outras 24-48 horas. Esta alternativa terapêutica pode ter relevância especial devido à associação entre a utilização prolongada de antagonistas dos recetores 5-HT₃ e os efeitos adversos da obstipação e cefaleia, que poderão ser graves e mal tolerados. Dadas as limitadas alternativas terapêuticas para a população pediátrica neste contexto, poderá ser aceitável manter a indicação de NVIQ tardios como opção de segunda linha, apesar da falta de dados de eficácia sólidos. Para esta indicação particular na população pediátrica, as formas farmacêuticas parentérica e oral poderão ambas ser apropriadas.

Insuficiência renal e hepática

A insuficiência renal estabelecida é definida como ClCr \leq 15 ml/min e, por conseguinte, este limite deve ser incluído em qualquer recomendação de dosagem. Nesta população, e com base nos estudos apresentados, a depuração da metoclopramida tem-se demonstrado significativamente afetada. Como

tal, seria necessária uma redução da dose de 75 %. Contudo, nos doentes com insuficiência moderada a grave (ClCr 15-60 ml/min), uma redução de 50 % continua a ser apropriada.

As evidências disponíveis de estudos de dose única de pequenas dimensões sugerem que a depuração da metoclopramida é substancialmente reduzida em doentes com cirrose hepática. Não parece haver dados farmacocinéticos sobre doses múltiplas nem há dados comparativos para diferentes níveis de insuficiência hepática. Na ausência desses dados, não é possível emitir uma recomendação específica para níveis mais baixos de insuficiência hepática. Para a insuficiência hepática grave, a recomendação existente de redução de 50% da dose é apropriada.

Dados de segurança

Há muito que a metoclopramida está associada ao risco de reações adversas neurológicas graves, tais como sintomas extrapiramidais agudos e discinesia tardia irreversível. Com base nos dados avaliados, o risco de distonia aguda parece aumentar quando se utilizam doses elevadas, sendo mais alto nas crianças do que nos adultos. Os idosos aparentam estar em risco de desenvolver discinesia tardia após um tratamento de longo prazo, o que, nalguns casos, poderá ser irreversível. A lenta administração de doses intravenosas como um bólus lento durante pelo menos 3 minutos diminui o risco de todas as reações distónicas.

Nas crianças, há também um número significativo de casos relatados de sobredosagem. Saliente-se que a maioria dos casos envolve a utilização de formulações líquidas orais de elevada concentração, que estão atualmente aprovadas numa série de diferentes formulações (gotas orais, solução oral, xarope) com concentrações muito diferentes e uma série de dispositivos de administração. Isto levanta a questão da exatidão e reprodutibilidade da dose, sobretudo em formulações de elevada concentração, e poderá explicar, pelo menos parcialmente, o motivo por trás das notificações de sobredosagem accidental na população pediátrica. É possível que haja uma utilização indevida não intencionada das formulações líquidas orais de elevada concentração, dando origem à administração inadvertida de doses mais altas do que o pretendido. Porém, se forem aplicadas medidas de minimização dos riscos para permitir uma dosagem exata e abordar o risco de sobredosagem, as formulações líquidas orais continuam a ser uma alternativa importante e adequada para a população pediátrica.

Apesar de haver notificações de reações cardiovasculares graves com a metoclopramida (maioritariamente associadas à administração intravenosa), não têm sido identificados novos sinais significativos. O Comité considerou a proposta de um dos titulares de AIM de restringir explicitamente a administração intravenosa aos locais onde exista equipamento de reanimação, mas observou que a maior parte dos locais onde se realiza a administração de fármacos intravenosos já terá esse equipamento disponível.

Os estudos epidemiológicos publicados, realizados em diferentes países, sobre a segurança da utilização da metoclopramida durante a gravidez mostraram consistentemente a ausência de associação entre a exposição durante a gravidez e o risco de grandes malformações congénitas. Por conseguinte, a metoclopramida pode ser utilizada durante a gravidez, se houver uma justificação clínica. Porém, foram identificados alguns casos de reações extrapiramidais em recém-nascidos expostos à metoclopramida antes do parto. Por conseguinte, o risco para os recém-nascidos não pode ser excluído e a metoclopramida deve ser evitada no fim da gravidez.

A metoclopramida é excretada no leite materno e, apesar de os dados disponíveis não suscitarem preocupações, não se pode excluir a possibilidade de ocorrer efeitos no lactente amamentado. Por conseguinte, seria apropriado não utilizar a metoclopramida durante a amamentação.

As evidências disponíveis em relação aos polimorfismos do gene CYP2D6, quando avaliadas juntamente com os dados sobre as interações com os inibidores do CYP2D6, sugerem que, embora o

metabolismo do CYP2D6 não seja a principal via metabólica para a metoclopramida, a inibição dessa via devido a polimorfismos ou interações farmacocinéticas com outros fármacos pode ser clinicamente significativa. Embora não haja certezas quanto à importância clínica, os doentes devem ser monitorizados quanto a reações adversas.

Medidas de minimização dos riscos

O CHMP, tendo considerado os dados apresentados, considera que, além de alterações na Informação do Medicamento, que incluem a utilização da dose eficaz mínima e a limitação da duração do tratamento, as seguintes medidas de minimização dos riscos são necessárias para a utilização segura e eficaz do medicamento:

- Limitar a máxima concentração/dosagem em certas formulações para assegurar que os doentes não sejam inadvertidamente expostos a doses mais altas do que a dose única recomendada para o medicamento,
- As formulações líquidas orais destinadas a crianças têm de ser fornecidas com um dispositivo de medição apropriado (por exemplo, seringa oral graduada) para garantir uma medição exata da dose e evitar a sobredosagem acidental.

Conclusão geral

Os dados sobre a eficácia da metoclopramida nas diferentes indicações terapêuticas autorizadas na União Europeia são limitados; porém, quando avaliados em conjunto, são indicativos da eficácia do medicamento no tratamento de náuseas e vômitos de diferentes origens. Para a maioria das indicações, há dados clínicos que avaliam a eficácia da posologia de 10 mg três vezes ao dia. Apesar de alguns casos poder haver doses mais altas autorizadas, com a exceção da indicação de *NVIQ agudos*, os dados existentes não indicam claramente que doses mais altas resultarão numa maior eficácia. Além disso, os dados indicam que o impacto das reações adversas aumenta com a dose. Por conseguinte, de modo a minimizar o risco de reações adversas neurológicas graves, tais como sintomas extrapiramidais agudos e discinesia tardia irreversível, a dose deve ser limitada à dose eficaz mínima, que, para os adultos, é considerada como 10 mg três vezes ao dia.

Adultos

Para as indicações terapêuticas como *NVIQ tardios*, *prevenção de NVIR*, *prevenção de NVPO* e *tratamento sintomático de náuseas e vômitos*, incluindo náuseas e vômitos induzidos por enxaqueca, os dados são indicativos de eficácia em doses baixas (10 mg, três vezes ao dia), que minimizam o risco de reações adversas neurológicas graves. Por conseguinte, para estas indicações, o Comité considerou a relação risco-benefício como positiva.

Para a indicação de *NVIQ agudos*, embora alguns dados sejam indicativos de eficácia, é necessária a utilização intravenosa de elevadas doses de metoclopramida, as quais acarretam riscos mais elevados de reações adversas não só neurológicas, como também cardiovasculares (incluindo paragem cardíaca). Por este motivo, o Comité considerou que a relação risco-benefício da metoclopramida nesta indicação é negativa e recomendou a sua eliminação.

Considerando a posologia recém-recomendada, as formulações parentéricas com uma concentração superior a 5 mg/ml atualmente aprovadas na União Europeia (sobretudo para o tratamento de *NVIQ agudos*) não serão adequadas para administração da dose de 10 mg e, por conseguinte, considera-se que têm uma relação risco-benefício negativa e devem ser revogadas.

Para as indicações *distúrbios da motilidade intestinal*, incluindo *gastroparesia* e *doença de refluxo gastroesofágico* e *dispepsia*, o Comité salientou que estas são essencialmente afeções crónicas que, muitas vezes, exigem uma utilização de longa duração. Não foram apresentados dados que suportem a

eficácia da metoclopramida na duração de tratamento necessária, mas há evidências de que os riscos acima mencionados aumentam com um tratamento prolongado. Por conseguinte, o Comité considerou que a relação risco-benefício da metoclopramida nestas indicações é negativa.

Para a indicação *adjuvante em procedimentos cirúrgicos e radiológicos*, há muito poucos dados sobre a eficácia, e os dados existentes não são consistentes. Os estudos avaliados parecem indicar que a metoclopramida reduz o tempo do trânsito gástrico, mas isto não se traduziu num resultado clinicamente significativo (tempo necessário à realização do exame). Na ausência de um benefício estabelecido, e tomando em consideração o perfil de segurança da metoclopramida, o Comité considerou que a relação risco-benefício da metoclopramida nesta indicação é negativa.

Crianças

A informação que suporta a eficácia da metoclopramida na população pediátrica, na maioria das indicações, é muito limitada. A exceção é o *tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios estabelecidos*, cuja manutenção já tinha sido recomendada num procedimento de partilha de trabalho anterior nos termos do artigo 45.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006. Embora aprovasse as conclusões da avaliação anterior, o CHMP também registou o facto de que os tratamentos alternativos para a população pediátrica são limitados, em particular para o tratamento de NVIQ tardios, que pode ser um problema de saúde bastante debilitante. Há muito que a metoclopramida está incluída no Formulário Nacional Britânico para crianças (BNFc), o qual tem sido validado com evidências emergentes, orientações de melhores práticas e conselhos de uma rede de especialistas clínicos. Por conseguinte, o Comité considerou que, com base na experiência de utilização de longa data e na necessidade clínica de opções de tratamento na população pediátrica, a relação risco-benefício da metoclopramida para a *prevenção de NVIQ tardios* na população pediátrica pode ser considerada positiva. Para esta indicação e população, considera-se particularmente importante que existam formulações orais.

Porém, os dados de segurança parecem indicar que a metemoglobinemia ocorre quase exclusivamente em crianças e que as crianças também correm um risco mais elevado de sofrer reações adversas neurológicas graves. Por conseguinte, a utilização da metoclopramida deve estar reservada a situações em que os tratamentos alternativos não foram eficazes ou não podem ser administrados. Desse modo, tanto para o *tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios estabelecidos* como para a *prevenção de NVIQ tardios* nas crianças, a utilização da metoclopramida deve estar reservada como opção de segunda linha.

Formulações líquidas orais

A maioria dos casos de sobredosagem acidental ocorreu em crianças e envolve a utilização de formulações líquidas orais de elevada concentração. Isto pode dever-se a uma questão de exatidão e reprodutibilidade da dose, informações pouco claras sobre a dosagem e eventualmente dificuldades na medição e administração da dose correta, sobretudo com formulações de elevada concentração e dispositivos insuficientemente validados. Por conseguinte, o Comité considerou que a limitação da máxima concentração das formulações líquidas orais a 1 mg/ml é uma importante medida de minimização dos riscos, por forma a garantir instruções claras na Informação do Medicamento sobre a posologia para os doentes pediátricos e que estas formulações líquidas orais sejam fornecidas com um dispositivo de medição adequado, como, por exemplo, uma seringa oral graduada.

Supositórios

O Comité registou que uma formulação de supositórios de 20 mg está atualmente aprovada nalguns Estados-Membros. Conforme descrito previamente, não há evidências de que as doses acima dos 10 mg resultem no aumento da eficácia. Porém, aumenta o risco de reações adversas neurológicas graves. Considerando a recomendação de que a posologia seja definida nos 10 mg três vezes ao dia,

bem como o facto de que esta forma farmacêutica não permite o ajuste da dose, o Comité considerou que a relação risco-benefício dos supositórios de 20 mg é negativa.

O CHMP aprovou uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC), com o objetivo de comunicar rapidamente o resultado da presente revisão.

Na sequência da adoção do parecer do CHMP em julho de 2013, foi recebido um pedido de reexaminação da parte de um titular da AIM afetado pelo procedimento.

Procedimento de reexaminação

O titular da AIM não concordou com a recomendação do CHMP para a revogação das formulações líquidas orais com uma concentração superior a 1 mg/ml. O titular da AIM considerou que as formulações líquidas orais com uma concentração superior a 1 mg/ml continuam a ser úteis para os doentes adultos, em termos de dosagem (é necessário um número menor de gotas para se obter a dose pretendida com uma solução de concentração mais elevada) e em termos de facilidade de administração relativamente aos comprimidos. Do mesmo modo, o início da ação pode ser mais rápido com a solução em comparação com o dos comprimidos, na medida em que estes têm de ser dissolvidos no trato gastrointestinal. Embora considerando que a concentração de 4 mg/ml é adequada para adultos, o titular da AIM reconheceu que a mesma é demasiado elevada para crianças e, por conseguinte, propôs medidas para evitar o risco de sobredosagem em crianças, incluindo contra-indicação nesta população de doentes.

O titular da AIM não submeteu dados em suporte das supramencionadas reivindicações.

No seu parecer datado de julho de 2013, o CHMP recomendou que, em todas as indicações em adultos, a dose única corresponda a 10 mg, até três vezes por dia. Esta posologia aplica-se a todas as formulações orais e não depende do peso corporal.

Relativamente ao ajuste posológico para a insuficiência renal e hepática, ainda que seja correto que as formulações líquidas orais ofereçam vantagens em comparação com as formas farmacêuticas sólidas, concentrações mais elevadas (como 4 mg/ml) não apresentam uma vantagem adicional quanto à dose proposta de 1 mg/ml. Ambas as reduções de dose a 50 % e a 75 % recomendadas, respetivamente, na insuficiência hepática e renal, são facilmente alcançadas com formulações líquidas de 1 mg/ml.

No seu parecer de julho de 2013, o CHMP recomendou também o fornecimento de formulações líquidas orais com um dispositivo de medição apropriado, como uma seringa oral graduada. No caso da utilização de um dispositivo de medição apropriado, conforme recomendado, não é necessário usar um conta-gotas. A utilização de um dispositivo, como uma seringa oral graduada, pode ser ainda mais conveniente do que contar as gotas e garante uma dosagem precisa e reproduzível em qualquer situação, incluindo quando as doses são reduzidas devido a insuficiência renal ou hepática.

Nos seus fundamentos para reexaminação, o titular da AIM defendeu igualmente que, no caso de náuseas, as gotas são mais fáceis de engolir do que os comprimidos. Não existem dados clínicos disponíveis que permitam uma discussão relativamente a este ponto. O CHMP considerou que as formulações com uma concentração de 1 mg/ml são adequadas para aqueles doentes que possam preferir uma formulação líquida oral em vez de uma forma farmacêutica sólida.

São limitados os dados existentes relativamente ao início da ação das formulações líquidas orais em comparação com os comprimidos. Um estudo de bioequivalência oral dos comprimidos de metoclopramida em comparação com as formulações líquidas demonstrou que a C_{max} e o T_{max} não são significativamente diferentes para as duas formulações orais. Por conseguinte, o Comité considerou que as evidências disponíveis não fundamentam a suposição de que as formulações líquidas orais têm um início de ação mais rápido do que os comprimidos.

Com base nos seus fundamentos, o titular da AIM considerou que, no caso das soluções líquidas orais, uma concentração de 4 mg/ml é demasiado elevada para crianças, existindo um risco de sobredosagem nesta população. Para minimizar o risco de sobredosagem em crianças, o titular da AIM propôs acrescentar a declaração “para adultos” no rótulo das formulações líquidas orais com concentração > 1 mg/ml, e uma contra-indicação na população pediátrica. O Comité teve em conta esta proposta do titular da AIM, mas teve também em conta o facto de, mesmo se não aprovadas especificamente para uma utilização pediátrica, as formulações líquidas orais em concentração elevada estarem associadas a riscos nesta população. Os dados de pós-comercialização no mercado sugerem uma utilização indevida não intencionada destas formulações (gotas orais, solução oral, xarope), aprovadas numa série de concentrações e com diversos dispositivos de administração, causando potencialmente a administração acidental de doses superiores às pretendidas. Neste cenário, no caso de uma utilização indevida não intencionada, é improvável que a inclusão de uma contra-indicação na Informação do Medicamento, juntamente com uma declaração na rotulagem, seja suficiente para alterar os hábitos de administração.

Em conclusão, o Comité considerou que as formulações líquidas orais com 1 mg/ml de concentração são adequadas para todas as situações mencionadas, e que a disponibilidade de concentrações mais elevadas acarreta um risco de sobredosagem na população pediátrica que é improvável que desapareça com as alterações propostas à Informação do Medicamento.

Relação risco-benefício

O Comité, como consequência, concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo metoclopramida continua a ser positiva, tomando em consideração as alterações na Informação do Medicamento e as medidas de minimização dos riscos recomendadas.

Fundamentos para a revogação / alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando que:

- o Comité teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, relativamente aos medicamentos contendo metoclopramida,
- o Comité teve em conta a totalidade dos dados apresentados para suportar a eficácia e segurança da metoclopramida,
- o Comité teve em conta que a metoclopramida está associada ao risco de acontecimentos adversos graves, incluindo acontecimentos adversos neurológicos como sintomas extrapiramidais e discinesia tardia irreversível. Os riscos aumentam quando se utilizam doses elevadas ou num tratamento de longa duração e, em particular no caso dos sintomas extrapiramidais, o risco é mais elevado nas crianças do que nos adultos,
- o Comité teve em conta que o risco de acontecimentos adversos neurológicos graves pode ser minimizado com doses mais baixas de metoclopramida e limitando a duração do tratamento. O Comité também teve em conta que o risco de sobredosagem não intencional e respetivos acontecimentos adversos nas crianças pode ser reduzido limitando a concentração máxima das formulações líquidas orais,
- o Comité registou que os dados disponíveis não suportam uma eficácia clinicamente significativa para as indicações que exijam uma utilização de longa duração (“distúrbios da motilidade intestinal, incluindo gastroparesia”, “doença de refluxo gastroesofágico e dispepsia”) e para a indicação “adjuvante em procedimentos cirúrgicos e radiológicos”,
- o Comité também registou que os dados que suportam a indicação terapêutica “prevenção de náuseas e vômitos agudos induzidos por quimioterapia” são indicativos de eficácia, mas exigem a utilização de doses elevadas,
- em virtude dos dados disponíveis, o Comité concluiu, sujeito às alterações na Informação do Medicamento e à implementação das medidas de minimização dos riscos, que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo metoclopramida:
 - é favorável nos adultos para a “prevenção de náuseas e vômitos tardios induzidos por quimioterapia” (vias oral e retal),
 - é favorável nos adultos para a “prevenção de náuseas e vômitos induzidos por radioterapia” (vias parentérica, oral e retal),
 - é favorável nos adultos para a “prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios” (apenas via parentérica),
 - é favorável nos adultos para o “tratamento sintomático de náuseas e vômitos, incluindo náuseas e vômitos induzidos por enxaqueca aguda” (via parentérica). A metoclopramida pode ser utilizada em combinação com analgésicos orais para melhorar a absorção dos analgésicos na enxaqueca aguda (via oral),
 - é favorável nas crianças com idades compreendidas entre 1 e 18 anos para a “prevenção de náuseas e vômitos tardios induzidos por quimioterapia” como opção de segunda linha (vias parentérica e oral),
 - é favorável nas crianças com idades compreendidas entre 1 e 18 anos para o “tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios estabelecidos” como opção de segunda linha (apenas via parentérica),
- em virtude dos dados disponíveis, o Comité também concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo metoclopramida:
 - não é favorável nas crianças com menos de 1 ano de idade para qualquer indicação,

- o não é favorável para a “prevenção de náuseas e vômitos agudos induzidos por quimioterapia”,
- o não é favorável para “distúrbios da motilidade intestinal, incluindo gastroparesia”,
- o não é favorável para a “doença de refluxo gastroesofágico e dispepsia”,
- o não é favorável para formulações líquidas orais com concentração superior a 1 mg/ml,
- o não é favorável para formulações parentéricas com concentração superior a 5 mg/ml,
- o não é favorável para formulações retais de 20 mg.

Por conseguinte, o CHMP recomenda, em conformidade com o artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE:

- a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para:
 - formulações líquidas orais com concentração superior a 1 mg/ml,
 - formulações parentéricas com concentração superior a 5 mg/ml,
 - formulações retais de 20 mg,
- a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para os restantes medicamentos contendo metoclopramida referidos no Anexo I, para os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III do parecer do CHMP. As formulações líquidas orais devem ser fornecidas com um dispositivo de medição apropriado, como, por exemplo, uma seringa oral graduada.

O Comité, como consequência, concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo metoclopramida continua a ser positiva, tomando em consideração as alterações na Informação do Medicamento e as medidas de minimização dos riscos recomendadas.