



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. prosince 2013
EMA/13239/2014 Corr. 1

Evropská agentura pro léčivé přípravky doporučuje změny použití metoklopramidu

Účelem změn je zejména snížení rizika neurologických nežádoucích účinků

Dne 24. října Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky potvrdil v rámci Evropské unie (EU) dříve doporučené změny použití léčivých přípravků obsahujících metoklopramid, včetně omezení dávky a trvání použití těchto léčivých přípravků, s cílem minimalizovat známá rizika potenciálně závažných neurologických (mozkových a nervových) nežádoucích účinků. Na žádost držitele rozhodnutí o registraci následovalo přezkoumání stanoviska, které bylo původně vydáno výborem dne 26. července 2013.

Léčivé přípravky obsahující metoklopramid jsou registrovány jednotlivě v individuálních členských státech v EU s různými licencovanými indikacemi, např. nevolnost a zvracení z různých příčin (např. po léčbě protinádorovou chemoterapií nebo radioterapií, po chirurgickém výkonu nebo související s migrénou) a poruchy gastrointestinální motility (stavy, u kterých je zpomalen normální průchod potravy zažívacím traktem).

Původní přezkoumání metoklopramidu bylo provedeno na žádost francouzské agentury pro regulaci léčivých přípravků (ANSM) v návaznosti na pokračující bezpečnostní obavy týkající se nežádoucích účinků a obavy týkající se účinnosti. Agentura ANSM požádala výbor CHMP, aby přezkoumal přínosy a rizika těchto léčivých přípravků ve všech věkových skupinách a aby doporučil sjednocení indikací v rámci EU. Přezkoumání potvrdilo dobře známá rizika neurologických účinků, např. krátkodobých extrapyramidových poruch, skupiny mimovolních pohybových poruch, kam lze zařadit svalové křeče (často postihující hlavu a krk) a tardivní dyskinezi (nekontrolovatelné pohyby, např. grimasování a záškuby). Riziko akutních (krátkodobých) neurologických účinků je vyšší u dětí, ačkoli tardivní dyskineze je častěji hlášena u dospělých, a riziko se zvyšuje při vysokých dávkách nebo při dlouhodobé léčbě. Důkazy naznačují, že u onemocnění vyžadujících dlouhodobou léčbu tato rizika metoklopramidu převyšují přínosy. Vyskytly se také velmi vzácné případy závažných účinků na srdce nebo krevní oběh, zvláště po injekčním podání.

Během přezkoumání výbor potvrdil své doporučení, aby byl metoklopramid registrován pouze pro krátkodobé použití (do 5 dnů), aby se nepoužíval u dětí mladších 1 roku a aby byl u dětí starších 1 roku používán pouze jako léčba druhé linie (poté, co byla zvážena či vyzkoušena jiná léčba) k prevenci opožděné nevolnosti a zvracení po chemoterapii a k léčbě pooperační nevolnosti a zvracení. U dospělých výbor doporučil použití v rámci prevence a léčby nevolnosti a zvracení, např. souvisejících



s chemoterapií, radioterapií, chirurgickým výkonem a při léčbě migrény. Navíc by měly být omezeny maximální doporučené dávky u dospělých i dětí a lékové formy s vyšší silou včetně perorálních tekutin o síle nad 1 mg/ml by měly být staženy z trhu. Tyto perorální tekutiny jsou u dětí spojovány s předávkováním.

Na žádost výrobce perorálních roztoků s vyšší silou výbor zvážil znovu důkazy podporující jeho názor, že by se perorální roztoky nad 1 mg/ml měly přestat dodávat na trh, a argumenty a návrhy k minimalizaci rizika, které předložila společnost, konkrétně omezení použití roztoku s vyšší silou u dětí. Výbor CHMP nicméně dospěl k závěru, že ačkoli mají tekuté lékové formy určitý přínos, např. snazší úpravu dávky u pacientů se sníženými renálními nebo jaterními funkcemi, roztok 1 mg/ml by se mohl používat v situacích, kdy je tekutá léková forma vhodná, a výbor není přesvědčen, že navrhovaná omezení by dostatečně snížila riziko chyby a předávkování u dětí. Ačkoli bylo naznačeno, že při léčbě dospělých by bylo obtížné podat přesnou dávku ve formě 1 mg/ml roztoku z důvodu vysokého počtu potřebných kapek, problémy by nenastaly, kdyby bylo dodržováno doporučení výboru, aby byly tekuté formy podávány odměrným prostředkem, např. stříkačkou pro perorální podání opatřenou stupnicí.

Podrobná doporučení pro pacienty a zdravotnické pracovníky jsou k dispozici dále.

Doporučení výboru CHMP bylo poté zasláno Evropské komisi, která dne 20. prosince 2013 přijala konečné, právně závazné rozhodnutí platné v celé Evropské unii (EU).

Informace pro pacienty

- Metoklopramid se používá k prevenci či léčbě nevolnosti a zvracení (pocitu na zvracení), včetně nevolnosti a zvracení, které mohou nastat následkem léčby protinádorovými léčivými přípravky nebo radiační léčby, chirurgického výkonu nebo záchvatu migrény. Podává se injekčně, perorálně nebo formou čípků.
- O metoklopramid je známo, že někdy způsobuje krátkodobé nežádoucí účinky na úrovni nervového systému, které vedou k mimovolným pohybům, jako jsou záškuby a nervové tiky, a které jsou častější u dětí a mladých lidí a také při vyšších dávkách. Další nežádoucí účinky v oblasti nervového systému se mohou objevit tehdy, jestliže se metoklopramid používá po delší dobu, a mohou se častěji vyskytovat u starších osob.
- Doporučené použití u dětí je proto nyní omezeno na prevenci nevolnosti a zvracení, které nastupují v řádu dní po léčbě protinádorovými léčivými přípravky, nebo k léčbě nevolnosti a zvracení po chirurgickém výkonu a pouze tehdy, jestliže jiná léčba nepůsobí nebo ji nelze použít.
- Metoklopramid by se již neměl používat u dětí mladších 1 roku.
- Metoklopramid by se u dospělých i dětí měl používat po dobu maximálně 5 dní.
- Maximální doporučená dávka léčivého přípravku byla u dospělých snížena na celkem 30 mg denně a některé přípravky s vysokou dávkou budou z trhu staženy, jelikož již nebudou nutné.
- U jiných déle trvajících onemocnění přínosy tohoto léčivého přípravku nepřevyšují rizika nežádoucích účinků. Přípravek by se proto již neměl používat k léčbě onemocnění, jako jsou poruchy zažívání, pálení žáhy a kyselý reflux nebo chronické (dlouhodobé) poruchy způsobené pomalým vyprazdňováním žaludku.
- Jestliže užíváte metoklopramid (zvláště u dlouhodobých onemocnění), bude vaše léčba při další plánované kontrole vaším lékařem přezkoumána a v některých případech vám může být doporučena jiná léčba. Pacienti, kteří mají jakékoli otázky, by se měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Aby se minimalizovala rizika neurologických i jiných nežádoucích účinků, je nyní metoklopramid schválen pouze pro krátkodobé použití (do 5 dní). Neměl by se již používat u chronických onemocnění, např. gastroparézy, dyspepsie a gastroezofageální refluxní nemoci, ani jako pomocná léčba při chirurgických a radiologických výkonech.
- U dospělých je metoklopramid i nadále indikován k prevenci pooperační nevolnosti a zvracení, nevolnosti a zvracení vyvolaných radioterapií a opožděné (nikoli akutní) nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií a k symptomatické léčbě nevolnosti a zvracení včetně těch, které souvisejí s akutní migrénou (kde se také může užívat ke zlepšení absorpce perorálních analgetik).
- U dětí je metoklopramid schválen pouze jako volba druhé linie pro prevenci opožděné nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií a k léčbě již existující pooperační nevolnosti a zvracení. Užití přípravku u dětí mladších 1 roku je kontraindikováno.
- Maximální dávka za 24 hodin je u dospělých i dětí 0,5 mg na kg tělesné hmotnosti; u dospělých je obvyklá dávka u konvenčních lékových forem (všechny cesty podání) 10 mg až třikrát denně. U dětí je doporučená dávka 0,1 až 0,15 mg na kg tělesné hmotnosti a tato dávka může být opakována až třikrát denně. Do informací o přípravku bude zařazena dávkovací tabulka pro použití u dětí.
- Předávkování je u dětí spojováno zejména s perorálními tekutými formami. Perorální tekutiny obsahující více než 1 mg/kg budou z trhu staženy a perorální dávky zbývajících lékových forem by měly být podávány s použitím vhodně provedené stříkačky pro perorální podání opatřené stupnicí pro zajištění přesnosti.
- Intravenózní lékové formy s koncentracemi nad 5 mg/ml a čípky obsahující 20 mg budou také staženy.
- Intravenózní dávky by měly být podávány formou pomalého bolusu po dobu minimálně 3 minut, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků.
- Vzhledem k velmi vzácným hlášením závažných kardiovaskulárních reakcí spojených s metoklopramidem, zejména při intravenózní cestě podání, by měla být věnována zvláštní péče populacím s pravděpodobně zvýšeným rizikem, např. starším pacientům, pacientům s poruchami srdečního převodu, nekorigovanou nerovnováhou elektrolytů nebo bradykardií a pacientům, kteří užívají další léčiva, o kterých je známo, že prodlužují QT interval.
- U pacientů, kteří v současnosti užívají pravidelně metoklopramid, by měla být léčba při rutinní (nikoli neodkladné) lékařské kontrole přezkoumána.

Doporučení agentury se opírá o přezkoumání poměru přínosů a rizik přípravků obsahujících metoklopramid ve všech indikacích a populacích. To zahrnuje publikované studie a metaanalýzy účinnosti metoklopramidu a analýzy zpráv o podezřelých nežádoucích účincích.

- Údaje o použití metoklopramidu u akutní nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií jsou omezené a naznačují, že metoklopramid je inferiorní vůči 5-HT₃ antagonistům a vyžaduje vyšší dávky, které jsou spojeny s výrazně zvýšeným rizikem nežádoucích účinků. Existuje více konzistentních důkazů o srovnatelnosti s 5-HT₃ antagonisty při použití u opožděné formy nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií. Existují také určité důkazy naznačující úlohu u nevolnosti a zvracení vyvolaných radioterapií, ačkoli se opět zdá, že přípravek je méně účinný než 5-HT₃ antagonisté. Důkazy u intravenózního metoklopramidu u pooperační nevolnosti a zvracení naznačují, že je stejně účinný jako jiná schválená léčba.

- Důkazy také prokázaly účinnost u nevolnosti a zvracení souvisejících s akutní migrénou, ale zdá se také, že dávky vyšší než 10 mg nevedou ke zvýšení účinnosti. Účinky metoklopramidu na motilitu gastrointestinálního traktu mohou být při perorálním podání spolu s analgetiky v těchto akutních podmínkách přínosné.
- Nebyly podány důkazy o konzistentním přínosu u gastroparézy, gastroezofageálního refluxního onemocnění a dyspepsie, což jsou všechna chronická onemocnění vyžadující delší léčbu, která pacienty ohrožuje rizikem chronických neurologických nežádoucích účinků. Chybějí také důkazy na podporu role metoklopramidu jako pomocné léčby u chirurgických a radiologických výkonů.
- Extrapyramidové poruchy tvořily téměř polovinu všech spontánně hlášených nežádoucích účinků v databázi výrobce (1 749 případů ze 4 005, do prosince 2011). Bylo vypočteno, že počty hlášení těchto poruch jsou u dětí 6krát vyšší než u dospělých, ačkoli nebylo možné přesně zohlednit vzorce použití u různých věkových skupin. Extrapyramidové poruchy se s větší pravděpodobností objevovaly po několika dávkách, ačkoli obvykle v časně fázi léčby, a byly méně pravděpodobné při nižší rychlosti infuze, byl-li metoklopramid podáván intravenózně. Zdálo se, že u starších pacientů existuje větší riziko potenciálně ireverzibilní tardivní dyskineze po dlouhodobější léčbě. U dětí se také vyskytl významný počet hlášení o předávkování, zejména u perorálních tekutých forem.
- Hlášené kardiovaskulární reakce spojené s metoklopramidem se objevovaly velmi vzácně a byly spojeny zejména s intravenózními lékovými formami podávanými pacientům s existujícím rizikem srdečních onemocnění; zahrnovaly hypotenzi, šok, synkopu, bradykardii nebo atrioventrikulární blokádu a srdeční zástavu.

Vzhledem ke známému riziku neurologických i jiných nežádoucích účinků, zejména u dětí a mladých lidí, dospěl výbor k závěru, že indikace metoklopramidu by měly být omezeny na indikace krátkodobé, s maximální dávkou 0,5 mg na kg tělesné hmotnosti denně, a tam, kde je dostatečný důkaz o účinnosti. Informace o přípravku byly vhodně pozměněny a předepisujícím lékařům byly zaslány další informace na národní úrovni.

Další informace o léčivém přípravku

Metoklopramid je léčivý přípravek, která funguje jako antiemetikum (léčivý přípravek určený ke zmírnění nevolnosti a zvracení) působením na část mozku, která spouští pocit nevolnosti. Stimuluje také pohyb žaludku a horní části střeva, čímž zrychluje průchod trávicím traktem. Je registrován v řadě indikací, které se mezi členskými státy EU liší, a je k dispozici v různých lékových formách včetně injekční (k podání do žíly nebo svalů), jako tablety a perorální tekutiny k podání ústy a jako čípky. Léčivé přípravky obsahující metoklopramid jsou ve všech členských státech EU registrovány národními postupy a jsou k dispozici řadu let pod různými obchodními názvy.

Další informace o postupu

Přezkoumání léčivých přípravků obsahujících metoklopramid bylo zahájeno v prosinci 2011 na žádost Francie podle článku 31 směrnice 2001/83/ES. Toto přezkoumání následovalo po přezkoumání léčivých přípravků obsahujících metoklopramid u dětí členskými státy EU podle článku 45 pediatrického nařízení č. 1901/2006, v rámci kterého bylo v roce 2010 zjištěno riziko neurologických nežádoucích účinků a byla doporučena řada opatření pro minimalizaci rizik. Z přezkoumání na vnitrostátní úrovni provedeného u dětí francouzskou agenturou pro regulaci léčivých přípravků v roce 2011 vyplývá, že i přes různá opatření pro minimalizaci rizik, která byla během let implementována, byly nežádoucí

účinky i nadále hlášeny. Francouzská agentura pro léčivé přípravky proto požádala výbor CHMP, aby provedl vyhodnocení poměru přínosů a rizik ve všech populacích, zejména u dětí a starších osob. Poté, co výbor CHMP provedl toto vyhodnocení a vydal svoje původní stanovisko, jedna ze společností vyrábějících léčivé přípravky obsahující metoklopramid využila svého zákonného práva a požádala o přezkoumání tohoto stanoviska, které bylo náležitě provedeno.

Konečné doporučení výboru CHMP bylo po přezkoumání zasláno Evropské komisi, která dne 20. prosince 2013 přijala rozhodnutí právně závazné pro celou EU.

Kontaktujte naše tiskové mluvčí

Monika Benstetter nebo Martin Harvey

Tel: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu