



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Det Europæiske Lægemiddelagentur anbefaler ændringer i anvendelsen af metoclopramid

Ændringerne har hovedsagelig til formål at nedsætte risikoen for neurologiske bivirkninger

Den 24. oktober bekræftede Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) de tidligere anbefalede ændringer i anvendelsen af lægemidler indeholdende metoclopramid i EU, heriblandt at dosis og anvendelsesvarighed for disse lægemidler begrænses for at minimere de kendte risici for potentielt alvorlige bivirkninger fra hjernen og nerverne (neurologiske bivirkninger). Forinden havde udvalget på anmodning af en markedsføringstilladelsesindehaver foretaget en fornyet overvejelse af sin oprindelige udtalelse af 26. juli 2013.

Lægemidler indeholdende metoclopramid er godkendt separat i hver enkelt EU-medlemsstat med forskellige godkendte indikationer såsom kvalme og opkastning af forskellige årsager (f.eks. efter kemoterapi eller strålebehandling, efter operationer eller i forbindelse med migræne) samt sygdomme med forsinkelse af den normale tarmpassage af føden (forstyrrelser i den gastrointestinale motilitet).

Den oprindelige gennemgang af metoclopramid blev udført på anmodning af den franske lægemiddelstyrelse (ANSM), efter at der fortsat var betænkelighed ved bivirkningerne og ved den terapeutiske virkning. ANSM anmodede CHMP om at gennemgå fordele og risici ved disse lægemidler hos alle aldersgrupper og anbefale ensartede indikationer i hele EU. Gennemgangen bekræftede de velkendte risici i form af neurologiske virkninger såsom kortvarige ufrivillige bevægelsesforstyrrelser, der kan være ledsaget af muskelspasmer, ofte af hoved og hals (ekstrapyramidale symptomer), og ukontrollerede bevægelser såsom grimasser og trækninger (tardiv dyskinesi). Risikoen for kortvarige (akutte) neurologiske virkninger er højere hos børn, skønt tardiv dyskinesi er beskrevet oftere hos ældre, og risikoen øges ved høje doser og ved langvarig behandling. Dokumentationen viste, at disse risici oversteg fordelene ved metoclopramid til sygdomme, der kræver langvarig behandling. Der har desuden været meget sjældne tilfælde af alvorlige bivirkninger fra hjertet eller kredsløbet, navnlig efter injektion.

Ved den fornyede overvejelse bekræftede udvalget sin anbefaling om, at metoclopramid kun burde godkendes til kortvarig anvendelse (op til fem dage), at det ikke burde anvendes til børn under 1 år, og at det til børn over 1 år kun burde anvendes som andetvalg (efter at anden behandling havde været overvejet eller forsøgt) til forebyggelse af forsinket kvalme og opkastning efter kemoterapi og til behandling af kvalme og opkastning efter operationer. Til voksne anbefalede udvalget anvendelse til



forebyggelse og behandling af kvalme og opkastning såsom ved kemoterapi, stråleterapi og operationer samt ved behandling af migræne. Desuden burde der indføres begrænsning af de anbefalede maksimale doser til voksne og børn, og formuleringer af højere styrke burde tages af markedet, herunder orale væsker med styrke over 1 mg/ml. Sådanne orale væsker har været forbundet med overdosering hos børn.

På anmodning af en fremstiller af orale opløsninger af højere styrke foretog udvalget en fornyet overvejelse, dels af dokumentationen til grund for udvalgets standpunkt om, at orale væsker med styrke 1 mg/ml burde tages af markedet, dels af virksomhedens argumenter og forslag til minimering af risikoen, specielt begrænsning af anvendelsen af den højere styrke opløsning hos børn. CHMP konkluderede imidlertid, at skønt de flydende formuleringer havde visse fordele såsom lettere dosisjustering hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, kunne opløsningen i styrken 1 mg/ml anvendes i situationer, hvor en flydende formulering er hensigtsmæssig, og udvalget var ikke overbevist om, at de foreslåede begrænsninger ville være tilstrækkelige til at nedsætte risikoen for fejl- og overdosering af børn. Skønt det var blevet hævdet, at det ville være vanskeligt at dosere nøjagtigt til voksne med en opløsning af styrken 1 mg/ml på grund af det nødvendige store antal dråber, burde dette ikke være et problem, hvis man fulgte udvalgets anbefaling om at anvende en doseringsanordning såsom en oral sprøjte med målestreger.

Detaljerede anbefalinger for patienter og sundhedspersoner er givet nedenfor.

CHMP's udtalelse blev overgivet til Europa-Kommissionen, som godkendte den og vedtog en endelig afgørelse med gyldighed i hele EU den 20. december 2013.

Information til patienter

- Metoclopramid anvendes til forebyggelse og behandling af kvalme og opkastning, herunder kvalme og opkastning forårsaget af kræftmedicin, strålebehandling, operationer og migræneanfald. Det indgives ved injektion, gennem munden eller som stikpiller.
- Metoclopramid giver undertiden kortvarige bivirkninger på nervesystemet med ufrivillige bevægelser såsom nervøse trækninger. Dette forekommer oftere hos børn og unge samt ved høje doser. Andre bivirkninger fra nervesystemet kan forekomme ved mere langvarig anvendelse af metoclopramid og er hyppigere hos ældre.
- Derfor er den anbefalede anvendelse til børn nu begrænset til forebyggelse af kvalme og opkastning i dagene efter behandling med kræftmedicin samt kvalme og opkastning efter operationer, og kun når andre behandlinger ikke virker eller ikke kan anvendes.
- Metoclopramid bør ikke længere anvendes til børn under 1 år.
- Hos både voksne og børn bør metoclopramid ikke anvendes længere end fem dage.
- Den anbefalede maksimale dosis af lægemidlet hos voksne er nedsat til i alt højst 30 mg dagligt, og visse højdosispræparater skal tages af markedet, da der ikke længere er behov for dem.
- Til andre længerevarende sygdomme overstiger lægemidlets fordele ikke risiciene for bivirkninger. Det bør derfor ikke længere anvendes til behandling af tilstande såsom fordøjelsesbesvær, halsbrand og sure opstød (refluks) eller langvarige (kroniske) sygdomme forårsaget af langsom tømning af mavesækken.
- Hvis du får metoclopramid (navnlig ved længerevarende sygdomme), skal du få din behandling gennemgået af lægen ved næste planlagte konsultation, hvor lægen kan tænkes at ville anbefale et behandlingsskift. Patienter, der har spørgsmål, bør drøfte dem med lægen eller apotekpersonalet.

Information til sundhedspersoner

- For at minimere risiciene for bl.a. neurologiske bivirkninger er metoclopramid nu kun godkendt til kortvarig anvendelse (op til fem dage). Det bør ikke længere anvendes ved kroniske tilstande såsom gastroparese, dyspepsi og gastroøsofageal refluks sygdom eller som supplement ved kirurgiske og radiologiske procedurer.
- Hos voksne er metoclopramid fortsat indiceret til forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning, stråleterapiinduceret kvalme og opkastning, forsinket (men ikke-akut) kemoterapiinduceret kvalme og opkastning samt symptomatisk behandling af kvalme og opkastning, bl.a. ved akut migræne (hvor det desuden kan anvendes til at fremme absorptionen af orale analgetika).
- Hos børn er metoclopramid kun godkendt som andetvalg til forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning samt behandling af manifest postoperativ kvalme og opkastning. Det er kontraindiceret til børn under 1 år.
- Til voksne og børn er maksimumdosis i løbet af 24 timer 0,5 mg/kg legemsvægt; hos voksne er den sædvanlige dosis af sædvanlige formuleringer (alle administrationsveje) 10 mg op til tre gange dagligt. Hos børn er den anbefalede dosis 0,1-0,15 mg/kg legemsvægt, der gentages op til tre gange dagligt. I produktinformationen vil der blive indsat en doseringstabel for børn.
- Orale flydende formuleringer har specielt været sat i forbindelse med overdosering hos børn. Orale væsker med en styrke over 1 mg/ml skal tages af markedet, og oral dosis af de tilbageværende formuleringer bør kun gives ved hjælp af en passende udformet oral sprøjte med målestreger for at sikre nøjagtigheden.
- Intravenøse formuleringer med koncentration over 5 mg/ml og suppositorier indeholdende 20 mg skal ligeledes trækkes tilbage.
- Intravenøse doser bør administreres som en langsom bolus over mindst 3 minutter for at mindske risikoen for bivirkninger.
- På baggrund af meget sjældne indberetninger om alvorlige kardiovaskulære reaktioner knyttet til metoclopramid, navnlig ved intravenøs indgift, bør der udvises særlig forsigtighed hos populationer med forhøjet risiko, herunder ældre, patienter med ledningsforstyrrelser i hjertet, ukorrigeret elektrolytubalance eller bradykardi samt patienter, som tager andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet.
- Patienter, der på nuværende tidspunkt er i løbende behandling med metoclopramid, bør få behandlingen gennemgået ved en rutinemæssig (ikke-hastende) konsultation hos lægen.

Agenturets anbefalinger er baseret på en gennemgang af benefit/risk-forholdet for præparater indeholdende metoclopramid til alle indikationer og populationer. Dette omfattede publicerede undersøgelser og metaanalyser om virkningen af metoclopramid samt analyser af indberetninger af formodede bivirkninger.

- De foreliggende begrænsede data om anvendelsen af metoclopramid ved akut kemoterapiinduceret kvalme og opkastning tydede på, at metoclopramid var underlegent i forhold til 5-HT₃-antagonister og krævede høje doser, som er forbundet med stærkt øget bivirkningsrisiko. Der var mere samstemmende evidens for sammenligneligheden med 5-HT₃-antagonister ved forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning. Der var desuden nogen evidens for en rolle ved stråleterapiinduceret kvalme og opkastning, men igen syntes effektiviteten at være ringere end af 5-HT₃-antagonister. Evidensen vedrørende intravenøs anvendelse af metoclopramid ved

postoperativ kvalme og opkastning tyder på, at det er lige så effektivt som andre godkendte behandlinger.

- Evidensen viste også virkning mod kvalme og opkastning ved akut migræne, men doser over 10 mg giver tilsyneladende ikke øget virkning. Virkningen af metoclopramid på tarmmotiliteten kan være en fordel ved oral indgift sammen med analgetika i akutte situationer.
- Der var ingen samstemmende evidens for gavnlig virkning ved gastroparese, gastroøsofageal reflukssygdom eller dyspepsi, som alle er kroniske tilstande, der kræver langvarig behandling med risiko for kroniske neurologiske bivirkninger. Ligeledes savnes evidens for en rolle som supplement ved kirurgiske og radiologiske procedurer.
- Ekstrapyramidale forstyrrelser udgjorde næsten halvdelen af alle spontant indberettede bivirkninger i en fremstillers database (1 749 tilfælde ud af 4 005 indtil december 2011). Indberetningsfrekvensen for disse forstyrrelser blev beregnet til at være seks gange højere hos børn end hos voksne, skønt der ikke kunne redegøres nøjagtigt for anvendelsesmønstret hos forskellige aldersgrupper. Ekstrapyramidale forstyrrelser forekom oftere efter gentagne doser, sædvanligvis dog tidligt i behandlingen. Ved intravenøs indgift forekom de mindre ofte ved lavere infusionshastighed. Ældre patienter syntes at have større risiko for potentielt irreversibel tardiv dyskinesi efter langvarig behandling. Der var desuden et betydeligt antal indberetninger om overdosering hos børn, navnlig med orale flydende formuleringer.
- Indberetninger om kardiovaskulære reaktioner i forbindelse med metoclopramid syntes at være meget sjældne og hovedsagelig knyttet til intravenøse formuleringer, der gives til patienter med underliggende risici for hjertesygdom; de omfattede hypotension, shock, synkope, bradykardi eller atrioventrikulært blok samt hjertestop.

På baggrund af den kendte risiko for neurologiske og andre bivirkninger, navnlig hos børn og unge, konkluderede udvalget, at indikationerne for metoclopramid bør begrænses til korttidsanvendelse med en maksimal dosis på 0,5 mg/kg legemsvægt dagligt og til indikationer med tilstrækkelig evidens for virkning. Produktinformationen er ændret tilsvarende, og de ordinerende læger har på nationalt plan fået tilsendt yderligere information.

Mere om lægemidlet

Metoclopramid er et lægemiddel, der mindsker kvalme og opkastning (et antiemetikum), idet det påvirker den del af hjernen, der udløser kvalmefornemmelse. Det stimulerer desuden bevægelserne i mavesækken og den øverste del af tarmen og fremmer tarmpassagen. Det er godkendt til en række anvendelser, der afviger mellem EU-medlemsstaterne, og det fås i forskellige formuleringer, herunder som injektionspræparat (til indsprøjtning i en vene eller en muskel), som tabletter og orale væsker til indtagelse gennem munden samt som stikpiller. Lægemidler indeholdende metoclopramid har været godkendt ved nationale procedurer i alle EU's medlemsstater og har været på markedet i mange år under forskellige handelsnavne.

Mere om proceduren

Gennemgangen af lægemidler indeholdende metoclopramid blev indledt i december 2011 på anmodning af Frankrig i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. Dette fulgte efter medlemsstaternes gennemgang af lægemidler indeholdende metoclopramid til børn i henhold til artikel 45 i forordning (EF) nr. 1901/2006 om lægemidler til pædiatrisk brug. Ved denne gennemgang blev

der i 2010 konstateret risiko for neurologiske bivirkninger og anbefalet en række risikominimeringsforanstaltninger. I 2011 foretog den franske lægemiddelstyrelse en national gennemgang vedrørende børn, hvor det fremhævedes, at der fortsat var blevet indberettet bivirkninger trods de forskellige risikominimeringsforanstaltninger, der var indført i årenes løb. Den franske lægemiddelstyrelse bad derfor CHMP om at foretage en vurdering af benefit/risk-forholdet for alle patientgrupper, navnlig børn og ældre. Efter denne gennemgang og afgivelsen af CHMP's oprindelige udtalelse gjorde en af de virksomheder, der fremstiller lægemidler indeholdende metoclopramid, sin ret gældende til at anmode om en fornyet overvejelse af udtalelsen, hvilket fandt sted behørigt.

Efter den fornyede overvejelse blev CHMP's endelige anbefaling overgivet til Europa-Kommissionen, som den 20. december 2013 vedtog den ved en retligt bindende afgørelse for hele EU.

Kontakt vores pressesekretærer

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tlf. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu