



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. gada 20. decembris
EMA/13239/2014 Corr. 1

Eiropas Zāļu aģentūra iesaka mainīt metoklopramīda lietošanas kārtību

Pārmaiņu galvenais mērķis ir mazināt neiroloģisku blakusparādību risku

Eiropas Zāļu aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) 24. oktobrī apstiprināja iepriekš ieteiktās metoklopramīdu saturošo zāļu lietošanas izmaiņas Eiropas Savienībā (ES), kas ietver šo zāļu devas un lietošanas ilguma ierobežošanu, lai mazinātu zināmo potenciāli nopietno neiroloģisko (ar galvas smadzenēm un nerviem saistīto) blakusparādību risku. Vēlāk pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka lūguma pārskatīja Komitejas 2013. gada 26. jūlija sākotnējo atzinumu.

Metoklopramīdu saturošās zāles ir atsevišķi reģistrētas konkrētās Eiropas Savienības dalībvalstīs, arī apstiprinātās indikācijas ir dažādas, piemēram, dažādas etioloģijas slikta dūša un vemšana (piemēram, pēc ārstēšanas ar pretvēža ķīmijterapiju vai staru terapiju, pēc operācijas vai saistībā ar migrēnu) un kuņģa-zarnu trakta motilitātes traucējumi (gadījumi, kad normāla uztura pārvietošanās pa zarnām ir aizkavēta).

Sākotnējo metoklopramīda pārskatīšanu veica pēc Francijas Zāļu aģentūras (*ANSM*) lūguma, kad aizvien saglabājās bažas par drošumu blakusparādību dēļ un bažas par iedarbīgumu. *ANSM* lūdza *CHMP* pārskatīt šo zāļu ieguvumus un risku visām vecuma grupām un ieteikt saskaņotas indikācijas visā Eiropas Savienībā. Pārskatīšanā apstiprinājās labi zināmais neiroloģisko reakciju, piemēram, īslaicīgu ekstrapiramidālu traucējumu, dažādu patvaļīgu kustību traucējumu, kas var izraisīt muskuļu spazmas (kas nereti skar galvu un kaklu) un tardīvās diskinezijas (nekontrolējamu kustību, piemēram, vaibstīšanās un raustišanās) risks. Akūtu (īslaicīgu) neiroloģisku reakciju risks lielāks ir bērniem, lai gan par tardīvo diskineziju biežāk ziņots gados vecākiem cilvēkiem, un risks ir palielināts, lietojot lielas devas, vai ilgstošas ārstēšanas gadījumā. Pierādījumi liecina, ka šis risks pārsniedz metoklopramīda sniegtos ieguvumus gadījumos, kad nepieciešama ilgstoša ārstēšana. Bijuši arī ļoti reti gadījumi, kad konstatēta nopietna ietekme uz sirdi vai asinsriti, īpaši pēc injekcijas.

Pārskatīšanas laikā Komiteja apstiprināja tās ieteikumu, ka metoklopramīdu drīkst reģistrēt vienīgi īslaicīgai lietošanai (līdz piecām dienām), ka to nedrīkst lietot bērniem līdz viena gada vecumam un ka bērniem pēc viena gada vecuma to drīkst lietot vienīgi kā otrās izvēles līdzekli (pēc tam, kad apsvērti vai izmēģināti citi ārstēšanas līdzekļi) vēlīnas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei pēc ķīmijterapijas, kā arī sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai pēc operācijas. Pieaugušajiem Komiteja šīs zāles ieteica lietot sliktas dūšas un vemšanas profilaksei un ārstēšanai, piemēram, saistībā ar ķīmijterapiju, staru terapiju, operāciju un ārstējot migrēnu. Turklāt pieaugušajiem un bērniem jāierobežo maksimālā



ieteicamā deva un no tirgus jāatsauc lielāka stipruma zāļu formas, to vidū perorālie šķidrums, kuru stiprums pārsniedz 1 mg/ml. Ir zināmi zāļu pārdozēšanas gadījumi bērniem, lietojot šādus perorālus šķidrumus.

Pēc lielāka stipruma perorālo šķidrumu ražotāja lūguma Komiteja pārskatīja pierādījumus, uz kuriem balstīts tās secinājums, ka perorāliem šķīdumiem, kuru stiprums pārsniedz 1 mg/ml, vairs nevajadzētu būt pieejamiem, kā arī uzņēmuma iesniegtos argumentus un ierosinājumus riska mazināšanai, proti, lielāka stipruma šķīduma lietošanas ierobežošanu bērniem. Tomēr CHMP secināja, ka, lai gan šķīdrajām zāļu formām bija daži ieguvumi, piemēram, vieglāka devu pielāgošana pacientiem ar pavājinātu nieru vai aknu darbību, 1 mg/ml šķīdumu var lietot gadījumos, kad ir piemērota šķidra zāļu forma, un Komiteja nebija pārliecināta, ka ierosinātie ierobežojumi būtu pietiekami, lai mazinātu zāļu lietošanas kļūdu un pārdozēšanas risku bērniem. Lai gan bija izteikta doma, ka pieaugušo devu precīza lietošana, izmantojot 1 mg/ml šķīdumu, būtu apgrūtināta, jo nepieciešams liels skaits pilienu, problēmām nevajadzētu būt, ievērojot Komitejas ieteikumu šķidrās zāļu formas ievadīt ar mērierīci, piemēram, graduētu perorālo šļirci.

Detalizēti ieteikumi pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem ir sniegti turpmāk.

CHMP ieteikumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kura 2013. gada 20. decembrī pieņēma galīgo juridiski saistošo lēmumu, kas ir spēkā visā Eiropas Savienībā (ES).

Informācija pacientiem

- Metoklopramīdu lieto, lai novērstu vai ārstētu slikto dūšu un vemšanu, tostarp slikto dūšu un vemšanu, ko var izraisīt pretvēža zāles vai starpstarpo terapija, operācija vai migrēnas lēkme. To lieto injekcijas veidā, iekšķīgi vai supozitoriju veidā.
- Zināms, ka metoklopramīds dažreiz izraisa īslaicīgas blakusparādības, kas ietekmē nervu sistēmu, kā rezultātā rodas patvaļīgas kustības, piemēram, raustīšanās un nervu tiki. Tās biežāk novēro bērniem un jauniem cilvēkiem, kā arī lietojot lielas devas. Citas nervu sistēmas blakusparādības var rasties, lietojot metoklopramīdu ilgstoši, un biežāk tās rodas gados vecākiem cilvēkiem.
- Tādēļ ieteicamā lietošana bērniem tagad ir ierobežota un ietver sliktas dūšas un vemšanas profilaksi pēc ārstēšanas ar pretvēža zālēm vai sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanu pēc operācijas, turklāt, tikai gadījumos, kad citi ārstēšanas līdzekļi nav efektīvi vai tos nevar lietot.
- Metoklopramīdu vairs nedrīkst lietot bērniem līdz viena gada vecumam.
- Gan pieaugušajiem, gan bērniem metoklopramīdu drīkst lietot ne ilgāk kā piecas dienas.
- Maksimālā ieteicamā zāļu deva pieaugušajiem ir samazināta līdz 30 mg dienas devai, un dažus lielas devas preparātus atsauks no tirgus, jo tie vairs nebūs nepieciešami.
- Citu ilgstošāku traucējumu gadījumā šo zāļu sniegtie ieguvumi neaizņems to blakusparādību risku. Tādēļ tās vairs nedrīkst lietot, lai ārstētu tādus traucējumus kā grēmas, gremošanas traucējumi un skābes atvilkis, vai hroniskus (ilgstošus) traucējumus, kas saistīti ar lēnu kuņģa iztukšošanos.
- Ja Jūs lietojat metoklopramīdu (īpaši ilgstošu traucējumu gadījumā), ārsts nākamajā ieplānotajā apmeklējumā pārskatīs Jūsu ārstēšanu un dažos gadījumos, iespējams, Jums ieteiks citu ārstēšanu. Pacientiem, kuriem ir radušies jautājumi, jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Lai mazinātu neiroloģisku un citu nevēlamu blakusparādību risku, metoklopramīds tagad ir reģistrēts vienīgi īslaicīgai lietošanai (līdz piecām dienām). To vairs nedrīkst lietot tādu hronisku

traucējumu kā gastroparēzes, dispepsijas un gastro-ezofageālā atvīļņa slimības gadījumā, kā arī papildterapijas veidā, veicot ķirurģiskas un radioloģiskas procedūras.

- Pieaugušajiem metoklopramīds aizvien ir indicēts pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas (*PONV*), staru terapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas un vēlīnas (bet ne akūtas) ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei, kā arī sliktas dūšas un vemšanas simptomātiskai ārstēšanai arī gadījumos, kas saistīti ar akūtu migrēnu (kad to var lietot arī perorālo pretsāpju līdzekļu uzsūkšanās uzlabošanai).
- Bērniem metoklopramīds ir reģistrēts vienīgi kā otrās izvēles zāles vēlīnas ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei un diagnosticētas *PONV* ārstēšanai. Lietošana ir kontraindicēta bērniem līdz viena gada vecumam.
- Pieaugušajiem un bērniem maksimālā deva 24 stundu laikā ir 0,5 mg uz kg ķermeņa masas; pieaugušajiem tradicionālo zāļu formu parastā deva (ievadīšanai visos veidos) ir 10 mg līdz trim reizēm dienā. Bērniem ieteicamā deva ir 0,1–0,15 mg uz kg ķermeņa masas, lietojot atkārtoti līdz trim reizēm dienā. Zāļu aprakstā būs iekļauta dozēšanas tabula bērniem.
- Īpaši perorālās šķidrās zāļu formas ir saistītas ar zāļu pārdozēšanu bērniem. Perorālos šķidrumus, kas satur vairāk nekā 1 mg/ml aktīvās vielas, atsauks no tirgus, un pārējo zāļu formu perorālās devas jālieto, izmantojot atbilstoši veidotu graduētu perorālo šļirci, lai nodrošinātu precizitāti.
- Atsauks arī intravenozās zāļu formas, kuru koncentrācija pārsniedz 5 mg/ml, un supozitorijus, kas satur 20 mg aktīvās vielas.
- Intravenozās devas jāievada lēnas bolus injekcijas veidā vismaz trīs minūšu laikā, lai mazinātu nevēlamo blakusparādību risku.
- Ņemot vērā ļoti retos ziņojumus par nopietnām kardiovaskulārām reakcijām saistībā ar metoklopramīdu, īpaši intravenozas ievadīšanas gadījumā, īpaša piesardzība jāievēro paaugstināta riska grupām, tostarp gados veciem cilvēkiem, pacientiem, kuriem ir sirds vadīšanas traucējumi, nekorigēti elektrolītu līdzsvara traucējumi vai bradikardija, un tiem, kuri lieto citas zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu.
- Pacientiem, kuri pašlaik regulāri lieto metoklopramīdu, plānotā (nevis ārkārtas) medicīniskā apmeklējuma laikā jāpārskata ārstēšana.

Aģentūras ieteikumi ir balstīti uz metoklopramīdu saturošo zāļu ieguvumu un riska pārskatīšanu visām indikācijām un populācijām. To vidū bija publicēti pētījumi un meta-analīzes par metoklopramīda iedarbīgumu un iespējamo nevēlamo blakusparādību ziņojumu analīzes.

- Dati par metoklopramīda lietošanu akūtas ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas (*CINV*) gadījumā bija ierobežoti un liecināja, ka metoklopramīds darbojas sliktāk par 5-HT₃ antagonistiem, turklāt bija jālieto lielas tā devas, kas ir saistītas ar būtiski palielinātu nevēlamo blakusparādību risku. Bija vairāk konsekventu pierādījumu par salīdzināmību ar 5-HT₃ antagonistiem, lietojot vēlīnas *CINV* gadījumā. Bija arī daži pierādījumi, kas liecina par nozīmi staru terapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas gadījumā, lai gan atkal tas šķita mazāk efektīvs nekā 5-HT₃ antagonistiem. Pierādījumi par metoklopramīda lietošanu pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas gadījumā liecina, ka tas ir tikpat efektīvs kā citi reģistrētie ārstēšanas līdzekļi.
- Pierādījumi arī liecināja par iedarbīgumu ar migrēnu saistītas sliktas dūšas un vemšanas gadījumā, bet tie liecināja, ka par 10 mg lielākas devas nepalielina efektivitāti. Metoklopramīda ietekme uz zarnu motilitāti var sniegt ieguvumu, lietojot iekšķīgi kopā ar pretsāpju līdzekļiem šajā akūtajā situācijā.

- Nebija pierādījumu par konsekventu ieguvumu gastroparēzes, gastro-efofageālā atvīļņa slimības un dispepsijas gadījumā. Šie visi ir hroniski traucējumi, kuru gadījumā nepieciešama ilgstoša ārstēšana, kas pakļauj pacientus hronisku neiroloģisku blakusparādību riskam. Nebija arī pierādījumu, kas apliecinātu nozīmi, lietojot papildterapijas veidā ķirurģisku un radioloģisku procedūru gadījumā.
- Ekstrapiramidālie traucējumi veidoja gandrīz pusi no visiem spontāniem ziņojumiem par nevēlamām blakusparādībām ražotāja datubāzē (1749 gadījumi no 4005 līdz 2011. gada decembrim). Aprēķināts, ka šo traucējumu ziņošanas biežums bērniem ir sešas reizes lielāks nekā pieaugušajiem, lai gan nebija iespējams precīzi novērtēt lietošanas veidu dažādās vecuma grupās. Ekstrapiramidālie traucējumi biežāk radās pēc vairāku devu lietošanas, lai gan parasti ārstēšanas sākumā, to iespējamība bija mazāka, ievadot metoklopramīdu intravenozi lēnākas infūzijas veidā. Gados vecākiem cilvēkiem bija lielāks potenciāli neatgriezeniskas tardīvās diskinēzijas risks pēc ilgstošākas ārstēšanas. Konstatēja arī nozīmīgu skaitu ziņojumu par zāļu pārdozēšanu bērniem, īpaši lietojot šķidrās perorālās zāļu formas.
- Ziņojumi par kardiovaskulārām reakcijām saistībā ar metoklopramīdu bija ļoti reti un galvenokārt saistīti ar intravenozām zāļu formām, kas lietotas pacientiem ar esošu sirds slimību risku; to vidū bija hipotensija, šoks, sinkope, bradikardija vai atrioventrikulāra blokāde un sirdsdarbības apstāšanās.

Ņemot vērā zināmo neiroloģisko un citu nevēlamo blakusparādību risku, īpaši bērniem un jauniem cilvēkiem, Komiteja secināja, ka metoklopramīda indikācijas ir jāierobežo un tas lietojams tikai īslaicīgi, maksimālā devā 0,5 mg uz kilogramu ķermeņa masas dienā un gadījumos, kad ir pietiekami pierādījumu par iedarbīgumu. Zāļu aprakstā ir veikti atbilstoši grozījumi, un zāļu parakstītājiem dalībvalstu līmenī ir nosūtīta papildu informācija.

Sīkāka informācija par zālēm

Metoklopramīds ir zāles, kas darbojas kā pretvemšanas līdzeklis (zāles, ko lieto sliktas dūšas un vemšanas mazināšanai), ietekmējot to galvas smadzeņu daļu, kas izraisa sliktas dūšas sajūtu. Tas stimulē arī kuņģa un zarnu trakta augšdaļas kustības, paātrinot satura pārvietošanos pa zarnām. Tas ir reģistrēts dažādām indikācijām, kas atšķiras Eiropas Savienības dalībvalstīs, un ir pieejams dažādās zāļu formās, tostarp injekciju veidā (ievadīšanai vēnā vai muskulī), tablešu vai iekšķīgi lietojamu šķidrumu un supozitoriju veidā. Metoklopramīdu saturošas zāles ir reģistrētas nacionālo procedūru veidā visās Eiropas Savienības dalībvalstīs un ir bijušas pieejamas daudzus gadus ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem.

Sīkāka informācija par procedūru

Metoklopramīdu saturošo pārskatīšanu sāka 2011. gada decembrī pēc Francijas lūguma saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. Pēc tam sekoja metoklopramīdu saturošo zāļu lietošanas pārskatīšana bērniem Eiropas Savienības dalībvalstīs saskaņā ar Pediatriskās Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45. pantu, kuras laikā 2010. gadā konstatēja neiroloģisku blakusparādību risku un ieteica vairākus riska mazināšanas pasākumus. Francijas Zāļu aģentūra 2011. gadā, pārskatot lietošanu bērniem dalībvalstu līmenī, akcentēja, ka, neraugoties uz dažādiem gadu gaitā īstenotiem riska mazināšanas pasākumiem, aizvien tiek saņemti ziņojumi par blakusparādībām. Tādēļ Francijas Zāļu aģentūra lūdza CHMP novērtēt ieguvumu un riska attiecību visās populācijās, īpaši bērniem un gados vecākiem cilvēkiem. Pēc šī novērtējuma un CHMP sākotnējā atzinuma sniegšanas viens no

metoklopramīdu saturošo zāļu ražotājiem izmantoja savas likumīgās tiesības un lūdza pārskatīt atzinumu, kas arī pienācīgi tika izdarīts.

Pēc pārskatīšanas CHMP galīgo ieteikumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja, 2013. gada 20. decembrī pieņemot visā Eiropas Savienībā juridiski saistošu lēmumu.

Mūsu preses sekretāru kontaktinformācija

Monika Benstetter vai Martin Harvey

Tālr.: +44 (0)20 7418 8427

E-pasts: press@ema.europa.eu