



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Europska agencija za lijekove preporučuje promjene u uporabi metoklopramida

Glavni cilj promjena je smanjenje rizika od neuroloških nuspojava

Dana 24. listopada Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi Europske agencije za lijekove (CHMP) potvrdilo je prethodno preporučene promjene u uporabi lijekova koji sadrže metoklopramid u Europskoj uniji (EU), uključujući ograničavanje doze i trajanja uporabe tih lijekova kako bi se smanjili rizici od potencijalno ozbiljnih neuroloških nuspojava (na mozgu i živcima). Nakon toga uslijedila je ponovna procjena mišljenja koje je izvorno dalo Povjerenstvo 26. srpnja 2013. na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Lijekovi koji sadrže metoklopramid odobreni su zasebno u pojedinim državama članicama EU-a s različitim odobrenim indikacijama poput mučnine i povraćanja različitih uzroka (primjerice, nakon liječenja lijekovima protiv karcinoma ili terapije zračenjem, nakon kirurškog zahvata ili lijekova za migrenu) te poremećaja motiliteta probavnog sustava (stanja u kojima je odgođen normalan prolazak hrane kroz želudac).

Prvotna procjena metoklopramida provedena je na zahtjev Francuske agencije za lijekove (ANSM) nakon nastavka bojazni glede nuspojava i djelotvornosti. ANSM je zatražila od CHMP-a da procijeni dobrobiti i rizike tih lijekova u svim dobnim skupinama i da preporuči konzistentne indikacije diljem EU-a. Procjenom su potvrđeni dobro poznati rizici od neuroloških učinaka poput kratkoročnih ekstrapiramidalnih poremećaja, skupine nevoljnih poremećaja kretanja koji mogu uključivati mišićne spazme (često uključuju glavu i vrat) te tardivne diskinezije (nekontroliranih pokreta poput grimasiranja i trzanja). Rizik od akutnih (kratkoročnih) neuroloških učinaka je veći u djece, iako se tardivna diskinezija bilježi češće u starijih, a rizik se povećava pri višim dozama ili kod dugoročnog liječenja. Dokazi su upućivali da su ti rizici nadmašili koristi od metoklopramida u stanjima koja su zahtijevala dugoročno liječenje. Prijavljeni su također i rijetki slučajevi ozbiljnih učinaka na srce ili cirkulaciju, posebice nakon injekcije.

Tijekom ponovnog pregleda Povjerenstvo je potvrdilo svoju preporuku da metoklopramid treba odobriti samo za kratkoročnu uporabu (do 5 dana), da se ne smije koristiti u djece mlađe od godinu dana i da ga u djece starije od godinu dana treba koristiti samo kao drugu liniju liječenja (nakon razmatranja ili iskušavanja drugih terapija) za sprječavanje odgođene mučnine i povraćanja nakon kemoterapije i za liječenje mučnine i povraćanja nakon kirurškog zahvata. Kod odraslih je bolesnika Povjerenstvo preporučilo uporabu za sprječavanje i liječenje mučnine i povraćanja poput onih povezanih s



kemoterapijom, zračenjem, kirurškim zahvatom i liječenjem migrene. Osim toga maksimalne preporučene doze u odraslih i djece treba ograničiti, a formulacije većih jačina uključujući oralne pripravke i jačine iznad 1 mg/ml povući s tržišta. Takve tekuće oralne formulacije povezane su s predoziranje u djece.

Na zahtjev proizvođača viših jačina oralnih otopina Povjerenstvo je ponovno razmotrilo dokaz koji podupire njegovo stajalište da oralne otopine jače od 1 mg/ml ne smiju više biti dostupne i argumente i prijedloge za smanjivanjem rizika koje je podastrla tvrtka, a posebice ograničenje uporabe otopina viših jačina u djece. Međutim, CHMP je zaključio da iako tekući dozirni oblici imaju određene koristi poput lakše prilagodbe doza u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre, otopina jačine 1 mg/ml smije se koristiti u situacijama kad je tekući dozirni oblik odgovarajući, a Povjerenstvo nije bilo uvjereno da će predložena ograničenja biti dostatna za smanjivanje rizika od pogreške i predoziranja u djece. Iako je bilo predloženo da će doze za odrasle biti teške za točno doziranje u obliku otopine od 1 mg/ml jer je potreban veći broj kapi, ne bi trebalo biti problema ako se prate preporuke Povjerenstva da se tekući dozirni oblici daju s pomoću mjernog uređaja kao što je graduirana oralna štrcaljka.

Detaljnije preporuke za bolesnike i zdravstvene djelatnike dostupne su u nastavku.

Preporuka CHMP-a poslana je potom Europskoj komisiji koja ju je usvojila kao konačnu i pravno obvezujuću širom Europske unije (EU) 20. prosinca 2013.

Informacije za bolesnike

- Metoklopramid se koristi za sprječavanje ili liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučninu i povraćanje koji mogu nastati od lijekova protiv karcinoma ili zračenja, kirurškog zahvata ili napadaja migrene. Daje se injekcijom, kroz usta ili supozitorijima.
- Poznato je da metoklopramid ponekad uzrokuje kratkoročne nuspojave na živčanom sustavu koje rezultiraju u nenamjernim pokretima poput tikova i trzanja, a koje su češće u djece i mlađih osoba te pri visokim dozama. Druge nuspojave na živčanom sustavu mogu se javiti kada se metoklopramid koristi tijekom duljih razdoblja i mogu se javiti češće u starijih.
- Preporučena uporaba u djece je stoga sada ograničena na sprječavanje mučnine i povraćanja koji se događaju u danima nakon liječenja lijekovima protiv karcinoma ili za liječenje mučnine i povraćanja nakon kirurškog zahvata i to samo kada druge terapije ne djeluju ili se ne mogu koristiti.
- Metoklopramid se više ne smije koristiti kod djece mlađe od godine dana.
- I kod odraslih i kod djece metoklopramid se smije koristiti najviše do 5 dana.
- Preporučena maksimalna doza lijeka snižena je u odraslih na ukupno 30 mg na dan a neki lijekovi s visokim dozama bit će povučeni s tržišta jer više neće biti potrebni.
- U drugim dugoročnim uvjetima koristi od ovog lijeka ne nadmašuju rizike od nuspojava. Stoga se više ne smije koristiti za liječenje stanja poput loše probave, žgaravice i refluksa kiseline ili kroničnih (dugoročnih) poremećaja zbog sporog pražnjenja želuca.
- Ako uzimate metoklopramid (posebice kod dugoročnih stanja), vaš će liječnik morati pregledati vaše stanje prilikom sljedeće dogovorene kontrole te u će u nekim slučajevima možda preporučiti i drugačiju terapiju. Bolesnici koji imaju bilo kakva pitanja trebaju se obratiti svojim liječnicima ili ljekarnicima.

Informacije za zdravstvene djelatnike

- Kako bi se smanjili rizici od neuroloških i drugih nuspojava, metoklopramid je sada odobren za kratkoročnu uporabu (do 5 dana). Više se ne smije koristiti u kroničnim stanjima poput gastropareze, dispepsije i gastroezofagealnog refluksa niti kao pomoćno sredstvo u kirurškim i radiološkim postupcima.
- Kod odraslih bolesnika metoklopramid ostaje indiciran za sprječavanje mučnine i povraćanja nakon kirurškog zahvata te odgođenih (ali ne akutnih) mučnina i povraćanja izazvanih kemoterapijom te za simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, uključujući i one povezane s akutnom migrenom (gdje se također može koristiti za poboljšavanje apsorpcije oralnih analgetika).
- Kod djece je metoklopramid odobren samo kao druga linija liječenja za sprječavanje odgođenih mučnina i povraćanja izazvanih kemoterapijom te za liječenje dijagnosticirane mučnine i povraćanja nakon kirurškog zahvata. Uporaba je kontraindicirana u djece mlađe od godine dana.
- Za odrasle i djecu maksimalna doza u 24 sata je 0,5 mg po kg tjelesne težine; u odraslih uobičajena doza standardnih formulacija (svi načini primjene) je 10 mg do 3 puta na dan. U djece je preporučena doza 0,1 do 0,15 mg po kg tjelesne težine, ponovljeno do tri puta na dan. Tablica doziranja za uporabu u djece bit će uključena u informacije o lijeku.
- Tekuće oralne formulacije posebno su povezane s predoziranjem u djece. Tekući pripravci koji sadrže više od 1 mg/ml bit će povučeni s tržišta, a oralne doze preostalih formulacija treba primjenjivati uporabom odgovarajući dizajnirane građirane oralne štrcaljke kako bi se osigurala točnost.
- Intravenske formulacije s koncentracijama iznad 5 mg/l i supozitoriji koji sadrže 20 mg također će se povući iz prodaje.
- Intravenske doze treba primjenjivati u obliku sporog bolusa tijekom najmanje 3 minute kako bi se smanjio od rizik od nuspojava.
- S obzirom da su izvješća o ozbiljnim kardiovaskularnim reakcijama povezanim s metoklopramidom vrlo rijetka, posebice kad se daje intravenski, potrebno je obratiti posebnu pozornost na populacije za koje je vjerojatno da su pod povećanim rizikom, uključujući starije osobe, bolesnike s poremećajima srčanog provođenja, neliječenom neravnotežom elektrolita ili bradikardijom i one koji uzimaju druge lijekove za koje se zna da produljuju QT interval.
- Bolesnicima koji trenutačno uzimaju metoklopramid redovito treba procijeniti terapiju prilikom rutinske kontrole (koja nije hitna).

Preporuke Agencije temelje se na procjeni omjera koristi i rizika lijekova koji sadrže metoklopramid u svim indikacijama i populacijama. To je uključivalo objavljena ispitivanja i meta analize o djelotvornosti metoklopramida i analize izvješća o sumnjama na nuspojave.

- Podaci o uporabi metoklopramida kod akutne mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom (CINV) bili su ograničeni i ukazivali su na to da je metoklopramid bio inferioran antagonistima 5-HT₃ i zahtijevao visoke doze koje su bile povezane s uvelike povećanim rizikom od nuspojava. Postojali su dosljedniji dokazi usporedivosti s antagonistima 5-HT₃ kad su se koristili kod povraćanja izazvanog kemoterapijom. Postojali su neki dokazi koji su ukazivali na ulogu lijeka kod mučnine i povraćanja izazvanih zračenjem iako se opet činilo da je manje djelotvoran od antagonista 5-HT₃. Dokaz za uporabu intravenskog metoklopramida kod liječenja mučnine nakon kirurškog zahvata i povraćanja ukazuje da je djelotvoran kao i druge odobrene terapije.

- Dokaz je također ukazao na djelotvornost lijeka kod mučnine i povraćanja povezanih s akutnom migrenom, ali čini se da doze iznad 10 mg ne utječu na povećanu djelotvornost. Učinci metoklopramida na motilitet crijeva mogu biti korisni kada se daju peroralno s analgeticima u ovom akutnom okruženju.
- Nema dokaza o dosljednoj koristi kod gastropareze, gastroezofagealne refluksne bolesti i dispepsije, a to su sve kronična stanja koja zahtijevaju produljeno liječenje što bolesnike stavlja pod rizik od kroničnih neruoloških nuspojava. Dokaz koji bi podupro ulogu kao pomoćno sredstvo u kirurškim i radiološkim postupcima također je izostao.
- Ekstrapiramidalni poremećaji sačinjavaju približno polovicu svih prijavljenih spontanih nuspojava u bazi podataka proizvođača (1 749 slučajeva od 4 005 do prosinca 2011.). Izračunato je da je stupanj prijavljivanja ovih poremećaja 6 puta veći u djece nego u odraslih iako nije bilo moguće točno izračunati obrasce primjene lijeka u različitim dobnim skupinama. Ekstrapiramidalni poremećaji najčešće su se pojavljivali nakon nekoliko doza obično rano u liječenju, ali bili su manje vjerojatni pri sporijim brzinama infuzije kad se metoklopramid davao intravenski. Čini se da su stariji pacijenti pod većim rizikom od potencijalno nepovratne diskinezije nakon duljeg razdoblja liječenja. Također je zabilježene značajan broj izvješća o predoziranju u djece, posebice s oralnim tekućim formulacijama.
- Izvješća o kardiovaskularnim reakcijama koje su povezane s metoklopramidom činila su se vrlo rijetka i uglavnom povezana s intravenskim formulacijama koje se daju bolesnicima s osnovnim rizicima od srčane bolesti; izvješća su obuhvaćala hipotenziju, šok, sinkopu, bradikardiju ili atrioventrikularni blok te srčani arrest.

S obzirom na poznati rizik od neuroloških i drugih nuspojava, posebice kod djece i mladih, Povjerenstvo je zaključilo da indikacije za metoklopramid treba ograničiti na one koje uključuju kratkoročnu uporabu pri maksimalnoj dozi od 0,5 mg po kg tjelesne težine na dan i tamo gdje postoji dovoljno dokaza o djelotvornosti. Informacije o lijeku također su nadopunjene na odgovaraju i način i propisivači su poslali daljnju komunikaciju na nacionalnoj razini.

Više o lijeku

Metoklopramid je lijek koji djeluje kao antiemetik (lijek koji se koristi za olakšavanje mučnine i povraćanja) tako što djeluje na dio mozga koji potiče osjećaj mučnine. Također stimulira pokrete trbuha i gornjeg dijela crijeva ubrzavajući prolazak kroz crijeva. Odobren je za niz indikacija koje se razlikuju između država članica EU-a te je dostupan u različitim formulacijama kao injekcija (koja se daje u venu ili mišić), u obliku tableta i oralnih tekućih pripravaka koji se uzimaju na usta te u obliku supozitorija. Lijekovi koji sadrže metoklopramid odobreni su nacionalnim postupcima u svim državama članicama EU-a i dostupni su mnogo godina pod različitim trgovačkim nazivima.

Više o postupku

Procjena lijekova koji sadrže metoklopramid započela je u prosincu 2011. godine na zahtjev Francuske u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ. To je uslijedilo nakon procjene lijekova koji sadrže metoklopramid kod djece od strane država članica EU-a u skladu s člankom 45. Pedijatrijske uredbe br. 1901/2006 kojom se u 2010. identificirao rizik od neuroloških nuspojava i preporučile brojne mjere smanjenja rizika. U 2011. godini procjenom se koju je provela Francuska agencija za lijekove na djeci na državnoj razini istaknulo da se unatoč različitim mjerama smanjenja rizika koje su usvojene tijekom

godina nuspojave nastavljaju prijavljivati. Francuska agencija za lijekove stoga je zatražila da CHMP provede procjenu omjera dobrobiti i rizika u svim populacijama, posebice kod djece i odraslih. Nakon te procjene i izdavanja izvornog mišljenja CHMP-a, jedna od tvrtki koja proizvodi lijekove koji sadrže metoklopramid primijenila je svoje pravo da zatraži ponovnu procjenu mišljenja što je i učinjeno.

Nakon ponovne procjene, konačna preporuka CHMP-a je potom poslana Europskoj komisiji koja ju je usvojila kao pravno obvezujuću širom EU-a 20. prosinca 2013.

Obratite se našim dužnosnicima za tisak

Monika Benstetter ili Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu