



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Euroopa Ravimiamet soovib muuta metoklopramiidi kasutamisi

Muudatuste põhieesmärk on vähendada neuroloogiliste kõrvaltoimete riski

24. oktoobril kinnitas Euroopa Ravimiameti (EMA) inimravimite komitee metoklopramiidi sisaldavate ravimite Euroopa Liidus kasutamise näidustuste varem soovitatud muudatused, sealhulgas annuse ja kasutamiskestuse piirangud, et vähendada teadaolevaid potentsiaalselt raskete neuroloogiliste (aju ja närvisüsteemiga seotud) kõrvaltoimete riske. Sellele eelnes komitee 26. juuli 2013 arvamuse taastlõbivaatamine müügiloo hoidja taotluse alusel.

Metoklopramiidi sisaldavad ravimid on heaks kiidetud Euroopa Liidu liikmesriikides eraldi ja nende näidustused on riigiti erinevad, näiteks mitmesugustel põhjustel (vähivastase keemia- või kiiritusravi järel, pärast operatsiooni või seoses migreeniga) esinev iiveldus ja oksendamine ning gastrointestinaalse motoorika häired (seisundid, mille korral seedemass liigub sooles aeglaselt).

Metoklopramiidi andmete esialgne läbivaatamismenetlus toimus Prantsusmaa ravimiameti (ANSM) taotlusel, tulenevalt jätkuvatest kõrvaltoimetega seotud ohutusprobleemidest ja kaheldavast efektiivsusest. ANSM palus EMA inimravimite komiteel vaadata läbi nende ravimite kasulikkus ja riskid kõigis vanuserühmades ning soovitada näidustuste ühtlustamist kogu Euroopa Liidus. Läbivaatamine kinnitas selliste neuroloogiliste toimete teadaolevaid riske nagu lühiajalised ekstrapüramidaalsed häired, rühm tahtele allumatute liigutustega seotud häireid, ka võib-olla lihaskrambid (sageli pea- ja kaelapiirkonnas), ning tardiivne düskineesia (sundliigutused, näiteks grimassid ja tõmbused). Akuutsete (lühiajaliste) neuroloogiliste toimete risk on suurem lastel, kuigi tardiivset düskineesiat on rohkem esinenud eakatel, ning risk on suurem suurte annuste või pikaajalise ravi korral. Andmed viitasid, et pikaajalist ravi nõudvate seisundite korral on metoklopramiidi riskid suuremad kui kasulikkus. Väga harva on tekkinud rasked südame- või vereringehäired, eriti pärast süstimist.

Inimravimite komitee kinnitas taastlõbivaatamisel soovitusi, et metoklopramiid tuleb heaks kiita ainult lühiajaliseks kasutamiseks (kuni 5 päeva), seda ei tohi kasutada alla 1-aastastel lastel ning üle 1-aastastel lastel tuleb seda kasutada üksnes teise ravivalikuna (pärast muude ravivõimaluste kaalumist või järeleproovimist) keemiaravile järgneva hilise iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ning operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise raviks. Täiskasvanutel soovitas inimravimite komitee kasutada metoklopramiidi keemia- ja kiiritusravi järgse, operatsioonijärgse ning migreeniga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks. Peale selle tuleb piirata täiskasvanute ja laste maksimaalseid soovitatavaid annuseid ning kõrvaldada turult suure tugevusega ravimvormid,



sealhulgas suukaudsed vedelikud tugevusega üle 1 mg/ml. Selliseid suukaudseid vedelikke on seostatud lastel üleannustamisega.

Suure tugevusega suukaudsete vedelike tootja taotlusel arutas inimravimite komitee uuesti andmeid, millel põhines soovitus lõpetada tugevusega üle 1 mg/ml suukaudsete vedelike turustamine, ning ettevõtte esitatud põhjendusi ja kavandatud riskivähendusmeetmeid, eelkõige suurema tugevusega lahuse lastel kasutamise piirangut. Inimravimite komitee järeldas, et ehkki vedelikena manustatavatel ravimvormidel on teatud kasulikkus, näiteks on annust neeru- või maksatalitluse häiretega patsientidel lihtsam kohandada, tohib 1 mg/ml lahust kasutada olukordades, kus vedelikuna annustamine on kohane. Samas ei olnud komitee aga veendunud, et kavandatavatest piirangutest piisaks, et vähendada eksimusi ja üleannustamise riski lastel. Kuigi on arvatud, et 1 mg/ml lahusest on tilkade suure arvu tõttu keerukas saada täpset täiskasvanute annust, ei tohiks probleeme tekkida, kui järgitakse komitee soovitusi annustada lahust mõõtevahendi, näiteks gradueeritud suusüstla abil.

Üksikasjalikud soovitused patsientidele ja tervishoiutöötajatele on allpool.

Inimravimite komitee soovitus saadeti seejärel Euroopa Komisjonile, kes kiitis selle heaks ja võttis 20. detsembril 2013 vastu lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mis kehtib kogu Euroopa Liidus.

Teave patsientidele

- Metoklopramiidi kasutatakse iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja ravimiseks, sealhulgas vähiravimite või kiiritusravi, operatsiooni või migreeniepisoodi põhjustatud iivelduse ja oksendamise korral. Seda manustatakse süstiga, suu kaudu või rektaalsuposiidina (ravimküünlaga).
- On teada, et mõnikord põhjustab metoklopramiid lühiajalisi närvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, mille tõttu võivad tekkida tahtele allumatud liigutused, näiteks tõmblused ja tikid, sagedamini lastel ja noortel ning suurte annuste korral. Kui metoklopramiidi kasutatakse kauem, võivad tekkida ka muud närvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed, sagedamini eakatel.
- Lastel soovitatakse nüüd seega metoklopramiidi kasutada üksnes vähiravimite manustamise järgsetel päevadel esineva iivelduse ja oksendamise ennetamiseks või operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise raviks ning ainult juhul, kui muud ravivõimalused on ebaefektiivsed või ei saa neid kasutada.
- Metoklopramiidi ei tohi enam kasutada alla 1-aastastel lastel.
- Nii täiskasvanutel kui ka lastel tohib metoklopramiidi kasutada üksnes kuni 5 päeva.
- Ravimi soovitatavat maksimaalset annust täiskasvanutel on vähendatud annuseni kokku 30 mg ööpäevas. Mõni suure annusega toode kõrvaldatakse tarbetuna turult.
- Muude pikaajaliste seisundite korral ei ole ravimi kasulikkus suurem kui kõrvaltoimete riskid. Seega ei tohi ravimit enam kasutada selliste seisundite korral nagu seedehäired, kõrvetised ja gastroösofageaalne reflukshaigus või kroonilised (pikaajalised) haigused, mis on tingitud mao aeglasest tühjenemisest.
- Kui võtate metoklopramiidi (eelkõige krooniliste haiguste raviks), hindab arst teie ravi järgmisel korralisel läbivaatusel ning võib-olla soovib muud ravivõimalust. Küsimuste korral peavad patsiendid pidama nõu arsti või apteekriga.

Teave tervishoiutöötajatele

- Et vähendada neuroloogiliste ja muude kõrvaltoimete riske, on metoklopramiid nüüd näidustatud üksnes lühiajaliseks kasutamiseks (kuni 5 päeva). Seda ei tohi enam kasutada krooniliste haiguste, näiteks gastropareesi, düspepsia ja gastroösofageaalse reflukshaiguse raviks ega lisaravimina kirurgilistel ja radioloogilistel protseduuridel.
- Täiskasvanutel on metoklopramiid jätkuvalt näidustatud operatsioonijärgse, kiiritus- ja keemiaravist tingitud hilise (kuid mitte akuutse) iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ning iivelduse ja oksendamise sümptomaatiliseks raviks, sealhulgas akuutse migreeni korral (metoklopramiidi tohib kasutada ka suukaudsete valuvaigistite imendumise parandamiseks).
- Lastel on metoklopramiid näidustatud üksnes teise valiku ravina keemiaravist tingitud hilise iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ning operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise raviks. Metoklopramiidi kasutamine alla 1-aastastel lastel on vastunäidustatud.
- Täiskasvanute ja laste maksimaalne ööpäevane annus on 0,5 mg 1 kg kehamassi kohta (mg/kg) ning täiskasvanute tavaline annus on tavapäraste ravimvormide korral (kõik manustamisviisid) 10 mg kuni 3 korda päevas. Lastel on soovitatav annus 0,1–0,15 mg/kg kuni 3 korda päevas. Ravimiteabes sisaldub laste annuste tabel.
- Lastel on üleannustamist seostatud eelkõige suukaudsete vedelikega. Suukaudsed vedelikud kontsentratsiooniga üle 1 mg/ml võetakse turult tagasi ning ülejäänud ravimvormide suukaudsed annused tuleb täpsuse tagamiseks manustada sobiva gradueeritud suusüstla abil.
- Intravenoossed ravimvormid kontsentratsiooniga üle 5 mg/ml ja 20 mg rektaalsuposiidid võetakse samuti turult tagasi.
- Intravenoosseid annuseid tuleb manustada aeglase boolusena vähemalt 3 minuti jooksul, et vähendada kõrvaltoimete riski.
- Arvestades, et väga harva on teatatud metoklopramiidiga seotud rasketest kardiovaskulaarsetest reaktsioonidest, eelkõige intravenoosel manustamisel, tuleb olla eriti ettevaatlik patsientidega, kes tõenäoliselt kuuluvad riskirühma, näiteks eakad ja patsiendid, kellel esinevad südame erutusjuhte häired, elektrolüütide ravimata tasakaaluhäired või bradükardia ning kes võtavad muid ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli.
- Praegu regulaarselt metoklopramiidi võtvate patsientide ravi tuleb hinnata korralisel (mitte erakorralisel) läbivaatusel.

Euroopa Ravimiameti soovitused põhinevad metoklopramiidi sisaldavate toodete kasulikkuse ja riski läbivaatamisel kõikide näidustuste korral ja kõigis patsiendirühmades, kasutades metoklopramiidi efektiivsuse avaldatud uuringuid ja metanalüüse ning kahtlustatavate kõrvaltoimete teadete analüüse.

- Metoklopramiidi kasutamise kohta keemiaravist tingitud akuutse iivelduse ja oksendamise korral oli andmeid vähe ning nende järgi oli metoklopramiid vähem efektiivne kui 5-HT₃ retseptori antagonistid ja vajati suuremaid annuseid, mida seostatakse oluliselt suurema kõrvaltoimete riskiga. Kasutamisel keemiaravist tingitud hilise iivelduse ja oksendamise korral oli 5-HT₃ retseptori antagonistidega võrreldavuse kohta järjepidevamaid andmeid. Samuti oli andmeid, mis viitasid metoklopramiidi rollile kiiritusravist tingitud iivelduse ja oksendamise ennetamises ja ravis, kuid metoklopramiid näis siiski olevat vähem efektiivne kui 5-HT₃ retseptori antagonistid. Andmed metoklopramiidi intravenoosse kasutamise kohta operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks viitavad, et intravenoosne metoklopramiid on sama efektiivne kui muud heakskiidetud raviviisid.

- Andmete järgi oli metoklopramiid efektiivne ka akuutse migreeniga seotud iivelduse ja oksendamise korral, kuid näis, et üle 10 mg annuste efektiivsus ei ole suurem. Metoklopramiidi toime gastrointestinaalmotoorikale võib olla kasulik, kui metoklopramiidi manustatakse sellises akuutses seisundis suu kaudu koos valuvaigistitega.
- Metoklopramiidi järjepideva kasulikkuse kohta gastropareesi, gastroösofageaalse reflukshaiguse ja düspepsia korral andmed puudusid. Kõik nimetatud haigused on kroonilised seisundid, mis vajavad pikaajalist ravi ning see tähendab patsiendi jaoks krooniliste neuroloogiliste kõrvaltoimete riski. Piisavalt andmeid ei olnud ka metoklopramiidi toetava rolli kohta lisaravimina kirurgilistel ja radioloogilistel protseduuridel.
- Ekstrapüramidaalseid häireid nimetati tootja andmebaasis ligi pooltes kõigist spontaansetest kõrvaltoimete teadetest (1749 juhtu 4005st, kuni detsembrini 2011). Arvutuslik teatamissagedus oli lastel 6 korda suurem kui täiskasvanutel, kuigi sagedust eri vanuserühmades ei saanud täpselt leida. Ekstrapüramidaalsed häired esinesid suurema tõenäosusega pärast mitme annuse manustamist ja tavaliselt ravi alguses ning väiksema tõenäosusega aeglasema infusiooni korral, kui metoklopramiidi manustati intravenoosselt. Eakatel patsientidel näis olevat pärast pikaajalist ravi suurem potentsiaalselt pöördumatu tardiivse düskineesia risk. Oli ka oluline arv teateid metoklopramiidi üleannustamisest lastel, eriti suukaudsete vedelike kasutamisel.
- Metoklopramiidiga seotud kardiovaskulaarsetest reaktsioonidest teatati väga harva ning need olid peamiselt seotud kaasuva südamehaiguse riskiga patsientidele manustatud intravenoossete ravimvormidega. Reaktsioonid olid muu hulgas hüpotensioon, šokk, sünnkoop, bradükardia või atrioventrikulaarne blokaad ja südameseiskumine.

Arvestades teadaolevat neuroloogiliste ja muude kõrvaltoimete riski, eriti lastel ja noortel, järeldas inimravimite komitee, et metoklopramiidi näidustusi tuleb piirata ja need peavad vastama lühiajalise kasutuse näidustustele, mille korral on maksimaalne ööpäevane annus 0,5 mg 1 kg kehamassi kohta, ning metoklopramiidi efektiivsuse kohta peab olema piisavalt andmeid. Ravimiteavet on vastavalt muudetud ja ravimi määrajatele on saadetud riiklikul tasemel täpsem teave.

Ravimi lisateave

Metoklopramiid on ravim, mis toimib antiemeetikumina (iivelduse ja oksendamise leevendamise ravim), mõjudes iiveldustunnet tekitavale ajuosale. See stimuleerib ka mao ja peensoole ülemise osa peristaltikat, kiirendades seedemassi liikumist sooles. Metoklopramiid on heaks kiidetud mitme näidustuse jaoks, mis on Euroopa Liidu eri liikmesriikides erinevad, ning seda turustatakse mitme ravimvormina, sealhulgas süstidena (manustatakse veeni või lihasesse), tablettide ja suukaudsete vedelikena ning rektaalsuposiitidena. Metoklopramiidi sisaldavate ravimite müügiluba on antud kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides riiklike menetlustega ning need ravimid on olnud mitmesuguste kaubanduslike nimetuste all müügil aastaid.

Menetluse lisateave

Metoklopramiidi sisaldavate ravimite andmete läbivaatamine algas 2011. aasta detsembris Prantsusmaa ravimiameti taotlusel vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31. Enne seda olid Euroopa Liidu liikmesriigid pediaatriliste ravimite määruse (EÜ) nr 1901/2006 artikli 45 kohaselt läbi vaadanud metoklopramiidi sisaldavate ravimite kasutamise lastel, milles tuvastati 2010. aastal neuroloogiliste kõrvaltoimete risk ning soovitati mitut riskivähendamismeedet. 2011. aastal vaatas Prantsusmaa

ravimiamet riigi tasemel läbi ravimi kasutamise lastel ning järeldustes rõhutati, et kuigi aastate jooksul on võetud mitmesuguseid riskivähendamismeetmeid, esineb ikka kõrvaltoimeid. Sel põhjusel palus Prantsusmaa ravimiamet Euroopa Ravimiameti inimravimite komiteel hinnata ravimi kasulikkuse ja riski tasakaalu kõigis patsiendirühmades, eriti lastel ja vanuritel. Pärast hindamist ja inimravimite komitee arvamuse avaldamist kasutas üks metoklopramiidi sisaldavate ravimite tootja õigusaktis ettenähtud võimalust ja taotles arvamuse taasläbivaatamist, mis ka toimus.

Pärast taasläbivaatamist saadeti inimravimite komitee lõplik soovitus Euroopa Komisjonile, kes kiitis selle heaks ja võttis 20. detsembril 2013 vastu õiguslikult siduva otsuse, mis kehtib kogu Euroopa Liidus.

EMA pressiesindajad

Monika Benstetter ja Martin Harvey

Tel +44 (0)20 7418 8427

E-post: press@ema.europa.eu