



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Az Európai Gyógyszerügynökség a metoklopramid alkalmazásának módosítását javasolja

A változtatások célja főként a neurológiai mellékhatások kockázatának csökkentése

Október 24-én az Európai Gyógyszerügynökséghez tartozó emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) jóváhagyta az Európai Unióban (EU) forgalmazott, metoklopramid tartalmú gyógyszerek alkalmazására vonatkozóan korábban javasolt módosításokat, beleértve az ilyen gyógyszerek dózisának és a kezelés időtartamának korlátozását annak érdekében, hogy minimalizálják a potenciálisan súlyos neurológiai (agyi és idegi) mellékhatások ismert kockázatát. Ezt a forgalomba hozatali engedély egyik jogosultja által kérelmezett, a bizottság eredetileg 2013. július 26-án kiadott véleményének felülvizsgálatát követte.

A metoklopramid tartalmú gyógyszereket az EU egyes tagállamaiban külön-külön engedélyezték, eltérő jóváhagyott javallatokkal, mint például a különféle okok miatt kialakuló hányinger és hányás (például rákellenes kemoterápia vagy radioterápia után, műtét után vagy migrénhez társulva) és gasztrointesztinális motilitászavarok (olyan állapotok, amelyekben lassul az étel normális áthaladása a bélrendszeren).

A metoklopramid eredeti felülvizsgálatát a francia gyógyszer szabályozó ügynökség (ANSM) kérésére, a mellékhatások miatti, tartós biztonságossági aggályok és hatékonyságra vonatkozó aggályok miatt végezték el. Az ANSM felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja felül az ilyen gyógyszerek előnyeit és kockázatait valamennyi korcsoportban, és javasoljon következetes javallatokat az EU-n belül. A felülvizsgálat megerősítette az olyan neurológiai hatások jól ismert kockázatát, mint például a rövid távú extrapiramidális zavarok. Ez olyan akaratlan mozgászavarok csoportja, amelyek közé tartozhatnak az izomspazmusok (gyakran érinti a fejet és nyakat) és a tardív diszkinézia (kontrollálhatatlan mozgások, például grimaszolás és izomrángatózás). Az akut (rövid távú) neurológiai hatások kockázata magasabb gyermekekben, bár a tardív diszkinéziáról idősekben gyakrabban számoltak be, és a kockázat fokozódik magas dózisok vagy hosszú távú kezelés esetén. A bizonyítékok arra utaltak, hogy hosszú távú kezelést igénylő állapotokban ezek a kockázatok meghaladják a metoklopramid előnyeit. Továbbá nagyon ritka esetekben súlyos kardiális vagy keringési hatások jelentkeztek, főként injekció beadását követően.

A felülvizsgálat folyamán a bizottság megerősítette azt az ajánlását, miszerint a metoklopramidot csak rövid távú alkalmazásra (legfeljebb 5 napig) szabad engedélyezni, nem alkalmazható gyermekekben 1



éves kor alatt, és 1 éves kor feletti gyermekek esetében csak második vonalbeli kezelésként adható (miután mérlegeltek vagy kipróbáltak egyéb kezelési módokat) kemoterápia által okozott, késői hányinger és hányás megelőzésére és posztoperatív hányinger és hányás kezelésére. Felnöttekben a bizottság javasolta az alkalmazást például kemoterápiához, radioterápiához és műtéthez társuló hányinger és hányás megelőzésére és kezelésére, valamint a migrén kezelésében. Korlátozni kell továbbá a maximális javasolt dózist felnöttekben és gyermekekben, és ki kell vonni a forgalomból a nagyobb hatásereőségű készítményeket, beleértve az 1 mg/ml-nél nagyobb hatásereőségű belsőleges folyadékokat. Az ilyen belsőleges folyadékokat gyermekekben túladagolással hozták összefüggésbe.

A magasabb hatásereőségű belsőleges oldatok egyik gyártójának kérésére a bizottság újra megvizsgálta a bizonyítékokat, arra a nézőpontjára vonatkozóan, miszerint az 1 mg/ml feletti belsőleges oldatok a jövőben ne legyenek kaphatók, valamint azokat az érveket és javaslatokat, amelyeket a vállalat nyújtott be a kockázat minimalizálása érdekében, különösen a magasabb hatásereőségű oldatok gyermekekben való alkalmazásának korlátozását. Ugyanakkor a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy annak ellenére, hogy a folyadék formák rendelkeztek néhány előnnyel, mint például a dózisok könnyebb beállítása csökkent vese- vagy májfunkciójú betegek esetében, az 1 mg/ml hatásereőségű oldat alkalmazható olyan állapotokban, amikor a folyadék adagolás a megfelelő, és a bizottság nem volt meggyőződve arról, hogy a javasolt korlátozások elégségesek lennének a hibák és a túladagolás kockázatának csökkentésére gyermekekben. Habár azt sugallták, hogy a felnött adagok pontos adása nehéz lenne az 1 mg/ml-es oldat formájában, mivel nagy számú csepre van szükség, ez nem okozhat problémát, ha követik a bizottság javaslatát, miszerint a folyékony dózisformákat egy mérőeszközzel, például beosztásokkal ellátott szájfecskendő segítségével adják be.

A betegeknek és az egészségügyi szakembereknek szóló részletes ajánlások az alábbiakban találhatóak.

A CHMP ajánlása továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely 2013. december 20-án az Európai Unió (EU) egész területére érvényes, végleges, jogilag kötelező határozattal fogadta azt el.

Tájékoztató betegek részére

- A metoklopramidot a hányinger és hányás megelőzésére vagy kezelésére alkalmazzák, beleértve a rákellenes gyógyszerek, sugárterápia, műtétek vagy migrénes roham által kiváltott hányingert és hányást. Injekcióban, szájon át vagy kúp formájában adható.
- Ismeretes, hogy a metoklopramid néha rövid távú mellékhatásokat vált ki az idegrendszerben, amelyek akaratlan mozgásokat, például izomrángásokat és tikkélést eredményeznek, és ezek gyakoribbak gyermekekben és fiatal felnöttekben, valamint magas dózisok esetében. Egyéb idegrendszeri mellékhatások alakulhatnak ki, ha a metoklopramidot hosszabb ideig alkalmazzák, és ezek gyakoribbak idősekben.
- Ezért gyermekekben a javasolt alkalmazás jelenleg a rákellenes gyógyszeres kezelés utáni napokban fellépő hányinger és hányás megelőzésére, illetve a műtétek után kialakuló hányinger és hányás kezelésére korlátozott, és kizárólag akkor, ha az egyéb kezelések nem segítenek vagy nem alkalmazhatók.
- A metoklopramid a továbbiakban nem alkalmazható 1 éves kor alatti gyermekekben.
- Mind felnöttekben, mind pedig gyerekekben a metoklopramid legfeljebb 5 napig alkalmazható.
- A gyógyszer javasolt maximális adagját felnöttekben naponta összesen 30 mg-ra csökkentették, és néhány magas dózisú terméket ki fognak vonni a forgalomból, mivel többé már nincs rájuk szükség.

- Más hosszabb ideig tartó állapotokban a gyógyszer előnyei nem haladják meg a mellékhatások kockázatát. Ezért a továbbiakban nem alkalmazható olyan állapotok kezelésére, mint például az emésztési zavar, gyomorégés és savas reflux vagy a gyomor lassú ürülése miatt kialakuló krónikus (hosszú távú) betegségek.
- Ha Ön metoklopramidot szed (különösen tartós állapotok esetén), a következő előjegyzett időpontban kezelőorvosa felül fogja vizsgálni az Ön kezelését, és egyes esetekben eltérő kezelést fog ajánlani Önnek. Amennyiben a betegeknek kérdéseik merülnének fel, forduljanak orvosukhoz vagy gyógyszerészükhöz!

Tájékoztató egészségügyi szakemberek részére

- A neurológiai és egyéb mellékhatások kockázatának minimalizálása érdekében a metoklopramid mostantól kizárólag rövid távú használatra engedélyezett (legfeljebb 5 napig). A továbbiakban nem alkalmazható krónikus állapotokban, például gasztoparézisben, diszpepsiában és gastroözofoágéális reflux betegségben, sem pedig adjuváns kezelésként műtéti és radiológiai beavatkozásoknál.
- Felnőttekben a metoklopramid javallata fennmarad a posztoperatív hányinger és hányás, a radioterápia által kiváltott hányinger és hányás, a kemoterápia által kiváltott, késői hányinger és hányás megelőzésében (akut esetben viszont nem), valamint a hányinger és hányás tüneti kezelésében, beleértve a migrénhez társulót (ahol az orális fájdalomcsillapítók felszívódásának javítására is alkalmazható).
- Gyermekekben a metoklopramid kizárólag második vonalbeli lehetőségként engedélyezett a kemoterápia által kiváltott, késői hányinger és hányás, valamint a kialakult posztoperatív hányinger és hányás megelőzésére. Ellenjavallt az alkalmazás 1 éves kor alatti gyermekekben.
- Felnőttek és gyermekek számára a maximális dózis 24 óra alatt 0,5 mg/ttkg; felnőttekben a hagyományos készítmények (minden adagolási mód) szokásos dózisa 10 mg naponta legfeljebb háromszor. Gyermekekben az ajánlott adag 0,1-0,15 mg/ttkg, naponta legfeljebb három alkalommal ismételve. A terméktájékoztató tartalmazni fog egy adagolási táblázatot a gyermekekben való alkalmazáshoz.
- Főként a belsőleges folyadékokat gyermekekben túladagolással hozták összefüggésbe. A több mint 1 mg/ml tartalmú belsőleges folyadékokat vissza fogják vonni a forgalomból, és a megmaradó készítmények szájon át adandó adagjait a pontosság biztosítása érdekében egy megfelelően kialakított, beosztásokkal ellátott szájfecskendővel kell beadni.
- Az 5 mg/ml feletti koncentrációjú intravénás készítményeket és a 20 mg tartalmú kúpokat szintén visszavonják.
- Az intravénás dózisokat a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében lassú bólusként, legalább 3 perc alatt kell beadni.
- Figyelembe véve a metoklopramiddal társuló, különösen az intravénás alkalmazás során jelentkező, súlyos kardiovaszkuláris szövődményekről szóló, nagyon ritka beszámolókat, különösen óvatosan kell eljárni azoknál a betegcsoportoknál, amelyek nagyobb valószínűséggel vannak kitéve fokozott kockázatnak, beleértve az időseket, a szív ingerületvezetési zavaraiban, nem korigált elektrolit egyensúlyzavarban vagy bradikardiában szenvedő betegeket, valamint azokat, akik egyéb, a QT intervallumot ismertően növelő gyógyszereket szednek.
- A jelenleg rendszeresen metoklopramidot szedő betegek kezelését egy rutin (nem sürgős) orvosi időpontban felül kell vizsgálni.

Az Ügynökség ajánlásai minden javallatban és betegcsoportban a metoklopramid tartalmú termékek előny-kockázat profiljának felülvizsgálatán alapulnak. Ez magában foglalta a metoklopramid hatékonyságára vonatkozóan publikált vizsgálatokat és metaanalíziseket, valamint a gyanított mellékhatások beszámolóinak elemzését.

- A kemoterápia által kiváltott, akut hányingerben és hányásban a metoklopramid alkalmazására vonatkozó adatok korlátozottak voltak, és arra utaltak, hogy a metoklopramid alulmúlta az 5-HT₃ antagonistákat, és magas dózisokra volt szükség, amelyek a mellékhatások jelentősen nagyobb kockázatával járnak. Következesebbek voltak az 5-HT₃ antagonistákkal való összehasonlíthatóságra vonatkozó bizonyítékok a kemoterápia által kiváltott, késői hányingerben és hányásban alkalmazva. Némely bizonyíték a radioterápia által indukált hányingerben és hányásban játszott szerepre utalt, habár ugyancsak kevésbé hatékonynak tűnt, mint az 5-HT₃ antagonisták. Posztoperatív hányingerben és hányásban az intravénás metoklopramidra vonatkozó bizonyítékok azt sugallták, hogy ugyanolyan hatékony, mint más engedélyezett kezelések.
- A bizonyítékok alátámasztották a hatékonyságot akut migrénnel társuló hányingerben és hányásban is, de látszólag azt mutatták, hogy a 10 mg feletti adagok nem eredményeznek nagyobb hatékonyságot. A metoklopramid hatása a belek motilitására előnyös lehet, ha ebben az akut helyzetben szájon át, fájdalomcsillapítókkal együtt adják.
- Nem voltak bizonyítékok a következetes előnyre vonatkozóan gasztroparézisben, gastroözofoageális reflux betegségben és diszpepsiában. Ezek mindegyike krónikus állapot, amely tartós kezelést igényel, ami krónikus neurológiai mellékhatások kockázatának teszi ki a betegeket. A műtéti és radiológiai beavatkozásoknál adjuváns kezelésként betöltött szerep alátámasztására vonatkozó bizonyítékok szintén hiányosak voltak.
- Az extrapiramidális zavarok a gyártó adatbázisában a spontán jelentett mellékhatásoknak csaknem felét alkották (2011. decemberig 4005 esetből 1749). E zavarok esetében a számítások szerint a jelentési arány hatszor magasabb volt gyermekekben, mint felnőttekben, bár nem tudtak pontos számot adni a különböző korcsoportokban mutatkozó alkalmazási mintákról. Nagyobb valószínűséggel alakultak ki extrapiramidális tünetek ismételt dózisok után, habár általában a kezelés korai szakában, és kevésbé voltak valószínűek lassú infúzió esetén, ha a metoklopramidot intravénásan adagolták. Úgy tűnt, hogy idős betegekben a potenciálisan irreverzibilis tardív diszkinézia kockázata nagyobb volt hosszú távú kezelés után. Továbbá szignifikáns számú jelentés számolt be túladagolásról gyermekekben, főként a belsőleges folyadék készítmények esetében.
- A metoklopramiddal társuló kardiovaszkuláris szövődményekről szóló jelentések látszólag nagyon ritkák voltak, és főként a kardiális betegségek kockázatával bíró betegeknek adott intravénás készítményekkel kapcsolatosak. Ide tartozik a hipotenzió, sokk, ájulás, bradikardia vagy atrioventrikuláris blokk és a szívmegeállás.

Figyelembe véve a neurológiai és egyéb mellékhatások ismert kockázatát, főként gyermekekben és fiatal felnőttekben, a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a metoklopramid javallatait korlátozni kell azokra, amelyek rövid távú alkalmazást jelentenek, napi 0,5 mg/ttkg maximum dózisban, és amelyek hatékonyságára vonatkozóan elégséges bizonyíték áll rendelkezésre. A terméktájékoztatót ennek megfelelően módosították, és a felíró orvosoknak további tájékoztatást küldtek nemzeti szinten.

További információk a gyógyszerről

A metoklopramid egy olyan gyógyszer, amely antiemetikus hatású (a hányinger és hányás csillapítására alkalmazott gyógyszer) azáltal, hogy az agy azon részére hat, amely a rosszullét érzését váltja ki. Stimulálja a gyomor és a bélrendszer felső részének mozgását is, felgyorsítva a bélrendszeren keresztüli áthaladást. Különböző javallatokban engedélyezett, amelyek eltérnek az egyes EU tagállamokban, és különböző gyógyszerformákban kapható, például injekcióként (vénába vagy izomba adandó), szájon át adandó tablettaként és belsőleges folyadékokként, valamint kúp formájában. A metoklopramid tartalmú gyógyszereket az Európai Unió valamennyi tagállamában engedélyezték nemzeti eljárásokban, és sok éve különböző kereskedelmi elnevezések alatt forgalmazzák azokat.

További információk az eljárásról

A metoklopramid tartalmú gyógyszerek felülvizsgálata Franciaország kérelme alapján 2012. decemberben kezdődött, a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján. Ez az uniós tagállamok által a metoklopramid tartalmú gyógyszerek vonatkozásában az 1901/2006 gyermekgyógyászati rendelet 45. cikke értelmében folytatott felülvizsgálatot követte, amely 2010-ben neurológiai mellékhatások kockázatát azonosította, és számos kockázat-minimalizáló intézkedést javasolt. 2011-ben a francia gyógyszer szabályozó ügynökség által nemzeti szinten, gyermekekben végzett felülvizsgálat hangsúlyozta, hogy az évek során bevezetett különböző kockázat-minimalizáló intézkedések ellenére továbbra is jelentettek mellékhatásokat. A francia gyógyszer szabályozó ügynökség ezért felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja felül az előny-kockázat profilt minden populációban, különösképpen gyermekekben és idősekben. A fenti értékelést, és a CHMP eredeti véleményének kibocsátását követően a metoklopramid tartalmú gyógyszereket gyártó vállalatok egyike élt jogszabályban biztosított jogával, és a vélemény felülvizsgálatát kérelmezte, amelyet ennek megfelelően elvégeztek.

Az újabb felülvizsgálatot követően a végleges CHMP ajánlás továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely 2013. december 20-án az Európai Unió egész területére érvényes, jogilag kötelező határozattal fogadta azt el.

[Lépjen kapcsolatba sajtóreferenseinkkel](#)

Monika Benstetter vagy Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu