



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Euroopan lääkevirasto suosittelee muutoksia metoklopramidin käyttöön

Muutoksilla halutaan lähinnä pienentää neurologisten haittavaikutusten riskiä

Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea (CHMP) vahvisti 24. lokakuuta aiemmin suositellut muutokset metoklopramidia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön Euroopan unionissa (EU). Näitä muutoksia ovat kyseisten lääkkeiden annoksen ja käytön keston rajoittaminen, jolla pienennettäisiin mahdollisesti vakavien neurologisten (aivoihin ja hermostoon kohdistuvien) haittavaikutusten tunnettua riskiä. Lääkevalmistekomitea oli antanut alkuperäisen lausuntonsa 26. heinäkuuta 2013, ja se arvioitiin uudelleen yhdeltä myyntiluvan haltijalta saadun pyynnön johdosta.

Metoklopramidia sisältävät lääkevalmisteet on hyväksytty erikseen EU:n yksittäisissä jäsenvaltioissa, ja hyväksytyissä käyttöaiheissa on eroja. Niitä ovat eri syistä johtuva pahoinvointi ja oksentelu (esimerkiksi syövän hoitoon tarkoitetun kemoterapian tai sädehoidon taikka leikkauksen jälkeen tai migreenin yhteydessä) sekä maha-suolikanavan motiliteettihäiriöt (joissa ravinnon normaali kulku suolessa viivästyy).

Metoklopramidin alkuperäinen arviointi tehtiin Ranskan lääkeviraston (ANSM) pyynnöstä haittavaikutuksiin liittyvien turvallisuusongelmien ja tehoa koskevien huolenaiheiden vuoksi. ANSM pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan näiden lääkkeiden hyödyt ja riskit kaikissa ikäryhmissä sekä suosittelemaan yhtenäisiä käyttöaiheita koko EU:ssa. Arviointi vahvisti tunnetut riskit, jotka liittyvät neurologisiin vaikutuksiin, kuten lyhytaikaisiin ekstrapyramidaalisiin häiriöihin. Ne ovat tahdosta riippumattomia liikehäiriöitä, joihin voi liittyä lihaskouristuksia (jotka liittyvät usein päähän ja kaulaan) ja tardiivia dyskinesiaa (pakkoliikkeitä, kuten kasvojen vääntelyä ja nykimistä). Lapsilla akuuttien (lyhytaikaisten) neurologisten vaikutusten riski on suurempi, joskin tardiivista dyskinesiasta ilmoitetaan useammin vanhuksilla. Suuret annokset ja pitkäaikainen hoito lisäävät riskiä. Näyttö osoitti, että nämä riskit olivat metoklopramidin hyötyä suuremmat, kun sairaus vaati pitkäaikaista hoitoa. Lisäksi hyvin harvinaisissa tapauksissa sydämeen tai verenkiertoon on kohdistunut vakavia vaikutuksia etenkin injektion jälkeen.

Komitea vahvisti uudelleenarviointimenettelyssä suosituksensa, että metoklopramidia saa käyttää ainoastaan lyhytaikaisesti (enintään viisi päivää), sitä ei saa käyttää alle yksivuotiailla lapsilla ja että yli yksivuotiaille sitä saa antaa ainoastaan toissijaisena vaihtoehtona (eli kun muita hoitoja on jo harkittu tai kokeiltu) kemoterapiasta johtuvan viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn sekä leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon. Komitea suositteli metoklopramidin



käyttöä aikuisilla kemoterapiasta, sädehoidosta ja leikkauksesta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon sekä migreenin hoitoon. Lisäksi aikuisten ja lasten suositeltuja enimmäisannoksia on rajoitettava, ja vahvat valmisteet, kuten suun kautta otettavat nestemäiset valmisteet, joiden vahvuus on yli 1 mg/ml, on poistettava markkinoilta. Suun kautta otettaviin nestemäisiin valmisteisiin on liittynyt yliannostustapauksia lapsilla.

Komitea tarkasteli vahvojen oraaliliuosten valmistajan pyynnöstä uudelleen näyttöä, jonka perusteella komitea katsoi, että yli 1 mg/ml:n vahvuisia oraaliliuoksia ei saa enää olla markkinoilla. Lisäksi komitea arvioi lääkeyhtiön toimittamia perusteluja ja ehdotuksia riskinpientämistoimista ja etenkin siitä, että vahvojen oraaliliuosten käyttö kiellettäisiin lasten osalta. Vaikka nestemäisillä valmisteilla on tiettyjä etuja, kuten annoksen säätämisen helppous munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta kärsiville potilaille, lääkevalmistekomitea totesi, että tilanteissa, joissa nestemäisen lääkemuodon antaminen on asianmukaista, voitaisiin käyttää 1 mg/ml:n vahvuista liuosta. Komitea ei ollut vakuuttunut siitä, että ehdotetut toimet pienentäisivät riittävästi virheiden ja yliannostuksen riskiä lapsilla. Oli esitetty, että oikea annostelu aikuisille on vaikeaa, sillä tippoja tarvitaan suuri määrä, kun liuoksen vahvuus on 1 mg/ml. Tämän ei kuitenkaan pitäisi olla ongelma, jos noudatetaan komitean suositusta, että nestemäisiä valmisteita annetaan käyttämällä mittausvälinettä, kuten esimerkiksi asteikolla varustettua oraaliruiskua.

Yksityiskohtaiset suositukset potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille esitetään jäljempänä.

Lääkevalmistekomitean suositus lähetettiin Euroopan komissioon, joka puolsi suositusta ja antoi 20. joulukuuta 2013 lopullisen oikeudellisesti sitovan päätöksen, joka on voimassa koko Euroopan unionissa.

Tietoa potilaille

- Metoklopramidia käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn esimerkiksi silloin, kun pahoinvointi tai oksentelu johtuu syöpälääkkeistä, sädehoidosta, leikkauksesta tai migreenikohtauksesta. Sitä annetaan injektiona, suun kautta tai peräpuikkoina.
- Metoklopramidi saattaa tunnetusti joskus aiheuttaa lyhytaikaisia hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, joista seuraa pakkoliikkeitä, kuten nykimistä. Nämä haittavaikutukset ovat yleisempiä lapsilla ja nuorilla sekä suuria annoksia käytettäessä. Muita hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia voi ilmetä, jos metoklopramidia käytetään pitkäaikaisesti. Nämä vaikutukset ovat yleisempiä vanhuksilla.
- Siksi suositeltu käyttö lapsilla on nyt rajattu syöpälääkkeiden käytön tai leikkauksen jälkeen esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, mutta vain silloin, kun muut hoidot eivät tehoa tai niitä ei voida käyttää.
- Metoklopramidia ei enää saa antaa alle yksivuotiaille lapsille.
- Metoklopramidia saa käyttää enintään viiden päivän ajan aikuisilla ja lapsilla.
- Lääkkeen suositeltu enimmäisannos on pienennetty aikuisilla annokseen 30 mg päivässä, ja osa vahvoista valmisteista poistetaan markkinoilta tarpeettomina.
- Muissa pitkäaikaisissa sairauksissa tämän lääkkeen hyödyt eivät ole haittavaikutusten riskejä suuremmat. Siksi sitä ei enää pidä käyttää esimerkiksi ruoansulatushäiriöiden, närästyksen ja happorefluksin hoitoon tai mahalaukun hitaasta tyhjenemisestä johtuvien kroonisten (pitkäaikaisten) sairauksien hoitoon.

- Jos käytät metoklopramidia (varsinkin pitkäaikaissairauden hoitoon), lääkäri tarkistaa hoidon seuraavan sovitun käynnin yhteydessä ja saattaa suositella hoidon vaihtamista. Jos potilaalla on kysyttävää, hänen tulee ottaa yhteyttä lääkäriin tai apteekin henkilökuntaan.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Metoklopramidi on tästä lähtien hyväksytty ainoastaan lyhytaikaiseen käyttöön (enintään viisi päivää), jotta neurologisten ja muiden hättävien vaikutusten riski voidaan minimoida. Sitä ei saa enää käyttää kroonisten sairauksien, kuten gastropareesin, dyspepsian ja ruokatorven refluksitaudin hoitoon tai adjuvanttina kirurgisten ja radiologisten toimenpiteiden yhteydessä.
- Aikuisilla metoklopramidi on edelleen hyväksytty leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, sädehoidosta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, kemoterapiasta johtuvan viivästyneen (mutta ei akuutin) pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn sekä pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaiseen hoitoon, mukaan luettuina akuutti migreenistä johtuva pahoinvointi ja oksentelu (jolloin sillä voidaan myös parantaa suun kautta otettavien kipulääkkeiden imeytymistä).
- Lapsilla metoklopramidi on hyväksytty ainoastaan kemoterapiasta johtuvan viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn toissijaisena vaihtoehtona sekä todetun leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn toissijaisena vaihtoehtona. Käyttö on vasta-aiheista alle yksivuotiailla lapsilla.
- Aikuisten ja lasten enimmäisannos vuorokaudessa on 0,5 mg painokiloa kohden. Aikuisten tavanomainen annos on perinteisiä valmisteita käytettäessä (kaikki antoreitit) 10 mg enintään kolmesti päivässä. Lasten suositeltu annos on 0,1–0,15 mg painokiloa kohden enintään kolmesti päivässä. Tuotetietoihin sisällytetään annostelutaulukko lapsia varten.
- Suun kautta otettaviin nestemäisiin valmisteisiin on liittynyt yliannostustapauksia etenkin lapsilla. Suun kautta otettavat nestemäiset valmisteet, joiden vahvuus on yli 1 mg/ml, vedetään pois markkinoilta, ja jäljelle jäävien valmisteiden tarkka annostus varmistetaan käyttämällä asianmukaista asteikolla varustettua oraaliruiskua.
- Myös laskimonsisäisesti annettavien valmisteiden, joiden pitoisuus on yli 5 mg/ml, ja peräpuikkojen, joiden vahvuus on 20 mg, myyntiluvat peruutetaan.
- Laskimonsisäiset annokset on annettava hitaana, vähintään kolme minuuttia kestävässä boluksena, sillä se pienentää hättävien vaikutusten riskiä.
- Koska metoklopramidin käytön yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvinaisista mutta vakavista kardiovaskulaarisista reaktioista, on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on suurentunut riski. Tämä koskee esimerkiksi vanhuksia, potilaita, joilla on sydämen johtumishäiriöitä, korjaamaton elektrolyyttitasapainon häiriö tai bradykardia, sekä potilaita, jotka käyttävät QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä.
- Metoklopramidia käyttävien potilaiden hoito on tarkistettava seuraavan (ei-kiireellisen) rutiinitarkastuksen yhteydessä.

Viraston suositukset perustuvat metoklopramidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteen arviointiin kaikissa käyttöaiheissa ja potilasryhmissä. Arviointi kattoi julkaistut tutkimukset, metoklopramidin tehon meta-analyysit sekä epäillyistä hättävistä vaikutuksista tehtyjen ilmoitusten analyysit.

- Tietoa metoklopramidin käytöstä akuutissa kemoterapiasta johtuvassa pahoinvoinnissa ja oksentelussa oli vähän, ja tiedot viittasivat siihen, että metoklopramidi ehkäisi pahoinvointia ja oksentelua huomattavasti nopeammin kuin 5-HT₃-reseptorin antagonistit ja että tarvittava annos on suuri, jolloin haittavaikutusten riski kasvaa merkittävästi. Kemoterapiasta johtuvaa viivästynyttä pahoinvointia ja oksentelua koskevat tiedot olivat yhtenäisempiä ja viittasivat siihen, että teho vastaa 5-HT₃-reseptorin antagonistien. Hyödyistä sädehoidosta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa on jonkin verran näyttöä, joskin metoklopramidi näyttää tässäkin tapauksessa olevan vähemmän tehokas kuin 5-HT₃-reseptorin antagonistit. Tiedot, jotka tukevat laskimonsisäisesti annettavan metoklopramidin tehoa leikkauksen jälkeiseen pahoinvointiin ja oksenteluun, viittaavat siihen, että sen teho on samanlainen kuin muiden tähän käyttöaiheeseen hyväksytyjen vaikuttavien aineiden.
- Esitettyjen tietojen mukaan vaikuttaa myös siltä, että metoklopramidi on tehokas akuutista migreenistä johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa, mutta yli 10 mg:n suuruiset annokset eivät lisää tehoa. Tässä akuutissa käyttöaiheessa metoklopramidi saattaa myös parantaa suolen toimintaa, kun sitä annetaan suun kautta kipulääkkeiden käytön yhteydessä.
- Yhdenmukaista näyttöä metoklopramidin hyödyistä gastropareesin, gastroesofageaalisen refluksitaudin ja dyspepsian hoidossa ei ole. Nämä kaikki ovat kroonisia sairauksia, joissa tarvitaan pitkäaikaista hoitoa, jolloin potilaalle aiheutuu kroonisten neurologisten haittavaikutusten riski. Ei myöskään ole näyttöä siitä, että metoklopramidilla olisi merkitystä käyttöaiheessa adjuvantti kirurgisten ja radiologisten toimenpiteiden yhteydessä.
- Ekstrapyramidaaliset häiriöt muodostivat lähes puolet kaikista spontaanisti tehdyistä haittavaikutusilmoituksista valmistajan tietokannassa (1 749 tapausta 4 005 tapauksesta joulukuuhun 2011 mennessä). Näiden häiriöiden ilmoitusaste oli lapsilla kuusi kertaa suurempi kuin aikuisilla, joskaan laskelmissa ei voitu ottaa asianmukaisesti huomioon käyttömalleja eri ikäryhmissä. Ekstrapyramidaalisia häiriöitä esiintyi todennäköisemmin usean annoksen jälkeen, joskin yleensä hoidon alkuvaiheessa, ja harvemmin silloin, kun infuusionopeus oli pieni laskimonsisäisesti annosteltavaa metoklopramidia käytettäessä. Lääkkeillä potilailla vaikutti olevan suurentunut mahdollisesti korjaantumattoman tardiivisen dyskinesian riski pitkäaikaisen hoidon jälkeen. Lasten osalta on myös ilmoitettu suuri määrä yliannostustapauksia, jotka liittyivät erityisesti suun kautta otettaviin nestemäisiin valmisteisiin.
- Metoklopramidin käyttöön liittyviä kardiovaskulaarisia reaktioita koskevat ilmoitukset olivat hyvin harvinaisia ja liittyivät lähinnä laskimonsisäisesti annettaviin valmisteisiin ja potilaisiin, joilla oli sydänsairauden riskitekijöitä, kuten hypotensio, sokkitila, pyörtyminen, bradykardia, eteis-kammiokatkos ja sydämenpysähdys.

Kun erityisesti lapsia ja nuoria koskeva neurologisten ja muiden haittavaikutusten riski otetaan huomioon, komitea katsoi, että metoklopramidin käyttöaiheet on rajoitettava lyhytaikaiseen hoitoon, kun tehosta on riittävästi näyttöä, ja enimmäisannos on 0,5 mg painokiloa kohden päivässä. Tuotetiedot on korjattu vastaavasti, ja lääkkeen määrääjille on lähetetty lisää tietoa kansallisella tasolla.

Lisätietoa lääkkeestä

Metoklopramidi on pahoinvointilääke. Se vaikuttaa siihen aivojen osaan, joka laukaisee pahanolontunteen. Se myös stimuloi mahalaukun ja suoliston yläosan liikettä, jolloin ravinnon kulku suolessa nopeutuu. Se on hyväksytty useisiin käyttöaiheisiin, jotka vaihtelevat EU:n eri jäsenvaltioissa, ja sitä on saatavana eri lääkemuodoissa: injektiona (suoneen tai lihakseen annettavana), tabletteina,

oraaliliuksena ja peräpuikkoina. Metoklopramidia sisältävät lääkevalmisteet on hyväksytty kaikissa EU:n jäsenvaltioissa kansallisten menettelyjen kautta, ja niitä on ollut saatavana useita vuosia useilla eri kauppanimillä.

Lisätietoa menettelystä

Metoklopramidia sisältävien lääkevalmisteiden arviointi aloitettiin Ranskan pyynnöstä joulukuussa 2011 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla. Tätä oli edeltänyt EU:n jäsenvaltioiden tekemä arviointi metoklopramidia sisältävien lääkevalmisteiden käytöstä lapsilla lastenlääkkeistä annetun asetuksen N:o 1901/2006 45 artiklan mukaisesti. Arvioinnissa havaittiin vuonna 2010 neurologisten haittavaikutusten riski ja suositeltiin useita riskinpientämistoimia. Vuonna 2011 Ranskan lääkevirasto toteutti kansallisen arvioinnin valmisteiden käytöstä lapsilla, ja arvioinnissa korostui se, että haittavaikutuksista ilmoitettiin edelleen, vaikka vuosien varrella oli toteutettu erilaisia riskinpientämistoimia. Siksi Ranskan lääkevirasto pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan hyöty-riskisuhdetta kaikissa potilasryhmissä ja erityisesti lapsilla ja vanhuksilla. Tämän arvioinnin ja lääkevalmistekomitean alkuperäisen lausunnon jälkeen yksi metoklopramidia sisältäviä lääkevalmisteita valmistava yhtiö pyysi lausunnon uudelleenarviointia, mihin sillä oli laillinen oikeus. Uudelleenarviointi tehtiin.

Uudelleenarvioinnin jälkeen lopullinen lääkevalmistekomitean suositus lähetettiin Euroopan komissioon, joka puolsi suositusta ja antoi 20. joulukuuta 2013 oikeudellisesti sitovan, koko EU:ssa voimassa olevan päätöksen.

Tiedottajiemme yhteystiedot

Monika Benstetter tai Martin Harvey

Puh. +44 (0)20 7418 8427

Sähköposti: press@ema.europa.eu