



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Europejska Agencja Leków potwierdza zmiany w stosowaniu metoklopramidu

Zmiany mają przede wszystkim na celu zmniejszenie ryzyka neurologicznych działań niepożądanych

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee on Medicinal Products for Human Use - CHMP) Europejskiej Agencji Leków potwierdził wcześniej przedstawione zalecenia zmian w stosowaniu leków zawierających metoklopramid w Unii Europejskiej (UE), włącznie z ograniczeniem dawki i okresu stosowania tych leków, w celu ograniczenia znanego ryzyka potencjalnie ciężkich neurologicznych działań niepożądanych. Zalecenia są wynikiem ponownej analizy, przeprowadzonej na wniosek podmiotu odpowiedzialnego, opinii wydanej przez Komitet w dniu 26 lipca 2013 r.

Leki zawierające metoklopramid zostały dopuszczone do obrotu w poszczególnych państwach członkowskich UE, w różnych wskazaniach, np. nudności i wymioty spowodowane różnymi przyczynami (np. przy stosowaniu chemioterapii lub radioterapii w leczeniu nowotworów, po zabiegach chirurgicznych, lub związanych z migreną) oraz zaburzeń perystaltyki przewodu pokarmowego (schorzenia w których normalne przemieszczanie się pokarmu przez układ trawienny jest opóźnione).

Pierwszy przegląd danych dla metoklopramidu został przeprowadzony na wniosek francuskiej agencji leków (ANSM), po stwierdzeniu wątpliwości odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności. ANSM zwróciła się do CHMP o przeanalizowanie stosunku korzyści do ryzyka dla tych leków we wszystkich grupach wiekowych oraz o zalecenie jednolitych wskazań obowiązujących w całej UE. Przegląd danych potwierdził znane ryzyko działań neurologicznych, takich jak krótkotrwałe zaburzenia pozapiramidowe, zaburzenia ruchowe, które mogą obejmować skurcze mięśni (często dotyczące głowy i szyi) oraz dyskinezy późne (niekontrolowane ruchy, np. grymasy lub drganie). Ryzyko ostrych (krótkotrwałych) powikłań neurologicznych jest większe u dzieci, chociaż dyskineza późna była częściej zgłaszana u osób starszych, a ryzyko wzrasta po wyższych dawkach, lub w przypadku leczenia długotrwałego. Dowody wskazują, że to ryzyko przeważa nad korzyściami stosowania metoklopramidu w okolicznościach wymagających długotrwałego leczenia. Pojawiły się także bardzo rzadkie przypadki ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i układu krążenia, w szczególności po podaniu dożylnym.

Podczas ponownej analizy danych Komitet potwierdził swoje zalecenie, że metoklopramid powinien być dopuszczony tylko do krótkotrwałego stosowania (do 5 dni), nie powinien być stosowany u dzieci poniżej 1 roku życia, a w przypadku dzieci powyżej 1 roku życia powinien być stosowany jedynie jako lek alternatywy drugiego rzutu, po rozważeniu lub wypróbowaniu innych metod leczenia, do zapobiegania późnym nudnościom lub wymiotom po chemioterapii i w leczeniu nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych. U dorosłych, Komitet zalecił stosowanie w zapobieganiu i leczeniu nudności i



wymiotów związanych z chemioterapią, radioterapią, zabiegami chirurgicznymi i migreną. Dodatkowo, zalecana dawka maksymalna dla dorosłych i dzieci powinna zostać ograniczona, a leki o większej mocy, w tym roztwory doustne o mocy powyżej 1 mg/ml, powinny zostać wycofane z obrotu. W przypadku roztworów doustnych zgłaszano przypadki przedawkowania u dzieci.

Na wniosek wytwórcy leków w płynie podawanych doustnie o większej mocy, Komitet ponownie rozpatrzył dowody na poparcie jego stanowiska, że płyny stosowane doustnie o mocy większej niż 1 mg/ml nie powinny już być dostępne, oraz argumenty i propozycje ograniczenia ryzyka przedstawione przez firmę, dotyczące ograniczenia stosowania leku o największej mocy u dzieci. Jednakże, CHMP doszedł do wniosku, że pomimo iż roztwór doustny o wyższej mocy niż 1 mg/ml ma pewne zalety, np. łatwiejsze dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, w sytuacjach, kiedy podanie leku w płynie byłoby stosowne można stosować roztwór o mocy 1 mg/ml. Komitet nie był jednak przekonany, czy zaproponowane ograniczenia będą wystarczające dla ograniczenia ryzyka popełnienia błędu i przedawkowania u dzieci. I chociaż zasugerowano, że dawki dla dorosłych trudno byłoby podawać jeśli wykorzystywano by lek o stężeniu 1 mg/ml, z uwagi na konieczność przyjęcia dużej liczby kropli to nie powinno być to problemem jeśli zastosowano by zalecenia Komitetu dla leku w płynie dotyczące zastosowania urządzenia pomiarowego, np. strzykawki z miarką.

Szczegółowe zalecenia dla pacjentów i przedstawicieli zawodów medycznych przedstawiono poniżej.

Zalecenia CHMP zostaną przesłane do Komisji Europejskiej, która podejmie ostateczną, prawnie wiążącą decyzję dla całej Unii Europejskiej (UE).

Informacje dla pacjentów

- Metoklopramid jest stosowany do zapobiegania i leczenia nudności i wymiotów, w tym nudności i wymiotów w wyniku podawania leków przeciwnowotworowych lub leczenia radioterapią, zabiegu chirurgicznego lub napadu migreny. Jest podawany w postaci iniekcji, doustnie, lub w postaci czopków.
- Metoklopramid ma czasami krótkotrwałe działania niepożądane na układ nerwowy, powodujące niekontrolowane ruchy, np. skurcze i tiki nerwowe i występują one częściej u dzieci i młodych osób, po podawaniu dużych dawek. Po stosowaniu metoklopramidu przez dłuższy okres, mogą wystąpić inne działania niepożądane na układ nerwowy i mogą występować one częściej u osób starszych.
- Dlatego też zalecane stosowanie u dzieci obecnie ograniczono do zapobiegania nudnościom i wymiotom występującym w dniach po podaniu leków przeciwnowotworowych, oraz do leczenia nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych i tylko w przypadku kiedy inne metody leczenia nie zadziałały lub nie mogły zostać zastosowane.
- 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 pięć dni.
- Zalecana maksymalna dawka leku została obniżona do 30 mg na dobę, a niektóre produkty o dużych dawkach zostaną wycofane z obrotu ponieważ nie będą już potrzebne.
- W przypadku chorób przewlekłych, korzyści ze stosowania tego leku nie przeważają nad ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Dlatego też, nie należy ich już stosować do leczenia takich schorzeń jak niestrawność, zgaga i refluks żołądkowo-przełykowy, oraz przewlekłych chorób związanych z powolnym opróżnianiem się żołądka.

- W przypadku przyjmowania metoklopramid (przede wszystkim długotrwałego) leczenie zostanie przeanalizowane przez lekarza podczas kolejnej rutynowej wizyty, a w niektórych przypadkach lekarz zaproponuje inne leczenie. Pacjenci, którzy mają pytania powinni omówić je ze swoim lekarzem lub farmaceutą.

Informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych

- W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych neurologicznych lub innych, metoklopramid został teraz dopuszczony do krótkotrwałego stosowania (do 5 dni). Nie powinien już być stosowany do leczenia chorób przewlekłych, takich jak gastropareza, dyspepsja i refluks żołądkowo-przełykowy, ani pomocniczo przy zabiegach chirurgicznych i radiologicznych.
- W przypadku dorosłych, metoklopramid nadal jest wskazany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom po zabiegach chirurgicznych, nudnościom i wymiotom wywołanym przez radioterapię i późnym (ale nie ostrym) nudnościom i wymiotom wywołanym przez chemioterapię, oraz do leczenia objawów nudności i wymiotów w tym wywołanych ostrą migreną (w tych przypadkach może być także stosowany dla lepszego wchłaniania doustnych leków przeciwbólowych).
- W przypadku dzieci, metoklopramid jest jedynie dopuszczony jako lek drugiego rzutu, do zapobiegania późnym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią oraz w leczeniu istniejących nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych. Stosowanie jest przeciwwskazane w przypadku dzieci poniżej 1 roku życia.
- W przypadku dzieci i dorosłych maksymalna dawka dobową wynosi 0,5 mg na kg masy ciała; w przypadku dorosłych, zwykła dawka popularnych postaci leku (wszystkie drogi podania) wynosi 10 mg do 3 razy na dobę. Dla dzieci zalecana dawka wynosi 0,1 do 0,15 mg na kg masy ciała, powtarzana 3 razy na dobę. Tabela dawkowania dla dzieci zostanie dołączona do informacji o produkcie leczniczym.
- Płynne doustne postaci leku w były przyczyną przedawkowania leku u dzieci. Płyny podawane doustnie zawierające więcej niż 1 mg/ml zostaną wycofane z obrotu, a dawki doustne pozostałych płynnych postaci leku będą podawane z zastosowaniem odpowiednio zaprojektowanych strzykawek doustnych z miarką w celu odmierzenia dokładnej dawki leku.
- Postaci leku podawane dożylnie o stężeniu powyżej 5 mg/ml oraz czopki zawierające 20 mg także zostaną wycofane.
- Dawki dożylne powinny być podawane w powolnym bolusie przez przynajmniej 3 minuty dla zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
- Biorąc pod uwagę bardzo rzadko zgłaszane ciężkie działania niepożądane dotyczące układu krążenia, związane ze stosowaniem metoklopramid, w szczególności po podaniu dożylnym, szczególną uwagę należy zwrócić na grupy pacjentów, które mogą być narażone na większe ryzyko, w tym osoby w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami pracy serca, z niewyrównanymi zaburzeniami elektrolitowymi lub bradykardią, oraz przyjmujących inne leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.
- W przypadku pacjentów, którzy już przyjmują metoklopramid, należy przeanalizować ich leczenie podczas kolejnej zaplanowanej wizyty.

Zalecenia Agencji opierają się na analizie stosunku korzyści do ryzyka dla produktów zawierających metoklopramid we wszystkich wskazaniach i grupach pacjentów. Obejmuje to opublikowane badania i meta-analizy dotyczące skuteczności metoklopramid i ocenę zgłoszeń działań niepożądanych.

- Dane o zastosowaniu metoklopramidu w leczeniu ostrych nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią były ograniczone i sugerowały, że metoklopramid jest mniej skuteczny niż antagoniści 5-HT₃ i wymaga podawania większych dawek, co się wiąże ze znacznie większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Znalaziono więcej dowodów na skuteczność porównywalną z antagonistami 5-HT₃ w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią, a także nieco dowodów sugerujących rolę w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych radioterapią, chociaż metoklopramid wydaje się być mniej skuteczny niż antagoniści 5-HT₃. Dowody dla metoklopramidu podawanego dożylnie w leczeniu nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych, sugerują, że jest tak samo skuteczny, jak inne dopuszczone leki.
- Dowody wskazują także skuteczność w przypadku nudności i wymiotów związanych z ostrą migreną, ale wydaje się że zwiększenie dawek powyżej 10 mg nie powoduje większej skuteczności. Oddziaływanie metoklopramidu na perystaltykę jelit może być korzystne w przypadku podawania doustnie z lekami przeciwbólowymi, w przypadkach ataku migreny.
- Nie znaleziono żadnych dowodów na korzyści w przypadku gastroparezy, refluksu żołądkowo-przelykowego i dyspepsji, które są chorobami przewlekłymi wymagającymi długiego leczenia, co naraża pacjentów na ryzyko przewlekłych neurologicznych działań niepożądanych. Brakowało także dowodów na wspomagające stosowanie metoklopramidu w zabiegach chirurgicznych i radiologicznych.
- Zaburzenia pozapiramidowe stanowiły blisko połowę wszystkich spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych w bazie danych producenta leku (1749 przypadków na 4005, do grudnia 2011 r.). Wyliczono, że częstość zgłaszania tych powikłań była sześciokrotnie wyższa w przypadku dzieci niż dorosłych, chociaż nie było możliwe dokładne wyliczenie ilości zastosowanego leku w różnych grupach wiekowych. Zaburzenia pozapiramidowe częściej występowały po podaniu wielu dawek, chociaż zazwyczaj na wczesnym etapie leczenia, i rzadziej występowały przy wolniejszym podawaniu leku w infuzji, kiedy metoklopramid był podawany dożylnie. Z danych wynika, że starsi pacjenci są bardziej narażeni na potencjalnie nieodwracalną dyskinezę późną po długotrwałym leczeniu. Pojawiła się też znaczna liczba zgłoszeń o przedawkowaniu u dzieci, w szczególności po zastosowaniu leku w postaci płynu podawanego doustnie.
- Zgłoszenia o działaniu na układ krążenia związane ze stosowaniem metoklopramidu, wydawały się być rzadkie i najczęściej wiązały się z postaciami leku podawanymi pacjentom obciążonym ryzykiem chorób układu krążenia w tym z nadciśnieniem, wstrząsem, omdleniami, bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym i zatrzymaniem pracy serca.

Biorąc pod uwagę znane ryzyko powikłań neurologicznych, oraz inne działania niepożądane, w szczególności w przypadku dzieci i młodych osób, Komitet doszedł do wniosku, że wskazania dla metoklopramidu powinny ograniczać się do krótkotrwałego stosowania, w dawce maksymalnej 0,5 mg na kg masy ciała na dobę, w przypadkach dla których istnieją wystarczające dane potwierdzające skuteczność. Informacje o produkcie zostaną odpowiednio zmienione.

Dodatkowe informacje o leku

Metoklopramid jest lekiem przeciwwymiotnym (lekiem stosowanym do leczenia nudności i wymiotów) działającym na część mózgu odpowiadającą za uczucie nudności. Stymuluje także pracę żołądka oraz górnych części jelit przyspieszając przemieszczanie się pokarmu przez układ pokarmowy. Jest także dopuszczony dla szeregu wskazań, różniących się między państwami członkowskimi UE i jest dostępny w różnych postaciach także w postaci zastrzyków (podawanych dożylnie lub domięśniowo), w postaci

tabletek lub płynów doustnych oraz czopków. Leki zawierające metoklopramid zostały dopuszczone w ramach procedury narodowej we wszystkich państwach członkowskich UE i są dostępne od wielu lat pod różnymi nazwami handlowymi.

Dodatkowe informacje o procedurze

Przegląd danych dla leków zawierających metoklopramid rozpoczęto w grudniu 2011 r. na wniosek Francji, na mocy artykułu 31 dyrektywy 2001/83/WE. Wniosek został złożony po przeprowadzeniu przez państwa członkowskie przeglądu danych dla leków zawierających metoklopramid, stosowanych u dzieci, na mocy artykułu 45 rozporządzenia pediatrycznego 1901/2006, w ramach którego w roku 2010 wykryto ryzyko neurologicznych działań niepożądanych i zalecono szereg działań ograniczających ryzyko. W roku 2011 analiza przeprowadzona dla dzieci na szczeblu narodowym przez francuską agencję leków, podkreśliła że pomimo wprowadzonych przez lata działań mających ograniczyć ryzyko, nadal są zgłaszane działania niepożądane. Dlatego też francuski urząd zwrócił się do CHMP o przeprowadzenie oceny stosunku korzyści do ryzyka dla wszystkich grup pacjentów, w szczególności dla dzieci i osób starszych. Po przeprowadzeniu tej oceny i wydaniu opinii CHMP, jedna z firm wytwarzających leki zawierające metoklopramid skorzystała ze swojego prawa do zawnioskowania o ponowną ocenę opinii, co też zostało wykonane.

Zalecenie CHMP zostanie przekazane do Komisji Europejskiej, która podejmie prawnie wiążącą decyzję obowiązującą w całej UE.