



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013 m. gruodžio 20 d.
EMA/13239/2014 Corr. 1

Europos vaistų agentūra rekomenduoja keisti metoklopramido vartojimo tvarką

Pakeitimais visų pirma siekiama sumažinti neurologinio šalutinio poveikio riziką

Spalio 24 d. Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) patvirtino anksčiau rekomenduotus vaistų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, vartojimo tvarkos Europos Sąjungoje (ES) pakeitimus, įskaitant šių vaistų dozės ir vartojimo trukmės apribojimus, kuriais siekiama kuo labiau sumažinti žinomą galimo rimto šalutinio neurologinio poveikio (poveikio galvos smegenims ir nervams) riziką. Patvirtinus šiuos pakeitimus, rinkodaros leidimo turėtojo prašymu pradėta iš pradžių (2013 m. liepos 26 d.) komiteto priimtos nuomonės pakartotinio nagrinėjimo procedūra.

Vaistų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, rinkodaros leidimai buvo suteikti atskirai pavienėse ES valstybėse narėse ir juose buvo nurodytos skirtingos indikacijos, kaip antai įvairios kilmės (pvz., priešvėžinės chemoterapijos ar spindulinės terapijos sukeltas, pooperacinis ar su migrena susijęs) pykinimas ir vėmimas ir virškinimo trakto judrumo sutrikimai (būklė, kai sulėtėja įprastas maisto judėjimas virškinimo traktu).

Pirminė metoklopramido peržiūra buvo atlikta Prancūzijos vaistų reguliavimo agentūros (ANSM) prašymu, atsižvelgiant į nuolatinius rūpestį keliančius saugumo klausimus dėl šio vaisto šalutinio poveikio ir abejones dėl jo veiksmingumo. ANSM paprašė CHMP peržiūrėti šių vaistų teikiamą naudą ir keliamą riziką visų amžiaus grupių pacientams ir rekomenduoti indikacijas, kurios būtų nuoseklios visoje ES. Atlikta peržiūra patvirtino gerai žinomą neurologinio poveikio, kaip antai trumpalaikių ekstrapiramidinių sutrikimų, nevalingus judesius sukeliančių sutrikimų, įskaitant galimus raumenų spazmus (jie dažnai pasireiškia galvos ir kaklo srityje), ir lėtinės diskinezijos (nekontroliuojamų judesių, pvz., nevalingo veido raumenų susitraukimo ir trūkčiojimo) riziką. Ūmių (trumpalaikių) neurologinių reiškinių pavojus vaikams yra didesnis, nors lėtinė diskinezija dažniau nustatoma vyresnio amžiaus pacientams; šių šalutinių reiškinių rizika yra didesnė vaistą vartojant didelėmis dozėmis ir taikant ilgalaikį gydymą. Iš turimų įrodymų buvo matyti, kad ši rizika yra didesnė už metoklopramido teikiamą naudą gydant ligas, kuriomis sergant būtinas ilgalaikis gydymas. Taip pat užregistruoti labai reti rimto poveikio širdžiai arba kraujo apytakai atvejai, ypač sulėidus šio vaisto.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu komitetas patvirtino savo rekomendaciją, kad metoklopramidą reikėtų leisti vartoti tik trumpą laiką (iki 5 dienų), kad jo negalima vartoti vaikams iki



1 metų ir kad vaikams nuo 1 metų šį vaistą galima vartoti tik kaip antraeilę gydymo priemonę (įvertinus galimybę vartoti arba išbandžius kitas gydymo priemones), siekiant išvengti vėliau prasidedančio chemoterapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo bei gydant pooperacinį pykinimą ir vėmimą. Suaugusiųjų populiacijoje komitetas metoklopramidą rekomendavo vartoti gydant pykinimą ir vėmimą, pvz., susijusį su chemoterapija, spinduline terapija ir operacijomis, arba siekiant išvengti šių šalutinių reiškinių, bei gydant migreną. Be to, didžiausias suaugusiesiems ir vaikams skiriamas vaisto dozės reikėtų apriboti, o didesnio stiprumo preparatus, įskaitant geriamuosius skysčius, kurių stiprumas didesnis nei 1 mg/ml, – pašalinti iš rinkos. Tokie geriamieji skysčiai siejami su vaisto perdozavimu gydant vaikus.

Didesnio stiprumo geriamųjų tirpalų gamintojo prašymu, komitetas pakartotinai apsvairstė įrodymus, kuriais buvo pagrįsta jo nuomonė, kad rinkoje turėtų nebeklikti stipresnių nei 1 mg/ml geriamųjų tirpalų, taip pat bendrovės pateiktus argumentus ir pasiūlymus, kaip būtų galima kuo labiau sumažinti šią riziką, t. y. pasiūlymus apriboti didesnio stiprumo tirpalo vartojimą vaikų populiacijoje. Tačiau CHMP priėjo prie išvados, kad skystos dozavimo formos preparatai turi tam tikrų pranašumų, pvz., lengviau koreguoti vaisto dozę pacientams, kurių inkstų ar kepenų veikla sutrikusi, ir kad 1 mg/ml tirpalą būtų galima vartoti tais atvejais, kai skysta forma yra tinkama vartoti, tačiau komiteto nepavyko įtikinti, kad pasiūlytų apribojimų pakaktų siekiant sumažinti gydymo klaidų ir perdozavimo pavojų gydant vaikus. Nors mėginta įtikinti, kad tiksliai atmatuoti suaugusiesiems skirtą 1 mg/ml stiprumo tirpalo dozę bus sunku, nes tokiu atveju tektų suskaičiuoti daug lašukų, bėdų neturėtų kilti, jeigu bus laikomasi komiteto rekomendacijos skystos formos preparatus vartoti naudojant dozatorių, pvz., graduotą geriamąjį švirkštą.

Išsamios rekomendacijos pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams pateikiamos toliau.

CHMP rekomendacija buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri ją patvirtino ir 2013 m. gruodžio 20 d. paskelbė visoje Europos Sąjungoje (ES) galiojančią teisiškai privalomą galutinį sprendimą.

Informacija pacientams

- Metoklopramidą vartojamas gydant pykinimą (šleikštulį) ir vėmimą, įskaitant pykinimą ir vėmimą, kuriuos gali sukelti vaistai nuo vėžio arba spindulinis gydymas, operacijos ar migrenos priepuolis. arba siekiant išvengti šių šalutinių reiškinių. Šis vaistas vartojamas atliekant injekciją, per burną arba žvakučių forma.
- Yra žinoma, kad metoklopramidą kartais sukelia trumpalaikį šalutinį poveikį nervų sistemai, dėl kurio gali pasireikšti nevalingi judesiai, pvz., trūkčiojimas ir nervinis tikas; tokie reiškiniai dažniau pasireiškia vaikams ir jaunimui, taip pat vartojant šį vaistą didelėmis dozėmis. Kiti nervų sistemos šalutiniai reiškiniai gali pasireikšti, jei metoklopramidą vartojamas ilgą laiką, ir vyresnio amžiaus pacientams jie gali pasireikšti dažniau nei kitiems.
- Vaikų populiacijoje metoklopramidą šiuo metu rekomenduojama vartoti tik siekiant išvengti pykinimo ir vėmimo, kurie gali pasireikšti kelias dienas po gydymo vaistais nuo vėžio, arba gydant pykinimą ir vėmimą po operacijos, ir tik tais atvejais, kai kitos gydymo priemonės neveiksmingos arba jų negalima taikyti.
- Metoklopramido nebegalima vartoti vaikams iki 1 metų.
- Nei suaugusiesiems, nei vaikams metoklopramido negalima vartoti ilgiau kaip 5 dienas.
- Suaugusiesiems rekomenduojama didžiausia vaisto dozė buvo sumažinta iki 30 mg per parą, todėl kai kurie didelėmis dozėmis platinami preparatai bus pašalinti iš rinkos, nes bus neberekalingi.

- Gydant kitus ilgiau truncančius sveikatos sutrikimus, šio vaisto nauda nėra didesnė už šalutinio poveikio riziką. Todėl jo nebegalima vartoti, pvz., sutrikus virškinimui, esant rėmeniui ir rūgšties refluksui ar lėtiniam (ilgalaikiams) sutrikimams, kuriuos sukelia sulėtėjęs turinio pasišalinimas iš skrandžio.
- Jeigu jūs vartojate metoklopramidą (ypač jei jis buvo paskirtas dėl ilgalaikių sveikatos sutrikimų), kito numatyto apsilankymo pas gydytoją metu jūsų gydytojas peržiūrės jums paskirtą gydymą ir tam tikrais atvejais gali rekomenduoti kitą gydymo būdą. Iškilus klausimų, pacientai turėtų aptarti juos su savo gydytoju arba vaistininku.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Siekiant kuo labiau sumažinti neurologinių ir kitų nepageidaujamų reakcijų riziką, metoklopramido vartojimas buvo apribotas ir šiuo metu jį galima vartoti tik trumpą laiką (iki 5 dienų). Jo nebegalima vartoti sergant tokiomis lėtinėmis ligomis, kaip gastroparezė, dispepsija ir gastroezofaginio reflukso liga, ar vartoti kaip papildomą gydymo priemonę atliekant chirurgines ir radiologines procedūras.
- Suaugusiųjų populiacijoje metoklopramidą galima ir toliau vartoti pagal pooperacinio pykinimo ir vėmimo (PPV), spindulinės terapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo ir vėliau prasidedančio (ne ūmaus) chemoterapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo indikacijas bei simptomiškai gydant pykinimą ir vėmimą, įskaitant susijusius su ūmia migrena (šiuo atveju metoklopramidą galima vartoti ir siekiant pagerinti geriamųjų analgetikų įsisavinimą).
- Vaikų populiacijoje metoklopramidą galima vartoti tik kaip antraeilę gydymo priemonę, siekiant išvengti vėliau prasidedančio chemoterapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo ir gydant prasidėjusį PPV. Metoklopramido negalima vartoti vaikams iki 1 metų.
- Ir suaugusiems, ir vaikams per 24 valandas galima suvartoti ne daugiau kaip 0,5 mg vaisto/kg kūno svorio; gydant suaugusiuosius, įprasta dozė vartojant įprastų farmacinių formų preparatus (visais vartojimo būdais) yra 10 mg iki 3 kartų per parą. Gydant vaikus, rekomenduojama dozė – 0,1–0,15 mg/kg kūno svorio, vartojama iki trijų kartų per parą. Į preparato informacinius dokumentus bus įtraukta dozavimo lentelė, kuria reikėtų vadovautis gydant vaikus.
- Geriamieji skysti preparatai visų pirma siejami su vaisto perdozavimu gydant vaikus. Geriamieji skysčiai, kurių 1 mililitre yra daugiau kaip 1 mg veikliosios medžiagos, bus išimti iš rinkos; siekiant užtikrinti dozavimo tikslumą, kitų geriamųjų farmacinių formų preparatus reikės vartoti naudojant atitinkamo modelio graduotą geriamąjį švirkštą.
- Intraveniniai preparatai, kurių koncentracija viršija 5 mg/ml, ir žvakutės, kuriose yra 20 mg veikliosios medžiagos, taip pat bus išimti iš rinkos.
- Siekiant sumažinti nepageidaujamo poveikio riziką, į veną vartojamus preparatus reikėtų vartoti iš lėto atliekant ne mažesnės kaip 3 minučių trukmės boliuso injekciją.
- Atsižvelgiant į labai retus pranešimus apie rimtas širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijas, susijusias su metoklopramidu, visų pirma šį vaistą vartojant į veną, ypatingų atsargumo priemonių reikėtų imtis gydant tuos pacientus, kuriems tikėtina didesnė tokių reakcijų rizika, įskaitant pacientus, kuriems nustatyti širdies laidumo sutrikimai, nekoreguojamas elektrolitų disbalansas ar bradikardija, ir pacientus, kurie vartoja kitus, QT intervalą ilginančius vaistus.
- Pacientams, kurie šiuo metu nuolat vartoja metoklopramidą, atvykus įprasto vizito pas gydytoją, reikėtų peržiūrėti jiems taikomą gydymą šiuo vaistu (to nebūtina daryti skubos tvarka).

Agentūros rekomendacijos pagrįstos preparatų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, naudos ir rizikos juos vartojant pagal visas indikacijas ir visose populiacijose santykio peržiūros duomenimis. Šios peržiūros metu buvo apžvelgti publikuoti metoklopramido veiksmingumo tyrimai ir metaanalizės bei pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas analizės.

- Duomenų apie metoklopramido vartojimą pagal ūmaus chemoterapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo indikaciją buvo nedaug ir jie leido manyti, kad metoklopramidas yra prastesnis už 5-HT₃ antagonistus ir kad gydant metoklopramidu, reikia vartoti dideles šio vaisto dozes, o jos siejamos su daug didesne nepageidaujamo poveikio rizika. Duomenys, patvirtinantys 5-HT₃ antagonistų ir metoklopramido poveikio panašumą, juos vartojant pagal vėliau prasidedančio CSPV indikaciją, buvo nuoseklesni. Taip pat surinkta įrodymų, kurie leidžia manyti, kad metoklopramidas yra svarbus siekiant suvaldyti spindulinės terapijos sukeltą pykinimą ir vėmimą, vis dėlto prieita prie išvados, kad ir šiuo atveju šis vaistas yra ne toks veiksmingas kaip 5-HT₃ antagonistai. Iš intraveninio metoklopramido vartojimo pagal pooperacinio pykinimo ir vėmimo indikaciją duomenų matyti, kad šis vaistas toks pat veiksmingas, kaip kitos įregistruotos gydymo priemonės.
- Šie duomenys taip pat patvirtino, kad metoklopramidas yra veiksmingas, kai jis vartojamas pagal su ūmia migrena susijusio pykinimo ir vėmimo indikaciją, tačiau iš jų buvo matyti, kad 10 mg viršijančios vaisto dozės nėra veiksmingesnės. Metoklopramido poveikis žarnyno judrumui gali būti naudingas, kai jis vartojamas per burną kartu su analgetikais esant šiam ūmiam sutrikimui.
- Duomenų, kurie patvirtintų nuoseklią metoklopramido naudą gydant gastroparezę, gastroezofaginio reflukso ligą ir dispepsiją (visos šios ligos yra lėtinės ir jomis sergant būtinas ilgalaikis gydymas, dėl kurio pacientams kyla ilgalaikio neurologinio šalutinio poveikio rizika), taip pat nebuvo. Duomenų, kurie patvirtintų, kad metoklopramidas yra svarbus kaip papildoma priemonė atliekant chirurgines ir radiologines procedūras, taip pat nebuvo.
- Ekstrapiramidiniai sutrikimai sudarė beveik pusę visų į gamintojo duomenų bazę įtrauktų spontaniniuose pranešimuose nurodytų nepageidaujamų reiškinių (1 749 atvejai iš 4 005, iki 2011 m. gruodžio mėn.). Apskaičiuota, kad vaikų populiacijoje užregistruotų tokių sutrikimų atvejų dažnis buvo 6 kartus didesnis už nustatytą suaugusiųjų populiacijoje, nors tiksliai atsižvelgti į šio vaisto vartojimo ypatumus skirtingose amžiaus grupėse nebuvo galimybės. Ekstrapiramidiniai sutrikimai dažniau pasireiškė po kelių vaisto dozių, bet dažniausiai ankstyvame gydymo etape, ir rečiau pasireiškė tuomet, kai vaistas būdavo lašinamas į veną lėtesniu tempu. Didesnė galimos negrįžtamos lėtinės diskinezijos rizika kildavo vyresnio amžiaus pacientams po ilgesnės trukmės gydymo. Be to, užregistruota daug perdozavimo atvejų gydant vaikus, ypač vartojant skystus geriamuosius preparatus.
- Širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijų vartojant metoklopramidą užregistruota labai nedaug ir jie daugiausia buvo susiję su intraveniniais preparatais, kuriuos vartojo pacientai, kuriems buvo nustatyta esminių širdies ligos rizikos veiksnių, pvz., hipotenzija, šokas, sinkopė, bradikardija ar atrioventrikulinė blokada ir širdies sustojimas.

Atsižvelgdamas į žinomą neurologinių ir kitų nepageidaujamų reiškinių riziką, ypač gydant vaikus ir jaunas žmones, komitetas priėjo prie išvados, kad metoklopramido indikacijas reikėtų apriboti ir šį vaistą reikėtų leisti vartoti tik trumpą laiką, ne didesnėmis kaip 0,5 mg/kg kūno svorio paros dozėmis ir tik tais atvejais, kai pakanka jo veiksmingumą patvirtinančių duomenų. Atitinkamai buvo iš dalies pakeisti metoklopramido informaciniai dokumentai, o nacionaliniu lygmeniu buvo išplatinta išsamesnė informacija vaistus skiriantiems gydytojams.

Daugiau informacijos apie vaistą

Metoklopramidą – tai vaistas, kuris veikia kaip antiemetikas (vaistas pykinimui ir vėmimui slopinti), veikdamas tą smegenų sritį, kurioje sukeliama šleikštulio pojūtis. Šis vaistas taip pat stimuliuoja skrandžio ir viršutinės žarnos dalies judrumą, taip spartindamas turinio judėjimą virškinimo traktu. Šis vaistas įregistruotas pagal įvairias indikacijas (ES valstybėse narėse patvirtintos skirtingos šio vaisto indikacijos) ir tiekiamas skirtingų farmacinių formų preparatais, įskaitant injekcinius (į veną ar raumenis leidžiamus) preparatus, per burną vartojamas tabletes ir geriamuosius skysčius bei žvakutes. Vaistų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, rinkodaros leidimai išduoti pagal nacionalines procedūras ir jie galioja visose ES valstybėse narėse; šiais vaistais prekiaujama jau daugelį metų įvairiais prekiniais pavadinimais.

Daugiau informacijos apie procedūrą

Vaistų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, peržiūra pradėta 2011 m. gruodžio mėn. Prancūzijos prašymu, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu. Ši peržiūra pradėta po to, kai 2010 m. ES valstybės narės, vadovaudamosi Vaikams skirtų vaistų reglamento Nr. 1901/2006 45 straipsniu, peržiūrėjo vaistų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, vartojimo vaikų populiacijoje tvarką ir nustatė neurologinio šalutinio poveikio riziką bei rekomendavo keletą rizikos mažinimo priemonių. 2011 m. nacionaliniu lygmeniu Prancūzijos vaistų reguliavimo agentūros atlikta vaisto vartojimo vaikų populiacijoje peržiūra atskleidė, kad nepaisant įvairių kelerius metus taikytų rizikos mažinimo priemonių, toliau gaunama pranešimų apie šio vaisto sukiamą šalutinį poveikį. Todėl Prancūzijos vaistų agentūra paprašė CHMP įvertinti šio vaisto naudos ir rizikos santykį visose populiacijose, ypač gydant vaikus ir vyresnio amžiaus pacientus. Atlikus šį vertinimą ir paskelbus CHMP pirminę nuomonę, viena iš vaistų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, gaminančių bendrovių pasinaudojo savo juridine teise paprašyti pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, ir ši procedūra buvo atlikta laikantis visų reikalavimų.

Pakartotinai išnagrinėjus priimtą nuomonę, galutinė CHMP rekomendacija buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri 2013 m. gruodžio 20 d. ją patvirtino, priimdama visoje ES teisiškai privalomą sprendimą.

Kreipkitės į mūsų atstovus spaudai

Monika Benstetter arba Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

El. paštas press@ema.europa.eu