



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 декември 2013 г.
EMA/13239/2014 Corr. 1

Европейската агенция по лекарствата препоръчва промени в употребата на метоклопрамид

Основната цел на промените е да се понижи рискът от неврологични нежелани реакции

На 24 октомври Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) към Европейската агенция по лекарствата потвърждава вече издадените препоръки за промени в употребата на съдържащите метоклопрамид лекарства в Европейския съюз (ЕС), включително ограничаване на дозата и продължителността на употребата им, за да минимизират познатите рискове от потенциално сериозни неврологични (мозъчни и нервни) нежелани реакции. Това е резултат от преразглеждане на становището на Комитета, първоначално издадено на 26 юли 2013 г. по искане на притежател на разрешението за употреба.

Съдържащите метоклопрамид лекарства са разрешени за употреба поотделно в различни държави – членки на ЕС, с различни показания като гадене и повръщане с различен произход (например след лечение с противоракова химиотерапия или лъчетерапия, след хирургична намеса или свързани с мигрена) и нарушения на стомашно-чревния мотилитет (състояния, при които нормалното преминаване на храната през червата е забавено).

Първоначалното преразглеждане на метоклопрамид е извършено по искане на френската регулаторна агенция по лекарствата (ANSM) в резултат на продължаващи опасения относно безопасността по отношение на нежеланите реакции и опасения, свързани с ефикасността. ANSM изисква CHMP да направи преглед на ползите и рисковете на тези лекарства при всички възрастови групи и да препоръча съгласувани показания в целия ЕС. Прегледът потвърждава добре известните рискове от неврологични реакции, например краткотрайни екстрапирамидални нарушения, група нарушения с неволеви движения, които могат да включват мускулни спазми (често засягащи главата и шията) и късна дискинезия (неконтролируеми движения, например гримасничене и потрепване). Рискът от остри (краткотрайни) неврологични реакции е по-висок при децата, макар че късна дискинезия се съобщава по-често при хората в напреднала възраст, и рискът нараства при високи дози или дългосрочно лечение. Данните показват, че тези рискове превишават ползите на метоклопрамид при заболявания, изискващи дългосрочно лечение. Наблюдавани са и много редки случаи на сериозни реакции, засягащи сърцето или кръвообращението, по-специално след инжектиране.



По време на преразглеждането Комитетът потвърждава препоръката си, че метоклопрамид трябва да бъде разрешен само за краткотрайна употреба (до 5 дни), че не трябва да се използва при деца на възраст под 1 година и че при деца над 1 година трябва да се използва само като втори терапевтичен избор (след като са обмислени или изпробвани други лечения) за предотвратяване на забавено гадене и повръщане след химиотерапия и при лечение на следоперативно гадене и повръщане. При възрастни Комитетът препоръчва употреба за профилактика и лечение на гадене и повръщане като тези, свързани с химиотерапия, лъчетерапия, хирургична намеса и при лечение на мигрена. Също така максималните препоръчителни дози при възрастни и деца трябва да бъдат ограничени, а лекарствените форми с по-голямо количество на активното вещество в дозова единица, включително пероралните течности, съдържащи повече от 1 mg/ml, да бъдат изтеглени от пазара. Тези перорални течности са свързани с предозиране при деца.

По искане на един от производителите на перорални разтвори с по-голямо количество на активното вещество в дозова единица Комитетът преразглежда доказателствата в подкрепа на становището си, че повече не трябва да се предлагат перорални разтвори със съдържание на повече от 1 mg/ml и аргументите и предложенията за минимизиране на риска, представени от фирмата, по-специално ограничаване на употребата на разтвори с по-голямо количество на активното вещество в дозова единица при деца. Въпреки това CHMP заключава, че независимо от факта, че течните дозови форми имат някои ползи, като например лесното коригиране на дозата при пациенти с намалена чернодробна или бъбречна функция, разтворът от 1 mg/ml би могъл да се използва в случаи, когато е подходяща течна лекарствена форма, и Комитетът не е убеден, че предложените ограничения биха били достатъчни за намаляване на риска от грешки и предозиране при деца. Макар да се предполага, че би било трудно дозите за възрастни да се прилагат точно във вид на разтвор от 1 mg/ml поради необходимия голям брой капки, не би следвало да има проблем, ако се следва препоръката на Комитета за прилагане на течните препарати чрез мерително изделие, като например градуирана спринцовка за перорални форми.

Подробни препоръки за пациентите и медицинските специалисти са налични по-долу.

След това препоръката на CHMP е изпратена на Европейската комисия, която на 20 декември 2013 г. я приема с окончателно правно обвързващо решение, валидно в целия Европейски съюз (ЕС).

Информация за пациентите

- Метоклопрамид се използва за профилактика или лечение на гадене и повръщане, включително такива, които може да са причинени от противоракови лекарства или лъчетерапия, хирургична намеса или пристъп на мигрена. Прилага се чрез инжектиране, през устата или като супозитории.
- Известно е, че метоклопрамид понякога причинява краткотрайни нежелани реакции върху нервната система, които водят до неволеви движения, например потрепвания и нервни тикове, и са по-чести при деца и юноши и при високи дози. Други нежелани реакции върху нервната система може да се проявят, когато метоклопрамид се използва за продължителни периоди и по-често при хора в напреднала възраст .
- Затова препоръчаната употреба при деца понастоящем е ограничена до профилактика на гадене и повръщане, които се проявяват в дните след лечение с противоракови лекарства, или лечение на гадене и повръщане след хирургична намеса, и то само когато други лечения не действат или не могат да бъдат приложени.
- Метоклопрамид повече не трябва да се използва при деца на възраст под 1 година.
- Както при деца, така и при възрастни трябва да се използва само за максимум 5 дни.

- Препоръчителната максимална доза от лекарството е понижена при възрастни до общо 30 mg дневно и някои високодозови продукти ще бъдат изтеглени от пазара, тъй като повече няма да бъдат необходими.
- При други трайни заболявания ползите на това лекарство не превишават рисковете от нежелани реакции. Следователно то повече не трябва да се използва за лечение на заболявания като лошо храносмилане, киселини и киселинен рефлукс или хронични (дълготрайни) нарушения поради забавено изпразване на стомаха.
- Ако приемате метоклопрамид (особено при дълготрайни заболявания), лечението ще бъде преразгледано от Вашия лекар при следващия насрочен преглед и в някои случаи може да бъде препоръчано друго лечение. Пациентите, които имат въпроси, трябва да ги обсъдят със своя лекар или фармацевт.

Информация за медицинските специалисти

- За да се минимизира рискът от неврологични и други нежелани реакции, понастоящем метоклопрамид е разрешен за употреба за краткотрайна употреба (до 5 дни). Той повече не трябва да се използва при хронични заболявания, като например гастропареза, диспепсия и гастроезофагеален рефлукс, както и като допълнение към хирургични и радиологични процедури.
- При възрастни метоклопрамид остава показан при профилактика на следоперативно гадене и повръщане (PONV), предизвикани от лъчетерапия гадене и повръщане и забавени гадене и повръщане (но не остри), предизвикани от химиотерапия гадене и повръщане, и при симптоматично лечение на гадене и повръщане, включително такива, свързани с остра мигрена (когато може да се използва и за подобряване на абсорбцията на перорални аналгетици).
- При деца метоклопрамид е разрешен за употреба само като вариант от втора линия за профилактика на забавено гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия, и при доказани PONV. Употребата е противопоказана при деца на възраст под 1 година.
- При възрастни и деца максималната доза за 24 часа е 0,5 mg на kg телесно тегло. При възрастни обичайната доза конвенционални лекарствени форми (всички пътища на въвеждане) е 10 mg до 3 пъти дневно. При деца препоръчителната доза е 0,1 mg до 0,15 mg на kg телесно тегло до 3 пъти дневно. В информацията за продукта ще бъде включена таблица за дозиране за употреба при деца.
- Предимно пероралните течни лекарствени форми се свързват с предозиране при деца. Пероралните течности, съдържащи над 1 mg/ml, ще бъдат изтеглени от пазара, а пероралните дози на останалите лекарствени форми трябва да бъдат прилагани чрез подходящо изработена градуирана спринцовка за перорални форми за гарантиране на точността.
- Интравенозните лекарствени форми с концентрации над 5 mg/ml и супозиториите, съдържащи 20 mg, също ще бъдат изтеглени.
- Интравенозните дози трябва да бъдат прилагани под формата на бавна струя за най-малко 3 минути, за да се намали рискът от нежелани реакции.
- Предвид много редките съобщения за сериозни сърдечносъдови реакции, свързани с метоклопрамид, по-специално при интравенозния път на въвеждане, трябва да се подхожда с повишено внимание при популации, изложени на повишен риск, включително хора в напреднала възраст, пациенти с нарушения на сърдечната проводимост, некоригиран

електролитен дисбаланс или брадикардия и такива, приемащи други лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала.

- Лечението на пациентите, които понастоящем приемат редовно метоклопрамид, трябва да бъде преразгледано при редовен (неспешен) медицински преглед.

Препоръките на Агенцията се основават на преразглеждане на съотношението полза/риск на съдържащите метоклопрамид продукти при всички показания и популации. То включва публикувани проучвания и метаанализи на ефикасността на метоклопрамид и анализ на съобщенията за подозирани нежелани реакции.

- Данните относно употребата на метоклопрамид при остро гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия (CINV), са ограничени и показват, че метоклопрамид е по-малко ефикасен спрямо антагонисти на 5-HT₃ и налага по-високи дози, които са свързани с много висок риск от нежелани реакции. Доказателствата за сравнимостта с антагонисти на 5-HT₃ са по-еднозначни при употреба при забавено CINV. Съществуват и някои доказателства, които навеждат на мисълта, че играе роля при гадене и повръщане, предизвикани от лъчетерапия, въпреки че отново изглежда да е по-малко ефикасен от антагонистите на 5-HT₃. Доказателствата за метоклопрамид за интравенозно приложение при следоперативно гадене и повръщане показват, че е не по-малко ефективен от други разрешени за употреба лекарства.
- Доказателствата посочват също така и ефикасност при гадене и повръщане, свързани с остра мигрена, но изглежда дозите над 10 mg не водят до по-висока ефикасност. Ефектите от метоклопрамид върху чревната моторика може да бъдат от полза при пероралното му приложение с аналгетици при това остро състояние.
- Няма доказателства за еднозначна полза при гастропареза, гастроэзофагеален рефлукс и диспепсия, всичките хронични заболявания, които изискват продължително лечение, което излага пациентите на риск от хронични неврологични нежелани реакции. Липсват доказателства в подкрепа на ролята на метоклопрамид като допълнение при хирургични и радиологични процедури.
- В базата данни на производителя почти половината от всички спонтанни съобщения за нежелани реакции са екстрапирамидални нарушения (1749 от 4005 случая до декември 2011 г.). Изчислено е, че честотата на съобщаване на тези нарушения е 6 пъти по-висока при деца, отколкото при възрастни, въпреки че не е възможно да се отчетат точно моделите на употреба при различните възрастови групи. При интравенозно приложение на метоклопрамид вероятността за проява на екстрапирамидални нарушения е по-голяма след няколко дози, макар и обикновено на ранен етап от лечението, и е по-малка при по-ниска скорост на вливане. Изглежда пациентите в напреднала възраст са изложени на по-голям риск от потенциално необратима тардивна дискинезия след по-продължително лечение. Има и значителен брой съобщения за предозиране при деца, по-специално при течните перорални лекарствени форми.
- Съобщенията за сърдечносъдови реакции, свързани с метоклопрамид, изглежда са много редки и свързани предимно с интравенозните лекарствени форми, прилагани при пациенти с потенциален риск от сърдечно заболяване. Тези реакции включват хипотония, шок, синкоп, брадикардия или атриовентрикуларен блок и спиране на сърцето.

Предвид известния риск от неврологични и други нежелани реакции, по-специално при деца и юноши, Комитетът заключава, че показанията за метоклопрамид трябва да бъдат ограничени до краткотрайна употреба в максимална дневна доза от 0,5 mg на kg телесно тегло и при достатъчно

доказателства за ефикасност. Информацията за продукта е съответно изменена и допълнена, а на предписващите е изпратена допълнителна информация на национално ниво.

Повече за лекарството

Метоклопрамид представлява лекарство, което действа като антиеметик (лекарство, използвано за облекчаване на гадене и повръщане), повлиявайки върху онази част от мозъка, задействаща усещането за гадене. Лекарството стимулира също така движенията на стомаха и горната част от червата, като ускорява преминаването през тях. Разрешен е за употреба при редица показания, които са различни в отделните държави членки, и се предлага в различни лекарствени форми, включително като инжекция (прилагана във вена или мускул), таблетки или перорални течности, приемани през устата, и като супозитории. Съдържащите метоклопрамид лекарства са разрешени за употреба по национални процедури във всички държави – членки на ЕС, и се предлагат от много години под различни търговски имена.

Повече за процедурата

Прегледът на съдържащите метоклопрамид лекарства е предприет през декември 2011 г. по искане на Франция съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО. Той е следствие от преглед от страна на държавите – членки на ЕС, на съдържащите метоклопрамид лекарства при деца съгласно член 45 от Регламент (ЕО) № 1901/2006, който през 2010 г. установява риск от неврологични нежелани реакции и препоръчва редица мерки за минимизиране на риска. През 2011 г. при извършване на преглед на национално ниво, извършен при деца от страна на френската регулаторна агенция по лекарствата, се отбелязва, че въпреки различните мерки за минимизиране на риска, приложени през годините, продължават да се получават съобщения за нежелани реакции. Затова френската агенция по лекарствата изисква CHMP да извърши оценка на съотношението полза/риск при всички популации, по-специално при деца и хора в напреднала възраст. След тази оценка и издаването на първоначалното становище на CHMP една от фирмите производителки на съдържащи метоклопрамид лекарства, упражнява законното си право да поиска преразглеждане на становището, което съответно е направено.

След преразглеждането окончателната препоръка на CHMP е изпратена на Европейската комисия, която на 20 декември 2013 г. я приема с правно обвързващо решение, валидно в целия ЕС.

За връзка с нашите служители, отговорни за връзка с медиите

Monika Benstetter или Martin Harvey

Тел.: +44 (0)20 7418 8427

Имейл: press@ema.europa.eu