



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Evropska agencija za zdravila priporoča spremembe pri uporabi metoklopramida

Spremembe so namenjene predvsem zmanjšanju tveganja za nevrološke neželene učinke

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila je dne 24. oktobra potrdil predhodno priporočene spremembe pri uporabi zdravil, ki vsebujejo metoklopramid, v Evropski uniji (EU), vključno z omejitvijo odmerka in trajanja zdravljenja, s katerimi se želi zmanjšati znana tveganja za potencialno resne nevrološke neželene učinke (učinke na možgane in živce). Spremembe je odbor potrdil po ponovnem pregledu mnenja, prvotno izdanega dne 26. julija 2013, ki ga je zahteval imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Zdravila, ki vsebujejo metoklopramid, so bila v posameznih državah članicah EU odobrena ločeno in za različne indikacije, kot so na primer slabost in bruhanje zaradi različnih vzrokov (na primer po kemoterapiji ali radioterapiji za zdravljenje raka, po operaciji ali v povezavi z migreno) ter motnje gibljivosti prebavil (bolezni, pri katerih hrana počasneje prehaja skozi črevo kot običajno).

Prvoten pregled metoklopramida je sprožila francoska regulativna agencija za zdravila (ANSM) zaradi stalnih varnostnih zadržkov, ki so se pojavljali v zvezi z neželenimi učinki, in pomislekov glede učinkovitosti. Agencija ANSM je zaprosila odbor CHMP, da pregleda koristi in tveganja, povezana s temi zdravili, pri vseh starostnih skupinah in priporoči enotne indikacije za celotno EU. Pregled je potrdil že znana tveganja za nevrološke neželene učinke, kot so na primer kratkotrajne ekstrapiramidne motnje, med katere sodijo različne motnje gibanja, ki lahko vključujejo mišične spazme (ki pogosto prizadenejo glavo in vrat) ter tardivno diskinezijo (nehoteni gibi, na primer grimase in trzanje). Tveganje za akutne (kratkotrajne) nevrološke neželene učinke je večje pri otrocih, čeprav o tardivni diskineziji pogosteje poročajo pri starejših, tveganje pa se poveča pri večjih odmerkih in pri dolgotrajnem zdravljenju. Dokazi so pokazali, da so pri boleznih, ki zahtevajo dolgotrajno zdravljenje, ta tveganja večja od koristi metoklopramida. Poleg tega so zabeležili tudi zelo redke primere resnih neželenih učinkov na srce in ožilje, ki so se pojavili predvsem po injiciranju.

Odbor je med ponovnim pregledom potrdil priporočilo, da bi moral biti metoklopramid odobren samo za kratkotrajno uporabo (največ 5 dni), da se ne bi smel uporabljati pri otrocih, mlajših od 1 leta, in da bi se moral pri otrocih, starejših od 1 leta, uporabljati samo kot zdravilo druge izbire (potem ko se pretehta ali preskusi druge možnosti zdravljenja) za preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja zaradi kemoterapije ter za zdravljenje slabosti in bruhanja po operaciji. Pri odraslih pa bi se po



priporočilu odbora moral uporabljati za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja, ki se na primer pojavita zaradi kemoterapije, radioterapije, operacije ali migrene. Poleg tega je treba omejiti največje priporočene odmerke pri odraslih in otrocih, vse pripravke s koncentracijo, večjo od 1 mg/ml, vključno s tekočimi pripravki za peroralno uporabo, pa umakniti s trga. Tovrstni tekoči pripravki za peroralno uporabo so bili povezani s prevelikim odmerjanjem pri otrocih.

Na zahtevo izdelovalca peroralnih raztopin z večjo jakostjo je odbor ponovno proučil dokaze, na podlagi katerih je presodil, da peroralne raztopine s koncentracijo nad 1 mg/ml ne smejo biti več na voljo, ter argumente in predloge v zvezi z zmanjšanjem tveganja, ki jih je podala družba, zlasti omejitve uporabe raztopin z večjo jakostjo pri otrocih. Vendar pa je odbor CHMP zaključil, da tekoči pripravki sicer imajo določene prednosti, kot je na primer lažje prilagajanje odmerkov pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic ali jeter, vendar pa se lahko v primerih, ko je primerna uporaba tekočega pripravka, uporabi raztopina s koncentracijo 1 mg/ml. Poleg tega ni bil prepričan, da bi predlagane omejitve zadoščale za zmanjšanje tveganja za napake in preveliko odmerjanje pri otrocih. Imetnik dovoljenja za promet je trdil, da bi bilo z raztopino s koncentracijo 1 mg/ml težko odmeriti ustrezen odmerek za odrasle, ker bi bilo potrebno veliko število kapljic, vendar pa je to težavo mogoče rešiti z upoštevanjem priporočila odbora, da naj se tekoči pripravki dajejo z odmernim pripomočkom, kot je na primer merilna brizga za peroralno dajanje.

Podrobna priporočila za bolnike in zdravstvene delavce so na voljo v nadaljevanju.

Odbor CHMP je priporočilo posredoval Evropski komisiji, ki ga je potrdila in dne 20. decembra 2013 sprejela končno pravno zavezujočo odločbo, ki velja za celotno Evropsko unijo (EU).

Informacije za bolnike

- Metoklopramid se uporablja za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja, vključno s slabostjo in bruhanjem, ki se lahko pojavita zaradi zdravljenja proti raku ali radioterapije, operacije ali migrenskega napada. Daje se z injiciranjem, skozi usta ali v obliki svečk.
- Znano je, da lahko metoklopramid včasih povzroči kratkotrajne neželene učinke na živčni sistem, ki povzročijo nehotene gibe, kot so na primer trzljaji in živčni tiki, pogostejši pa so pri otrocih in mladini ter pri večjih odmerkih. Drugi neželeni učinki na živčni sistem se lahko pojavijo, kadar se metoklopramid uporablja dlje časa, in so pogostejši pri starejših.
- Priporočena uporaba pri otrocih je zato po novem omejena na preprečevanje slabosti in bruhanja, ki se pojavita v dneh po zdravljenju z zdravili proti raku, ter na zdravljenje slabosti in bruhanja po operaciji, izključno kadar druge možnosti zdravljenja niso učinkovite ali pa jih ni mogoče uporabiti.
- Metoklopramid se ne sme več uporabljati pri otrocih, mlajših od 1 leta.
- Tako pri otrocih kot odraslih se metoklopramid lahko uporablja največ 5 dni.
- Priporočeni največji odmerek zdravila pri odraslih je po novem manjši in znaša skupno 30 mg na dan, nekatera zdravila z veliko jakostjo pa bodo umaknjena s trga, saj ne bodo več potrebna.
- Pri drugih boleznih, ki zahtevajo daljše zdravljenje, koristi tega zdravila niso večje od tveganj za neželene učinke. Zato se ne sme več uporabljati za zdravljenje bolezni, kot so na primer prebavne motnje, zgaga in refluks kisline, ali kroničnih (dolgotrajnih) motenj zaradi počasnega praznjenja želodca.
- Če jemljete metoklopramid (še zlasti za dolgotrajno zdravljenje), bo vaš zdravnik ob naslednjem obisku ponovno ocenil predpisano zdravljenje in v določenih primerih priporočil drugega. Bolniki, ki imajo kakršna koli vprašanja, naj se posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

- Da bi zmanjšali tveganja za nevrološke in druge neželene učinke, je metoklopramid po novem odobren samo za kratkotrajno uporabo (največ 5 dni). Ne sme se več uporabljati pri kroničnih boleznih, kot so na primer gastropareza, dispepsija in gastroezofagealna refluksna bolezen, ter kot dodatek pri kirurških in radioloških posegih.
- Pri odraslih je metoklopramid še naprej indiciran za preprečevanje slabosti in bruhanja po operaciji, slabosti in bruhanja zaradi radioterapije ter zapoznele (vendar ne akutne) slabosti in bruhanja zaradi kemoterapije ter za simptomatsko zdravljenje slabosti in bruhanja, vključno s slabostjo in bruhanjem zaradi akutne migrene (pri tem se lahko uporablja tudi za izboljšanje absorpcije peroralnih analgetikov).
- Pri otrocih je metoklopramid odobren samo kot zdravilo druge izbire za preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja zaradi kemoterapije ter za zdravljenje nastale slabosti in bruhanja po operaciji. Uporaba je kontraindicirana pri otrocih, mlajših od 1 leta.
- Največji odmerek za odrasle in otroke v 24 urah je 0,5 mg na kg telesne mase. Pri odraslih je običajen odmerek konvencionalnih pripravkov (vse poti) 10 mg največ trikrat na dan. Priporočeni odmerek za otroke je 0,1 do 0,15 mg na kg telesne mase, ki se lahko daje največ trikrat na dan. V informacije o zdravilu bo vključena razpredelnica za določanje odmerkov pri otrocih.
- Tekoči pripravki za peroralno uporabo so bili posebno pogosto povezani s prevelikim odmerjanjem pri otrocih. Tekoči pripravki za peroralno uporabo s koncentracijo, večjo od 1 mg/ml, bodo umaknjeni s trga, peroralne odmerke ostalih pripravkov pa je treba dajati z ustrezno graduirano brizgo za peroralno dajanje, ki bo zagotovila natančno odmerjanje.
- Prav tako bodo umaknjeni intravenski pripravki s koncentracijo, večjo od 5 mg/ml, in svečke v odmerku 20 mg.
- Intravenske odmerke je treba dajati v obliki počasnega bolusa, ki traja najmanj 3 minute, saj se tako zmanjša tveganje za neželene učinke.
- Zaradi zelo redkih resnih srčno-žilnih neželenih učinkov, povezanih z metoklopramidom, o katerih so poročali predvsem pri intravenski uporabi, je potrebna posebna previdnost pri populacijah, pri katerih bi lahko obstajalo povečano tveganje, vključno pri starejših, bolnikih z motnjami srčne prevodnosti, nezdravljenim neravnovesjem elektrolitov ali bradikardijo in tistih, ki jemljejo druga zdravila, ki podaljšajo interval QT.
- Pri bolnikih, ki redno jemljejo metoklopramid, je treba ob naslednjem (neurgentnem) obisku pri zdravniku ponovno oceniti predpisano zdravljenje.

Priporočila agencije temeljijo na pregledu razmerja med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metoklopramid, pri vseh indikacijah in populacijah. Pri tem so pregledali objavljene študije in metaanalize podatkov o učinkovitosti metoklopramida ter analize poročil o domnevnih neželenih učinkih.

- Podatki o uporabi metoklopramida pri akutni slabosti in bruhanju zaradi kemoterapije so omejeni in so pokazali, da je metoklopramid slabši od antagonistov 5-HT₃ in da so potrebni veliki odmerki, ki so povezani z močno povečanim tveganjem za neželene učinke. Podatki o uporabi za zapoznelo slabost in bruhanje po kemoterapiji so dosledneje kazali na primerljivost z antagonistom 5-HT₃. Našli so tudi nekaj dokazov o tem, da metoklopramid ima vlogo pri slabosti in bruhanju zaradi radioterapije, vendar se ponovno zdi, da je manj učinkovit od antagonistov 5-HT₃. Dokazi o uporabi

intravenskega metoklopramida pri slabosti in bruhanju po operaciji kažejo, da je prav tako učinkovit kot druga odobrena zdravila.

- Prav tako dokazi kažejo, da je učinkovit pri slabosti in bruhanju zaradi akutne migrene, vendar pa se zdi, da odmerki nad 10 mg ne izboljšajo njegove učinkovitosti. Učinki metoklopramida na gibljivost črevesa so lahko koristni, kadar se metoklopramid pri tem akutnem stanju daje peroralno skupaj z analgetiki.
- Našli niso nobenih dokazov o doslednih koristih pri gastroparezi, gastroezofagealni refluksni bolezni in dispepsiji, kroničnih boleznih, ki zahtevajo dolgotrajno zdravljenje, zaradi katerega pri bolnikih obstaja tveganje za kronične nevrološke neželene učinke. Pomanjkljivi so bili tudi dokazi, ki bi podprli vlogo metoklopramida kot dodatka pri kirurških in radioloških posegih.
- Skoraj polovico vseh spontanih poročil o neželenih učinkih v podatkovni zbirki izdelovalca so predstavljale ekstrapiramidne motnje (1749 primerov od 4005, zabeleženih do decembra 2011). Stopnja poročanja, izračunana za te motnje, je bila 6-krat višja pri otrocih kot pri odraslih, čeprav pri izračunu ni bilo mogoče natančno upoštevati vzorcev uporabe pri različnih starostnih skupinah. Ekstrapiramidne motnje so se pogosteje pojavljale po večkratnih odmerkih, vendar v zgodnjem obdobju zdravljenja, redkeje pa pri počasnejšem infundiranju, kadar so metoklopramid dajali intravensko. Zdi se, da pri starejših obstaja večje tveganje za potencialno trajno tardivno diskinezijo po dolgotrajnem zdravljenju. Zabeležili so tudi znatno število poročil o prevelikem odmerjanju pri otrocih, zlasti pri uporabi tekočih pripravkov za peroralno uporabo.
- Poročila o srčno-žilnih neželenih učinkih, povezanih z metoklopramidom, so bila zelo redka in v glavnem povezana z intravenskimi pripravki, ki so jih dajali bolnikom z obstoječimi dejavniki tveganja za bolezni srca, med katerimi so bili hipotenzija, šok, sinkopa, bradikardija ali atrioventrikularni blok ter zastoj srca.

Zaradi znanega tveganja za nevrološke in druge neželene učinke, zlasti pri otrocih in mladostnikih, je odbor zaključil, da je treba indikacije za metoklopramid omejiti na tiste, ki dopuščajo kratkotrajno uporabo pri največjem odmerku 0,5 mg na kg telesne mase na dan in pri katerih obstajajo zadostni dokazi o učinkovitosti. Informacije o zdravilu so bile ustrezno spremenjene, zdravstvenim delavcem, ki predpisujejo ta zdravila, pa so poslali dodatno obvestilo na nacionalni ravni.

Več o zdravilu

Metoklopramid je zdravilo, ki deluje kot antiemetik (zdravilo, ki se uporablja za lajšanje slabosti in bruhanja), pri čemer vpliva na del možganov, ki sproži občutek slabosti. Poleg tega spodbuja gibanje želodca in zgornjega dela črevesa, s čimer skrajša čas prehoda skozi črevesje. Odobren je za številne indikacije, ki se v posameznih državah članicah EU razlikujejo, in je na voljo v različnih oblikah: v obliki injekcije (ki se daje v veno ali mišico), tablet in peroralnih tekočin, ki se dajejo skozi usta, in svečk. Zdravila, ki vsebujejo metoklopramid, so bila odobrena po nacionalnih postopkih v vseh državah članicah EU in so že več let na voljo pod različnimi trgovskimi imeni.

Več o postopku

Pregled zdravil, ki vsebujejo metoklopramid, je bil sprožen decembra 2011 na zahtevo Francije v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES. Povod zanj je bil pregled uporabe zdravil, ki vsebujejo metoklopramid, pri otrocih, ki so ga države članice EU leta 2010 opravile v skladu s členom 45 pediatrične uredbe št. 1901/2006 in med katerim so odkrili tveganje za nevrološke neželene učinke ter

priporočili številne ukrepe za zmanjšanje tveganja. Pregled, ki ga je leta 2011 na nacionalni ravni opravila francoska regulativna agencija za zdravila, pri otrocih, je pokazal, da so kljub različnim ukrepom za zmanjšanje tveganja, sprejetim v preteklih letih, še vedno poročali o neželenih učinkih. Francoska agencija za zdravila je zato zaprosila odbor CHMP, da oceni razmerje med tveganji in koristmi pri vseh populacijah, še zlasti pa pri otrocih in starejših. Potem ko je odbor CHMP ocenil razmerje in izdal prvotno mnenje, je ena od družb, ki izdelujejo zdravila, ki vsebujejo metoklopramid, izkoristila zakonsko pravico, da zahteva ponoven pregled mnenja, ki je bil nato tudi ustrezno opravljen.

Potem ko je bil ponovni pregled zaključen, je odbor CHMP končno priporočilo posredoval Evropski komisiji, ki ga je potrdila in dne 20. decembra 2013 izdala pravno zavezujočo odločbo, ki velja za celotno EU.

Stopite v stik z našimi tiskovnimi predstavniki

Monika Benstetter ali Martin Harvey

Tel: +44 (0)20 7418 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu