



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Európska agentúra pre lieky odporúča zmeny v používaní metoklopramidu

Hlavným cieľom týchto zmien je zníženie rizika neurologických vedľajších účinkov

Dňa 24. októbra Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) Európskej agentúry pre lieky potvrdil predchádzajúce odporúčané zmeny v používaní liekov obsahujúcich metoklopramid v Európskej únii (EÚ) vrátane obmedzenia dávky a dĺžky používania týchto liekov na minimalizovanie známeho rizika potenciálne závažných neurologických (zahŕňajúcich mozog a nervy) vedľajších účinkov. Na žiadosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa začalo opätovné preskúmanie stanoviska, ktoré výbor pôvodne vydal 26. júla 2013.

Lieky obsahujúce metoklopramid boli povolené samostatne v jednotlivých členských štátoch EÚ s rozdielnymi povolenými indikáciami, ako je nevoľnosť a vracanie z rôznych príčin (napríklad po liečbe protirakovinovou chemoterapiou alebo rádioterapiou, po operácii alebo v súvislosti s migrénou) a poruchy gastrointestinálnej motility (stavy, pri ktorých je normálny prechod potravy črevom spomalený).

Pôvodné preskúmanie metoklopramidu sa uskutočnilo na žiadosť regulačnej agentúry pre lieky vo Francúzsku (ANSM) na základe pretrvávajúcich výhrad týkajúcich sa bezpečnosti v súvislosti s vedľajšími účinkami a výhrad týkajúcich sa účinnosti. Agentúra ANSM požiadala výbor CHMP, aby preskúmal prínosy a riziká týchto liekov vo všetkých vekových skupinách a aby odporučil jednotné indikácie v celej EÚ. Preskúmanie potvrdilo dobre známe riziko neurologických účinkov, ako sú napríklad krátkodobé extrapyramídové poruchy, skupina porúch mimovoľného pohybu, ku ktorým môžu patriť svalové spazmy (ktoré často zahŕňajú hlavu a krk) a tardívna dyskínezia (nekontrolovateľné pohyby, napríklad grimasy a záškľby). Riziko akútnych (krátkodobých) neurologických účinkov je vyššie u detí, hoci tardívna dyskínezia je častejšie hlásená u starších osôb a riziko je zvýšené pri používaní vysokých dávok alebo pri dlhodobej liečbe. Z dôkazov vyplýva, že tieto riziká prevyšujú prínosy metoklopramidu pri stavoch vyžadujúcich dlhodobú liečbu. Vyskytli sa tiež veľmi zriedkavé prípady závažných účinkov na srdce alebo krvný obeh, najmä po podaní injekcie.

Počas opätovného preskúmania výbor potvrdil svoje odporúčanie, že metoklopramid má byť povolený iba na krátkodobé použitie (do 5 dní), nemá sa používať u detí mladších ako 1 rok a u detí starších ako 1 rok sa môže používať len ako liečba druhej voľby (po zvážení alebo vyskúšaní iných druhov liečby) na prevenciu oneskorenej nauzey a vracania po chemoterapii a na liečbu pooperačnej nauzey a vracania.



U dospelých výbor odporučil použitie na prevenciu a liečbu nauzey a vracania, ktoré súvisia napríklad s chemoterapiou, rádioterapiou, operáciou, a pri manažmente migrény. Maximálne odporúčané dávky u dospelých a detí majú byť obmedzené a formy s vyššou silou vrátane perorálnych roztokov v silách vyšších ako 1 mg/ml majú byť stiahnuté z trhu. Pri použití takýchto perorálnych roztokov u detí sa vyskytlo predávkovanie.

Na žiadosť výrobcu perorálnych roztokov s vyššou silou výbor opätovne posúdil dôkazy podporujúce názor, že perorálne roztoky so silou vyššou ako 1 mg/ml už nemajú byť dostupné, ako aj argumenty a návrhy na minimalizovanie rizika, ktoré predložila spoločnosť, najmä obmedzenie použitia roztoku s vyššou silou u detí. Výbor CHMP však dospel k záveru, že aj keď tekuté dávkové formy poskytujú určité prínosy, ako je napríklad ľahšia úprava dávok u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo pečene, roztok so silou 1 mg/ml by sa mohol použiť v situáciách, keď je vhodná tekutá dávkovacia forma, pričom výbor nebol presvedčený, že navrhnuté obmedzenia budú dostatočné na zníženie rizika chyby v dávkovaní a predávkovaní u detí. Aj keď bol predložený takýto návrh, bolo by ťažké podať presné dávky pre dospelých vo forme roztoku 1 mg/ml vzhľadom na potrebné veľké množstvo kvapiek; tento problém by sa odstránil, ak by bolo dodržané odporúčanie výboru, že tekuté dávkové formy sa majú podávať pomocou odmernej pomôcky, ako je napríklad perorálna striekačka so stupnicou.

Ďalej sú uvedené podrobné odporúčania pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov.

Odporúčanie výboru CHMP bolo zaslané Európskej komisii, ktorá ho schválila a 20. decembra 2013 prijala záverečné právne záväzné rozhodnutie platné v celej Európskej únii (EÚ).

Informácie pre pacientov

- Metoklopramid sa používa na prevenciu alebo liečbu nauzey a vracania (pocitu nevoľnosti alebo nevoľnosti) vrátane nauzey a vracania, ktoré môžu byť zapríčinené protirakovinovými liekmi alebo rádioterapiou, operáciou alebo atakom migrény. Metoklopramid sa podáva injekčne, perorálne alebo vo forme čapíkov.
- Je známe, že metoklopramid môže niekedy spôsobiť krátkodobé vedľajšie účinky na nervový systém, ktoré vedú k mimovoľným pohybom, ako sú napríklad záškľby a nervové tiky, ktoré sú častejšie u detí a mladých ľudí a pri použití vysokých dávok. Ďalšie vedľajšie účinky na nervový systém sa môžu vyskytnúť, keď sa metoklopramid používa predĺženú dobu a častejšie sa môžu vyskytovať u starších osôb.
- Odporúčané používanie u detí je preto v súčasnosti obmedzené na prevenciu nauzey a vracania, ktoré sa vyskytujú po liečbe protirakovinovými liekmi, alebo na liečbu nauzey a vracania po operácii a len v prípade, že iné druhy liečby neúčinkujú alebo sa nemôžu použiť.
- Metoklopramid sa už nemá používať u detí mladších ako 1 rok veku.
- U dospelých aj detí sa má metoklopramid používať maximálne 5 dní.
- Odporúčaná maximálna dávka lieku u dospelých bola znížená na celkovo 30 mg denne a niektoré lieky s vysokou dávkou budú stiahnuté z trhu, keďže už nebudú potrebné.
- Pri iných dlhodobějších stavoch prínosy tohto lieku neprevyšujú riziká vyplývajúce z vedľajších účinkov. Liek sa preto už nemá používať na liečbu takých stavov ako sú zažívacie problémy, pálenie záhy a reflux kyseliny alebo chronické (dlhodobé) poruchy zapríčinené pomalým vyprázdňovaním žalúdka.
- Ak používate metoklopramid (najmä pri dlhodobých ochoreniach), lekár bude musieť vašu liečbu preskúmať pri ďalšej naplánovanej návšteve a v niektorých prípadoch vám možno odporučí inú

liečbu. Pacienti, ktorí majú akékoľvek otázky, by sa mali porozprávať so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Metoklopramid je v súčasnosti povolený iba na krátkodobé použitie (do 5 dní) na minimalizovanie rizika neurologických a iných nežiaducich reakcií. Nemá sa už používať pri chronických ochoreniach, ako je napríklad gastroparéza, dyspepsia a gastroezofágová refluxná choroba, ani ako doplnujúca liečba pri chirurgických a rádiologických postupoch.
- U dospelých je metoklopramid naďalej indikovaný na prevenciu pooperačnej nauzey a vracania (PONV), nauzey a vracania indukovaných rádioterapiou a oneskorenej (nie však akútnej) nauzey a vracania indukovaných chemoterapiou a na symptomatickú liečbu nauzey a vracania vrátane nauzey a vracania súvisiacich s akútnou migrénou (keď sa liek môže použiť aj na zlepšenie absorpcie perorálnych analgetík).
- U detí je metoklopramid povolený len ako možnosť druhej línie na prevenciu oneskorenej nauzey a vracania indukovaných chemoterapiou a na liečbu PONV. Použitie je kontraindikované u detí mladších ako 1 rok veku.
- Maximálna dávka za 24 hodín pre dospelých a deti je 0,5 mg na kg telesnej hmotnosti; zvyčajná dávka bežných foriem (všetky cesty) pre dospelých je 10 mg až 3-krát denne. Odporúčaná dávka pre deti je 0,1 až 0,15 mg na kg telesnej hmotnosti podávaná až trikrát denne. V informáciách o lieku bude uvedená dávkovacia tabuľka na použitie u detí.
- Najmä perorálne tekuté formy používané u detí boli spojené s predávkovaním. Perorálne roztoky obsahujúce viac ako 1 mg/ml budú stiahnuté z trhu a perorálne dávky ostatných foriem sa majú podávať pomocou vhodne navrhutej perorálnej striekačky so stupnicou, aby sa zaistila presnosť.
- Intravenózne formy s koncentráciami vyššími ako 5 mg/ml a čapíky obsahujúce 20 mg budú tiež stiahnuté.
- Intravenózne dávky sa majú podávať formou pomalého bolusu v trvaní najmenej 3 minúty na zníženie rizika nežiaducich účinkov.
- Vzhľadom na veľmi zriedkavé prípady závažných kardiovaskulárnych reakcií súvisiacich s metoklopramidom, najmä pri podávaní lieku intravenóznou cestou, je potrebná mimoriadna obozretnosť u populácií, ktoré pravdepodobne majú zvýšené riziko vrátane starších osôb, pacientov s poruchami vodivosti srdca, nekorigovanou nerovnováhou elektrolytov alebo bradykardiou a pacientov užívajúcich ďalšie lieky, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT.
- U pacientov, ktorí v súčasnosti pravidelne používajú metoklopramid, treba skontrolovať liečbu pri bežnej (nenaliehavej) návšteve u lekára.

Odporúčania agentúry sú založené na preskúmaní prínosu a rizika liekov obsahujúcich metoklopramid vo všetkých indikáciách a populáciách. To zahŕňa publikované štúdie a meta-analýzy účinnosti metoklopramidu a analýzy hlásení podozrivých nežiaducich reakcií.

- Údaje o používaní metoklopramidu pri akútnej nauzee a vracaní indukovaných chemoterapiou (CINV) boli obmedzené a naznačujú, že metoklopramid je menej účinný ako antagonisti 5-HT₃ a vyžaduje vysoké dávky, ktoré súvisia s oveľa vyšším rizikom nežiaducich účinkov. K dispozícii sú konzistentnejšie dôkazy o porovnateľnosti s antagonistami 5-HT₃ pri použití v prípade oneskorených CINV. K dispozícii sú tiež určité dôkazy naznačujúce úlohu lieku pri nauzee a vracaní indukovaných rádioterapiou, aj keď sa opäť zdá, že liek bude menej účinný ako antagonisti 5-HT₃.

Z dôkazov pre intravenózne metoklopramid pri pooperačnej nauzei a vracaní vyplýva, že liek je taký účinný ako iné povolené druhy liečby.

- Z dôkazov tiež vyplýva účinnosť pri nauzei a vracaní súvisiacich s akútnou migrénou, zdá sa však, že tieto dôkazy naznačujú, že dávky vyššie ako 10 mg nevedú k vyššej účinnosti. Účinok metoklopramidu na motilitu čriev môže byť prínosom, keď sa liek podáva perorálne spolu s analgetikami v týchto akútnych podmienkach.
- Nie je k dispozícii dôkaz o konzistentnom prínose pri gastroparéze, gastroezofágovej refluxnej chorobe a dyspepsii, čo sú chronické stavy vyžadujúce predĺženú liečbu, ktorá pacientov vystavuje riziku chronických neurologických vedľajších účinkov. Chýbajú tiež dôkazy na podporu úlohy lieku ako doplnujúcej liečby pri chirurgických a rádiologických postupoch.
- Extrapyramídové poruchy zaznamenané v databáze výrobcu predstavovali takmer polovicu všetkých spontánne hlásených nežiaducich účinkov (1749 zo 4005 prípadov hlásených do decembra 2011). Vypočítaná miera hlásení týchto porúch je 6-krát vyššia u detí ako u dospelých, aj keď nebolo možné presne objasniť vzorce používania v rôznych vekových skupinách. Extrapyramídové poruchy sa vyskytovali s väčšou pravdepodobnosťou po podaní viacerých dávok; tieto poruchy sa zvyčajne vyskytli na začiatku liečby a s menšou pravdepodobnosťou sa vyskytli pri nižšej rýchlosti infúzie pri intravenóznom podávaní metoklopramidu. Zdá sa, že starší pacienti mali vyššie riziko potenciálne ireverzibilnej tardívnej dyskínie po dlhšej liečbe. Bol tiež hlásený významný počet prípadov predávkovania u detí, najmä pri použití perorálnych tekutých foriem.
- Zdá sa, že hlásené prípady kardiovaskulárnych reakcií súvisiacich s metoklopramidom boli veľmi zriedkavé a vyskytli sa najmä pri použití intravenózných foriem, ktoré sa podávali pacientom so základnými rizikami pre ochorenie srdca; patrila k nim hypotenzia, šok, synkopa, bradykardia alebo atrioventrikulárny blok a zástava srdca.

Vzhľadom na známe riziko neurologických a ďalších nežiaducich účinkov, najmä u detí a mladých ľudí, výbor dospel k záveru, že indikácie pre metoklopramid sa majú obmedziť na tie, ktoré zahŕňajú krátkodobé použitie s maximálnou dávkou 0,5 mg na kg telesnej hmotnosti denne a v prípadoch, keď sú k dispozícii dostatočné dôkazy o účinnosti. Informácie o výrobku boli v súlade s tým zmenené a osobám predpisujúcim liek boli na vntútroštátnej úrovni zaslané ďalšie informácie.

Ďalšie informácie o lieku

Metoklopramid je liek, ktorý účinkuje ako antiemetikum (liek, ktorý sa používa na zmiernenie nauzey a vracania) tak, že pôsobí na časť mozgu, ktorá spúšťa vnímanie nevoľnosti. Liek tiež stimuluje pohyb žalúdka a hornej časti čreva a urýchľuje prechod potravy črevom. Liek je povolený v rôznych indikáciách, ktoré sú v členských štátoch EÚ odlišné, a je dostupný v rôznych formách vrátane injekcie (ktorá sa podáva do žily alebo svalu), tabliet a perorálnych roztokov, ktoré sa užívajú cez ústa, a vo forme čapíkov. Lieky obsahujúce metoklopramid boli povolené vnútroštátnymi postupmi vo všetkých členských štátoch EÚ a sú dostupné mnoho rokov pod rôznymi obchodnými názvami.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie liekov obsahujúcich metoklopramid sa začalo v decembri 2011 na žiadosť Francúzska podľa článku 31 smernice 2001/83/ES. Pred týmto preskúmaním členské štáty EÚ uskutočnili preskúmanie liekov obsahujúcich metoklopramid u detí podľa článku 45 nariadenia o liekoch na pediatrické použitie 1901/2006, na základe ktorého sa v roku 2010 zistilo riziko neurologických

vedľajších účinkov a bolo odporučených niekoľko opatrení na minimalizovanie rizík. V roku 2011 uskutočnila regulačná agentúra pre lieky vo Francúzsku na vnútroštátnej úrovni preskúmanie lieku u detí, pričom sa zistilo, že napriek rôznym opatreniam na minimalizovanie rizík, ktoré boli zavedené dlhé roky, boli naďalej hlásené vedľajšie účinky. Agentúra pre lieky vo Francúzsku preto požiadala výbor CHMP, aby posúdil pomer prínosu a rizika vo všetkých populáciách, najmä u detí a starších osôb. Po uskutočnení tohto posúdenia a vydaní pôvodného stanoviska výboru CHMP jedna zo spoločností vyrábajúcich lieky obsahujúce metoklopramid uplatnila svoje právo a požiadala o opätovné preskúmanie stanoviska, ktoré bolo náležite vykonané.

Po opätovnom preskúmaní bolo záverečné odporúčanie výboru CHMP zaslané Európskej komisii, ktorá ho schválila a 20. decembra 2013 prijala právne záväzné rozhodnutie platné v celej EÚ.

Kontakt na našich tlačových tajomníkov

Monika Benstetterová alebo Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu