



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 december 2013
EMA/13239/2014 Corr. 1

Europeiska läkemedelsmyndigheten rekommenderar att användningen av metoklopramid ändras

Ändringarna ska främst minska risken för neurologiska biverkningar

Den 24 oktober bekräftade Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) de tidigare rekommenderade ändringarna av användningen av metoklopramid-innehållande läkemedel i Europeiska unionen (EU), inräknat begränsning av dosen och behandlingstiden för dessa läkemedel för att minimera de kända riskerna för potentiellt allvarliga neurologiska (i hjärnan och nerverna) biverkningar. Detta följde efter en omprövning, på begäran av en innehavare av godkännande för försäljning, av kommitténs ursprungliga yttrande av den 26 juli 2013.

Metoklopramid-innehållande läkemedel har varit separat godkända i enskilda medlemsstater i EU, med olika godkända indikationer såsom illamående och kräkning av olika orsaker (exempelvis efter kemoterapi eller strålbehandling (radioterapi) mot cancer, efter operation, eller förknippat med migrän) samt gastrointestinala motilitetsstörningar (tillstånd vid vilka matens normala passage genom tarmarna är fördröjt).

Den ursprungliga granskningen av metoklopramid utfördes på begäran av den franska läkemedelsmyndigheten (ANSM) efter fortsatta säkerhetsfarhågor över biverkningar och oro för effekten. ANSM bad CHMP att granska nyttan och riskerna med dessa läkemedel i samtliga åldersgrupper och att rekommendera konsekventa indikationer inom hela EU. Granskningen bekräftade de välkända riskerna för neurologiska effekter, såsom kortvariga extrapyramidala störningar, en grupp ofrivilliga motoriska störningar med t.ex. muskelspasmer (ofta innefattande huvudet och nacken) och tardiv dyskinesi (okontrollerbara rörelser såsom grimaser och ryckningar). Risken för akuta (kortvariga) neurologiska effekter är högre hos barn, även om tardiv dyskinesi oftare rapporteras hos äldre personer, och risken är förhöjd vid höga doser eller vid långvarig behandling. Enligt beläggen var dessa risker större än nyttan med metoklopramid vid tillstånd som kräver långvarig behandling. Sällsynta fall av allvarliga effekter på hjärtat eller cirkulationen har även förekommit, särskilt efter injektion.

Under omprövningen bekräftade kommittén sin rekommendation att metoklopramid endast bör vara godkänt för kortvarig användning (upp till 5 dagar), att det inte bör ges till barn under 1 års ålder och bara bör användas som andrahandsbehandling hos barn över 1 års ålder (efter att andra behandlingar övervägts eller prövats) för förebyggande av fördröjt illamående och kräkning efter kemoterapi och för behandling av postoperativt illamående och kräkning. Hos vuxna rekommenderade kommittén att det



används för att förebygga och behandla illamående och kräkning, t.ex. i samband med kemoterapi, strålbehandling, operation och vid migränbehandling. Dessutom bör de maximala rekommenderade doserna hos vuxna och barn begränsas, och högre styrkeformuleringar bör tas bort från marknaden, inräknat orala vätskor vid styrkor över 1 mg/ml. Dessa orala vätskor har förknippats med överdosering hos barn.

På begäran av en tillverkare av starkare orala lösningar omprövade kommittén de belegg som låg bakom dess övertygelse att orala lösningar över 1 mg/ml inte längre bör tillhandahållas samt företagets argument och förslag om riskminimering, särskilt en begränsning av användningen av den starkare lösningen till barn. CHMP drog dock slutsatsen att även om det finns en viss nytta med doser i vätskeform, såsom att doserna är lättare att justera hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, så kan lösningen på 1 mg/ml användas där en dos i vätskeform var lämplig, och kommittén var inte övertygad om att de föreslagna begränsningarna skulle räcka för att minska risken för fel och överdoseringar hos barn. Även om det har antytts att det skulle vara svårt att ge en exakt vuxendos som en lösning på 1 mg/ml på grund av det stora antalet droppar som behövs, bör detta inte vara något problem om man följer kommitténs rekommendation att ge doser i vätskeform med hjälp av en mätanordning såsom en graderad oral spruta.

Utförliga rekommendationer för patienter och vårdpersonal finns här nedan.

CHMP:s rekommendation skickades därefter till Europeiska kommissionen, som antog den med ett slutligt rättsligt bindande beslut den 20 december 2013 som gäller i hela EU.

Information till patienter

- Metoklopramid används för behandling av illamående och kräkning (sjukdomskänsla eller att vara sjuk), inräknat illamående och kräkning orsakat av läkemedel mot cancer eller strålbehandling, operation eller migränanfall. Det ges genom injektion, genom munnen eller som suppositorier.
- Det är känt att metoklopramid ibland orsakar kortvariga biverkningar på nervsystemet som leder till ofrivilliga rörelser såsom ryckningar och nervösa tics, vilka oftare förekommer hos barn och ungdomar och vid höga doser. Andra biverkningar på nervsystemet kan inträffa vid längre tids användning av metoklopramid, och kan inträffa oftare hos äldre personer.
- Rekommenderad användning till barn har därför begränsats till förebyggande av illamående och kräkning under dagarna direkt efter behandling med läkemedel mot cancer, eller till behandling av illamående och kräkning efter operation, och bara när andra behandlingar inte fungerar eller inte kan användas.
- Metoklopramid bör inte längre ges till barn under 1 års ålder.
- Hos både vuxna och barn bör metoklopramid bara användas under maximalt 5 dagar.
- Den rekommenderade maximala dosen av läkemedlet har sänkts för vuxna till totalt 30 mg per dag, och vissa läkemedel med hög dos kommer att tas bort från marknaden eftersom de inte längre behövs.
- Vid övriga mer långvariga tillstånd är nyttan med läkemedlet inte större än risken för biverkningar. Det bör därför inte längre användas för behandling av tillstånd som dålig matsmältning, halsbränna och reflux av magsyra, eller kroniska (långvariga) tillstånd på grund av långsam tömning av magsäcken.
- Om du använder metoklopramid (i synnerhet för långvariga tillstånd) så kommer läkaren att granska din behandling vid nästa inplanerade besök och i vissa fall rekommendera en annan behandling. Patienter som har frågor bör ta upp dessa med läkare eller apotekspersonal.

Information till sjukvårdspersonal

- För att minimera riskerna för neurologiska och övriga biverkningar är metoklopramid nu bara godkänt för kortvarig användning (upp till 5 dagar). Det får inte längre användas vid kroniska tillstånd som gastropares, dyspepsi och gastroesofageal refluxsjukdom eller som adjuvans till kirurgiska och radiologiska förfaranden.
- Hos vuxna fortsätter metoklopramid att vara indicerat för förebyggande av postoperativt illamående och kräkning (PONV, post-operative nausea and vomiting), radioterapi-inducerat illamående och kräkning och fördröjt (men inte akut) kemoterapi-inducerat illamående och kräkning, och för symtomatisk behandling av illamående och kräkning inräknat där det har samband med akut migrän (där det även kan användas för att förbättra upptaget av orala smärtstillande medel).
- Hos barn är metoklopramid endast godkänt som ett andra linjens alternativ för förhindrande av fördröjt kemoterapi-inducerat illamående och kräkning och behandling av fastställt PONV. Användning är kontraindicerat hos barn under 1 års ålder.
- Hos vuxna och barn är maximal dos under 24 timmar 0,5 mg per kg kroppsvikt; hos vuxna är den vanliga dosen av konventionella formuleringar (alla administreringsvägar) 10 mg upp till 3 gånger dagligen. Hos barn är rekommenderad dos 0,1 till 0,15 mg per kg kroppsvikt, upprepat upp till tre gånger dagligen. En doseringstabell för användning till barn kommer att ingå i produktinformationen.
- Flytande formuleringar för oral användning har särskilt förknippats med överdosering hos barn. Vätskor för oral användning innehållande över 1 mg/ml kommer att dras in från marknaden, och orala doser av återstående formuleringar bör administreras med hjälp av en lämpligt utformad graderad oral spruta för att säkerställa precisionen.
- Intravenösa formuleringar med koncentrationer över 5 mg/ml och suppositorier innehållande 20 mg kommer också att dras in.
- Intravenösa doser bör administreras som en långsam bolus under minst 3 minuter för att minska risken för biverkningar.
- Mot bakgrund av mycket sällsynta rapporter om allvarliga kardiovaskulära reaktioner i samband med metoklopramid, särskilt via intravenös administrering, bör särskild försiktighet iaktas i populationer som sannolikt löper ökad risk, inräknat äldre personer, patienter med påverkan på hjärtats retledning, okorrigerad obalans av elektrolyter eller bradykardi, samt personer som tar andra läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet.
- Behandlingen av patienter som för närvarande regelbundet tar metoklopramid bör granskas vid ett rutinbesök (ej brådskande) hos läkare.

Myndighetens rekommendationer bygger på en granskning av nytta-riskförhållandet för metoklopramid-innehållande läkemedel vid alla indikationer och i alla populationer. I detta ingick publicerade studier och metaanalyser av effekten av metoklopramid och analyser av rapporter om misstänkta biverkningar.

- Uppgifterna om användningen av metoklopramid vid akut kemoterapi-inducerat illamående och kräkning (CINV, chemotherapy-induced nausea and vomiting) var begränsade och tydde på att metoklopramid var underlägset 5-HT₃-antagonister och krävde höga doser, vilket förknippas med en avsevärt högre risk för biverkningar. Det fanns mer konsekventa belegg för jämförbarhet med 5-HT₃-antagonister vid användning för fördröjt CINV. Det fanns även vissa belegg som tydde på en

roll vid radioterapi-inducerat illamående och kräkning, även om det återigen verkade mindre effektivt än 5-HT₃-antagonisterna. Beläggen för intravenöst metoklopramid vid postoperativt illamående och kräkning tyder på att det är lika effektivt som andra godkända behandlingar.

- Beläggen visade även på effekt vid illamående och kräkning i samband med akut migrän, men verkade visa att doser över 10 mg inte leder till ökad effekt. Metoklopramids effekter på tarmmotiliteten kan vara en fördel när det ges oralt med smärtstillande medel i denna akuta situation.
- Det fanns inga belägg för en konsekvent nytta vid gastropares, gastroesofageal refluxsjukdom och dyspepsi, av vilka samtliga är kroniska tillstånd som kräver långvarig behandling, vilket utsätter patienterna för risken att få kroniska neurologiska biverkningar. Belägg saknades även till stöd för en roll som adjuvans till kirurgiska och radiologiska förfaranden.
- Extrapyramidala störningar utgjorde nästan hälften av alla spontant rapporterade biverkningar i en tillverkares databas (1 749 fall av 4 005, fram till december 2011). Rapporteringsfrekvensen för dessa störningar beräknades vara 6 gånger högre hos barn än hos vuxna, även om det inte var möjligt att på ett exakt sätt redovisa användningsmönstren i olika åldersgrupper. Det var mer sannolikt att extrapyramidala störningar inträffade efter flera doser, men vanligtvis tidigt i behandlingen, och mindre troligt vid långsammare infusionshastighet när metoklopramid gavs intravenöst. Äldre patienter verkade löpa högre risk för potentiellt irreversibel tardiv dyskinesi efter längre tids behandling. Det fanns även ett signifikant antal rapporter om överdosering hos barn, i synnerhet med orala vätskeformuleringar.
- Rapporter om kardiovaskulära reaktioner i samband med metoklopramid verkade vara sällsynta och främst förknippade med intravenösa formuleringar som gavs till patienter med underliggande risk för hjärtsjukdom. I dessa ingick hypotoni, chock, synkope, bradykardi eller atrioventrikulärt block och hjärtstillestånd.

Med tanke på den kända risken för neurologiska och övriga biverkningar, särskilt hos barn och ungdomar, fann kommittén att indikationerna för metoklopramid bör begränsas till dem med kortvarig användning, vid en maximal dos på 0,5 mg per kg kroppsvikt dagligen, och där det finns tillräckliga bevis för effekt. Produktinformationen har ändrats i enlighet med detta, och förskrivarna har fått ytterligare information på nationell nivå.

Mer om läkemedlet

Metoklopramid är ett läkemedel som verkar som ett antiemetiskt läkemedel (används för att lindra illamående och kräkning) genom sin verkan på den del av hjärnan som utlöser sjukdomskänslan. Det stimulerar även rörelserna i magen och tarmarnas övre del, vilket påskyndar passagen genom magtarmkanalen. Det är godkänt för många olika indikationer, vilka skiljer sig åt mellan EU:s medlemsstater, och finns i olika formuleringar, inräknat som injektion (att ges i en ven eller muskel), som tabletter och orala vätskor att tas genom munnen och som suppositorier. Metoklopramid-innehållande läkemedel har godkänts genom nationella förfaranden i samtliga av EU:s medlemsstater och har funnits tillgängliga i många år under olika produktnamn.

Mer om förfarandet

Granskningen av metoklopramid-innehållande läkemedel inleddes i december 2011 på begäran av Frankrike, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG. Detta följde på en granskning av EU:s

medlemsstater av metoklopramid-innehållande läkemedel hos barn, enligt artikel 45 i förordning nr 1901/2006 om läkemedel för pediatrik användning, i vilken risken för neurologiska biverkningar identifierades år 2010 och ett antal riskminimerande åtgärder rekommenderades. En granskning utförd på barn av den franska läkemedelsmyndigheten på nationell nivå betonade 2011 att biverkningar fortfarande rapporterades trots de olika riskminimerande åtgärder som satts in under åren. Den franska läkemedelsmyndigheten bad därför CHMP att utföra en bedömning av nytta-riskförhållandet i samtliga populationer, särskilt hos barn och äldre personer. Efter denna bedömning och utfärdandet av CHMP:s ursprungliga yttrande, utövade ett av de företag som tillverkade metoklopramid-innehållande läkemedel sin juridiska rätt att begära en omprövning av yttrandet, vilket skedde.

Efter omprövningen skickades CHMP:s rekommendation sedan till Europeiska kommissionen, som antog den med ett EU-täckande rättsligt bindande beslut den 20 december 2013.

Kontakta våra pressansvariga

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tfn +44 (0)20 7418 8427

E-post: press@ema.europa.eu