



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 grudnia 2013 r.
EMA/13239/2014 Corr. 1

Europejska Agencja Leków zaleca zmiany w stosowaniu metoklopramidu

Zmiany mają przede wszystkim na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu nerwowego

W dniu 24 października Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków potwierdził wcześniej przedstawione zalecenia dotyczące zmian w stosowaniu leków zawierających metoklopramid w Unii Europejskiej (UE), obejmujące ograniczenie dawki i okresu stosowania tych leków, w celu zminimalizowania znanego ryzyka wystąpienia potencjalnie poważnych działań niepożądanych ze strony układu nerwowego (dotyczących mózgu i nerwów). Zalecenia są wynikiem ponownej oceny wydanej przez Komitet w dniu 26 lipca 2013 r., przeprowadzonej na wniosek podmiotu odpowiedzialnego.

Leki zawierające metoklopramid zostały dopuszczone do obrotu w poszczególnych państwach członkowskich UE w różnych zatwierdzonych wskazaniach, takich jak nudności i wymioty o różnym podłożu (np. po stosowaniu chemioterapii lub radioterapii w leczeniu nowotworów, po zabiegach chirurgicznych lub w związku z migreną) oraz zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego (schorzenia, w których normalne przemieszczanie się pokarmu przez przewód pokarmowy jest spowolnione).

Pierwszą ocenę metoklopramidu przeprowadzono na wniosek francuskiej agencji nadzorującej leki (ANSM) po stwierdzeniu obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do działań niepożądanych oraz obaw dotyczących skuteczności. ANSM zwróciła się do CHMP o ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania tych leków we wszystkich grupach wiekowych oraz o zalecenie jednolitych wskazań obowiązujących w całej UE. Przeprowadzona ocena potwierdziła znane ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu nerwowego, takich jak krótkotrwałe zaburzenia pozapiramidowe czy grupa zaburzeń związanych z ruchami mimowolnymi, mogąca obejmować skurcze mięśni (często dotyczące głowy i szyi) oraz dyskinezę późną (niekontrolowane ruchy, np. grymasy lub drżenie). Mimo że dyskineza późna była częściej zgłaszana u osób starszych, ryzyko wystąpienia ostrych (krótkotrwałych) działań niepożądanych ze strony układu nerwowego jest większe u dzieci i wzrasta po podaniu wyższych dawek lub w przypadku długotrwałego leczenia. Dowody wskazują, że ryzyko to przewyższa korzyści ze stosowania metoklopramidu w przypadku chorób wymagających długotrwałego leczenia. Stwierdzono także bardzo rzadkie przypadki poważnych działań niepożądanych względem serca i układu krążenia, zwłaszcza po podaniu w postaci wstrzyknięcia.



W trakcie procedury ponownej oceny Komitet potwierdził swoje zalecenie, zgodnie z którym metoklopramid powinien być dopuszczony wyłącznie do krótkotrwałego stosowania (do 5 dni), nie powinien być stosowany u dzieci poniżej 1 roku życia, natomiast w przypadku dzieci powyżej 1 roku życia powinien być stosowany wyłącznie jako lek drugiego rzutu (po rozważeniu lub wypróbowaniu innych metod leczenia) w zapobieganiu późnym nudnościom i wymiotom występującym po chemioterapii, a także w leczeniu nudności i wymiotów występujących po zabiegach chirurgicznych. W przypadku osób dorosłych Komitet zalecił stosowanie tego leku w leczeniu nudności i wymiotów związanych z chemioterapią, radioterapią i zabiegami chirurgicznymi oraz w zapobieganiu im, a także w leczeniu migreny. Dodatkowo zalecana dawka maksymalna dla osób dorosłych i dzieci powinna zostać ograniczona, natomiast preparaty o wyższej mocy dawki, w tym roztwory doustne o mocy powyżej 1 mg/ml, powinny zostać wycofane z obrotu. Podawanie takich płynnych preparatów doustnych jest związane z przypadkami przedawkowania u dzieci.

Na wniosek producenta roztworów doustnych o wyższej mocy dawki Komitet ponownie rozpatrzył dowody na poparcie jego stanowiska, według których roztwory doustne o mocy dawki wyższej niż 1 mg/ml nie powinny już być dostępne, jak również argumenty i propozycje zminimalizowania tego ryzyka przedstawione przez firmę, w szczególności te dotyczące ograniczenia stosowania roztworu o wyższej mocy dawki u dzieci. Jednak CHMP doszedł do wniosku, że pomimo pewnych korzyści wynikających ze stosowania płynnej postaci leku, takich jak łatwiejsze dostosowanie dawek u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby, roztwór o mocy 1 mg/ml można stosować w sytuacjach, kiedy podawanie płynnej postaci leku byłoby stosowne. Ponadto Komitet nie uznał zaproponowanych ograniczeń za wystarczające dla zmniejszenia ryzyka popełnienia błędu i przedawkowania u dzieci. Chociaż zasugerowano, że dawkowanie roztworu o mocy 1 mg/ml u osób dorosłych byłoby utrudnione ze względu na konieczność przyjęcia dużej liczby kropli, nie powinno to stanowić problemu po zastosowaniu się do zaleceń Komitetu dotyczących podawania płynnych postaci leku przy użyciu przyrządu pomiarowego, takiego jak strzykawka doustna z podziałką.

Poniżej przedstawiono szczegółowe zalecenia dla pacjentów oraz personelu medycznego.

Zalecenie CHMP zostało następnie przekazane do Komisji Europejskiej, która je zatwierdziła i w dniu 20 grudnia 2013 r. przyjęła ostateczną, prawnie wiążącą decyzję ważną w całej Unii Europejskiej (UE).

Informacje dla pacjentów

- Metoklopramid jest stosowany w leczeniu nudności i wymiotów, w tym nudności i wymiotów wywołanych przyjmowaniem leków przeciwnowotworowych lub radioterapią, zabiegiem chirurgicznym lub atakiem migreny, a także w zapobieganiu im. Jest on podawany w postaci wstrzyknięć, drogą doustną lub w postaci czopków.
- Metoklopramid powoduje niekiedy krótkotrwałe działania niepożądane ze strony układu nerwowego, wywołując mimowolne ruchy, takie jak drżenie i tiki nerwowe, które częściej występują u dzieci i osób młodych oraz po podaniu wysokich dawek. Stosowanie metoklopramidu przez dłuższy okres może doprowadzić do wystąpienia innych działań niepożądanych ze strony układu nerwowego, które mogą częściej dotyczyć osób starszych.
- W związku z tym zalecane stosowanie u dzieci jest obecnie ograniczone do zapobiegania nudnościom i wymiotom występującym w dniach po podaniu leków przeciwnowotworowych oraz do leczenia nudności i wymiotów występujących po zabiegach chirurgicznych, wyłącznie w przypadku, kiedy stosowanie innych metod leczenia jest nieskuteczne lub niemożliwe.
- Metoklopramidu nie należy już stosować u dzieci poniżej 1 roku życia.

- Zarówno w przypadku dzieci, jak i dorosłych, stosowanie metoklopramidu nie powinno trwać dłużej niż 5 dni.
- Zalecana maksymalna dawka tego leku dla osób dorosłych została obniżona do 30 mg na dobę, a niektóre produkty zawierające wysokie dawki zostaną wycofane z obrotu, ponieważ nie będą już potrzebne.
- W przypadku innych chorób przewlekłych korzyści ze stosowania tego leku nie przewyższają ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W związku z tym nie należy już stosować tego leku w leczeniu chorób takich jak niestrawność, zgaga i refluks żołądkowy oraz przewlekłych (długotrwałych) zaburzeń spowodowanych powolnym opróżnianiem żołądka.
- W przypadku, gdy metoklopramid jest już przyjmowany (zwłaszcza długotrwale), leczenie zostanie zweryfikowane przez lekarza podczas najbliższej wyznaczonej wizyty, a w niektórych przypadkach lekarz może zalecić inne leczenie. Z wszelkimi pytaniami należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty.

Informacje dla personelu medycznego

- W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu nerwowego lub innych działań niepożądanych metoklopramid jest obecnie zatwierdzony wyłącznie do stosowania krótkotrwałego (do 5 dni). Leku tego nie należy już stosować w leczeniu chorób przewlekłych, takich jak gastropareza, dyspepsja oraz refluks żołądkowo-przełykowy, ani jako środka wspomagającego przy zabiegach chirurgicznych i radiologicznych.
- W przypadku osób dorosłych metoklopramid jest nadal wskazany do stosowania w zapobieganiu pooperacyjnym nudnościom i wymiotom (ang. postoperative nausea and vomiting, PONV), nudnościom i wymiotom wywołanym przez radioterapię oraz późnym (ale nie ostrym) nudnościom i wymiotom wywołanym przez chemioterapię, jak również w leczeniu objawowym nudności i wymiotów, w tym związanych z ostrą migreną (w tych przypadkach może być także stosowany do poprawy wchłaniania doustnych środków przeciwbólowych).
- W przypadku dzieci metoklopramid jest zatwierdzony wyłącznie jako lek drugiego rzutu do stosowania w zapobieganiu późnym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią oraz w leczeniu rozpoznanych PONV. Stosowanie u dzieci poniżej 1 roku życia jest przeciwwskazane.
- U dzieci i osób dorosłych maksymalna dawka dobową wynosi 0,5 mg na kg masy ciała. W przypadku osób dorosłych standardowa dawka preparatów konwencjonalnych (wszystkie drogi podania) wynosi 10 mg do 3 razy na dobę. W przypadku dzieci zalecana dawka wynosi od 0,1 do 0,15 mg na kg masy ciała, maksymalnie trzy razy na dobę. Do informacji o produkcie zostanie dołączona tabela dawkowania dla dzieci.
- Z przypadkami przedawkowania u dzieci związane jest zwłaszcza podawanie płynnych preparatów doustnych. Preparaty doustne zawierające więcej niż 1 mg/ml zostaną wycofane z obrotu, a dawki pozostałych płynnych preparatów doustnych należy podawać za pomocą odpowiednio zaprojektowanych strzykawek z podziałką w celu odmierzenia dokładnej ilości leku.
- Preparaty podawane dożylnie o stężeniu powyżej 5 mg/ml oraz czopki zawierające 20 mg leku również zostaną wycofane z obrotu.
- Aby obniżyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dawki dożylne należy podawać w powolnym bolusie przez co najmniej 3 minuty.
- Biorąc pod uwagę bardzo rzadkie zgłoszenia ciężkich reakcji sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem metoklopramid, w szczególności po podaniu dożylnym, należy zachować szczególną

ostrożność w grupach pacjentów, którzy mogą być narażeni na większe ryzyko, w tym u osób starszych, pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa serca, niewyrównanymi zaburzeniami elektrolitowymi lub bradykardią, jak również u pacjentów przyjmujących inne leki powodujące wydłużenie odstępu QT.

- W przypadku pacjentów, którzy regularnie przyjmują metoklopramid, leczenie należy zweryfikować podczas rutynowej (nie pilnej) wizyty u lekarza.

Zalecenia Agencji opierają się na ocenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających metoklopramid we wszystkich wskazaniach i grupach pacjentów. Oceną tą objęto opublikowane wyniki badań oraz metaanalizy dotyczące skuteczności metoklopramidu, a także analizy zgłoszeń dotyczących podejrzenia działań niepożądanych.

- Dane dotyczące stosowania metoklopramidu w leczeniu ostrych nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (ang. chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) były ograniczone i sugerowały, że lek ten jest mniej skuteczny niż antagoniści receptorów 5-HT₃ i wymaga podawania wyższych dawek, co wiąże się ze znacznie większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Stwierdzono bardziej spójne dowody na porównywalność z antagonistami receptorów 5-HT₃ podczas stosowania w leczeniu późnych postaci CINV. Stwierdzono również pewne dowody sugerujące rolę metoklopramidu w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych radioterapią, jednak podobnie jak wyżej lek wydawał się mniej skuteczny niż antagoniści receptorów 5-HT₃. Dowody dotyczące dożylnego podawania metoklopramidu w leczeniu pooperacyjnych nudności i wymiotów sugerują, że jest on równie skuteczny jak inne zatwierdzone leki.
- Dowody wskazują również na skuteczność w leczeniu nudności i wymiotów związanych z ostrą migreną, jednak wydaje się, że stosowanie dawek powyżej 10 mg nie zwiększa skuteczności. Wpływ metoklopramidu na perystaltykę jelit może być korzystny w przypadku podawania doustnego z lekami przeciwbólowymi w sytuacjach ostrych.
- Nie stwierdzono żadnych dowodów na stałe korzyści w przypadku stosowania leku w leczeniu gastroparezy, refluksu żołądkowo-przełykowego oraz dyspepsji, które są chorobami przewlekłymi wymagającymi długiego leczenia, co naraża pacjentów na ryzyko wystąpienia przewlekłych działań niepożądanych ze strony układu nerwowego. Brakowało także dowodów na rolę metoklopramidu jako środka wspomagającego w zabiegach chirurgicznych i radiologicznych.
- Blisko połowę wszystkich spontanicznych zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych znajdujących się w bazie danych producenta leku stanowiły zaburzenia pozapiramidowe (1749 przypadków spośród 4005, do grudnia 2011 r.). Obliczono, że wskaźnik zgłoszeń w odniesieniu do tych zaburzeń jest 6-krotnie wyższy u dzieci niż u dorosłych, choć nie było możliwe dokładne wyjaśnienie prawidłowości dotyczących stosowania leku w różnych grupach wiekowych. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych było większe po podaniu kilku dawek, choć zazwyczaj na wczesnym etapie leczenia, natomiast w przypadku wolniejszego podawania leku w infuzji dożylnej było ono mniejsze. Wydaje się, że osoby w podeszłym wieku były bardziej narażone na wystąpienie potencjalnie nieodwracalnej dyskinezy późnej występującej po długotrwałym leczeniu. Stwierdzono również istotną liczbę zgłoszeń dotyczących przypadków przedawkowania u dzieci, w szczególności po zastosowaniu płynnych preparatów doustnych.
- Zgłoszenia dotyczące reakcji sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem metoklopramidu okazały się bardzo rzadkie i najczęściej były związane z dożylnym podawaniem preparatów u pacjentów obarczonych ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia, w tym niedociśnienia, wstrząsu, omdlenia, bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego oraz nagłego zatrzymania krążenia.

Biorąc pod uwagę znane ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu nerwowego oraz innych działań niepożądanych, w szczególności u dzieci i osób młodych, Komitet stwierdził, że wskazania do stosowania metoklopramidu powinny ograniczać się do stosowania krótkotrwałego, w dawce maksymalnej wynoszącej 0,5 mg na kg masy ciała na dobę w przypadkach, dla których istnieją wystarczające dowody potwierdzające skuteczność. Do informacji o produkcie wprowadzono odpowiednie zmiany, a do osób upoważnionych do przepisywania leku rozesłano pisma na poziomie krajowym.

Więcej informacji o leku

Metoklopramid jest lekiem o działaniu przeciwwymiotnym (lekiem stosowanym w łagodzeniu nudności i wymiotów), działającym na część mózgu odpowiedzialną za uczucie nudności. Stymuluje on także pracę żołądka oraz górnego odcinka jelita, przyspieszając przemieszczanie się pokarmu przez układ pokarmowy. Lek ten jest dopuszczony do stosowania w wielu wskazaniach różniących się w poszczególnych państwach członkowskich i jest dostępny w różnych postaciach obejmujących preparaty do wstrzykiwań (podawane dożylnie lub domięśniowo), tabletki lub płyny doustne oraz czopki. Leki zawierające metoklopramid zostały zatwierdzone w drodze procedur krajowych we wszystkich państwach członkowskich UE i są dostępne od wielu lat pod różnymi nazwami handlowymi.

Więcej informacji o procedurze

Procedurę ponownej oceny danych dotyczących leków zawierających metoklopramid wszczęto w grudniu 2011 r. na wniosek Francji, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Była ona następstwem oceny przeprowadzonej przez państwa członkowskie UE, dotyczącej stosowania leków zawierających metoklopramid u dzieci, zgodnej z art. 45 rozporządzenia pediatrycznego 1901/2006, w ramach której w 2010 r. zidentyfikowano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu nerwowego i zalecono szereg działań służących zminimalizowaniu ryzyka. W roku 2011 w ocenie przeprowadzonej u dzieci na poziomie krajowym przez francuską agencję nadzorującą leki podkreślono, że pomimo wprowadzanych przez lata działań służących zminimalizowaniu ryzyka w dalszym ciągu zgłaszane są działania niepożądane. W związku z tym agencja ta zwróciła się do CHMP o przeprowadzenie oceny stosunku korzyści do ryzyka we wszystkich grupach pacjentów, w szczególności u dzieci i osób starszych. Po przeprowadzeniu tej oceny i wydaniu przez CHMP pierwszej opinii jedna z firm wytwarzających leki zawierające metoklopramid skorzystała z prawa do wystąpienia o ponowne rozpatrzenie tej opinii, co zostało wykonane.

Po przeprowadzeniu ponownej oceny ostateczne zalecenie CHMP zostało przekazane do Komisji Europejskiej, która je zatwierdziła i w dniu 20 grudnia 2013 r. przyjęła prawnie wiążącą decyzję ważną w całej UE.

Dane kontaktowe naszych rzeczników prasowych

Monika Benstetter lub Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu