

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tühistamise / tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Ainult metoklopramiidi sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Taustteave

Metoklopramiid on asendatud bensamiid, mida kasutatakse selle prokineetiliste ja antiemeetiliste omaduste tõttu. Metoklopramiidil on parasümpatomimeetiline aktiivsus ja samuti on see dopamiinireseptori (D2) antagonist, millel on otsene toime kemoretseptoorsele tsoonile. Sellel on ka serotoniinireseptori (5-HT₃) antagonistlikud omadused.

Metoklopramiid on Euroopa Liidus heaks kiidetud alates 1960. aastatest ja müügiload on praegu kõikides liikmesriikides ning Norras ja Islandil. Metoklopramiid on müügil erinevate ravimvormidena (st tablett, toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett, suukaudne lahus, ravimküünal, süstelahus). Samuti on heaks kiidetud kombineeritud ravimid, kuid see menetlus keskendus ühekomponendiliste ravimite hindamisele.

Asjaomaste ravimite heakskiidetud näidustused on erinevad, kuid neid saab üldjoontes rühmitada järgmiselt:

- keemia- või kiiritusravist tingitud iiveldus ja oksendamine;
- operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine;
- migreeniga seotud iiveldus ja oksendamine;
- muu päritoluga iiveldus ja oksendamine;
- gastrointestinaalse motoorika häired, sealhulgas gastroparees;
- gastroösofageaalne reflukshaigus ja düspepsia;
- täiendav ravi kirurgiliste ja radioloogiliste protseduuride korral.

Iga individuaalne ravim on neist näidustustest ühe või enama puhul heaks kiidetud, mõnel juhul on näidustus täiskasvanute ja/või laste jaoks spetsiifiline. Ravimvormide ja näidustuste vahel puudub selge seos.

Metoklopramiid läbib hematoentsefaalbarjääri ning seda seostatakse ekstrapüramidaalhäirete ja muude raskete neuroloogiliste kõrvalnähtudega, mis on eriline probleem lastel.

Peale neuroloogilise riski esineb alati kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude esinemise risk, sealhulgas harvaesinevate, kuid potentsiaalselt raskete reaktsioonide risk, nagu bradükardia, atriorentrikulaarne blokaad, südameseiskus, millest on peamiselt teatatud intravenoosseks kasutamiseks ette nähtud ravimvormide puhul.

2010. aastal lõpetati määruse (EÜ) nr 1901/2006 artikli 45 kohane pediatrilise töörühma menetlus¹ metoklopramiidiga läbi viidud pediatrilistest uuringutest pärineva teabe hindamiseks soovitusena, et liikmesriigid teeksid ravimiteabesse järgmised muudatused:

- vastunäidustus vastsündinutel;

¹Rapporteur's public paediatric assessment report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No. 1901/2006, as amended, on Primperan (and others) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001), (2010). Allikas:

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf

- lastel vanuses >1 aasta on lubatud kasutada ainult intravenoosseid ravimvorme ja ainult „operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise raviks“;
- konkreetsete hoiatuste ja ettevaatusabinõude lisamine peamiselt seoses ekstrapüramidaalsete kõrvalnähtudega.

Pärast määruse (EÜ) nr 1901/2006 artikli 45 kohase menetluse lõpetamist viis Prantsusmaa pädeva asutuse müügilubade komitee läbi metoklopramiidi kasulikkuse ja riski tasakaalu riikliku hindamise lastel ning otsustas oktoobris 2011 laiendada vastunäidustust kõigile kuni 18-aastastele lastele kõigi ravimvormide jaoks. Selle põhjendus oli ebapiisavad tõendid efektiivsuse kohta lastel asjaomaste näidustuste puhul ja neuroloogiliste sümptomite ohutusprobleem.

Neuroloogiliste ja kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja efektiivsuse piiratud tõendite alusel kõigil heakskiidetud näidustustel tegi Prantsusmaa pädev asutus direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise ning palus inimravimite komiteel üle vaadata metoklopramiidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal kõigis populatsioonides, eriti lastel ja eakatel. Prantsusmaa pädev asutus pidas eriti oluliseks terapeutiliste näidustuste ja ohustuste ühtlustamist liikmesriikides.

Efektiivsusandmed

Väga vähe on olemas hea kvaliteediga andmeid, mis toetavad metoklopramiidi efektiivsust enamikul Euroopa Liidus heakskiidetud näidustustel. Paljud olemasolevad andmed on saadud uuringutest, mis on uurinud uuemaid ravimeid, näiteks 5-HT₃ retseptori antagonistide, ja mis seetõttu ei võimalda alati määratleda järelust metoklopramiidi toime kohta võrdluse puudumise tõttu platseeboga. Nendes uuringutes kasutatud metoklopramiidi annused, manustamisteed ja ravi kestus ei ole alati järjepidevad ning tuvastati ainult üks spetsiifiline sobiva annuse leidmise uuring (operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise korral).

Keemiaravist tingitud iiveldus ja oksendamine

Platseebokontrollitud uuringute andmete puudumine ei võimalda metoklopramiidi absoluutse efektiivsuse hindamist neil näidustustel. Hinnatud andmete alusel tuleb suhtelist efektiivsust hinnata võrreldes 5-HT₃ retseptori antagonistidega.

Keemiaravist tingitud äge iiveldus ja oksendamine

Nii Jantuneni metaanalüüsist kui ka hinnatud randomiseeritud kliinilistest uuringutest pärinevate andmete alusel on intravenoosselt või suukaudselt manustatud metoklopramiid järjekindlat halvem 5-HT₃ retseptori antagonistidest keemiaravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamisel tugevalt või mõõdukalt emetogeense keemiaravi korral.

Esitatud andmete alusel näib, et metoklopramiid on tugevalt emetogeense keemiaravi korral efektiivne intravenoosselt manustamisel annuste vahemikus 6–10 mg/kg ööpäevas. Mõõdukalt emetogeense keemiaravi korral manustamisel näib, et annused vahemikus 30–60 mg on efektiivsed.

Jantuneni jt ülevaade kirjeldab väikseid kasutatud metoklopramiidi annuseid (20–80 mg) ebapiisavatena ja jäeldab, et see ei pruugi olla sobiv võrdlusravim 5-HT₃ retseptori antagonistide jaoks.

Edasilükatud keemiaravist tingitud iiveldus ja oksendamine

Seoses edasilükatud keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise ennetamisega esitatud andmed pärinevad peamiselt mõõdukalt emetogeenset keemiaravi saavatelt patsientidelt, kellel kasutati suukaudset metoklopramiidi annustes 10–20 mg kolm või neli korda ööpäevas. Need andmed on järjepidevamad ja näitavad suukaudselt manustatud metoklopramiidi annuste sarnast efektiivsust 5-HT₃ retseptori antagonistide efektiivsusega.

Kiiritusravist tingitud iiveldus ja oksendamine

Andmed metoklopramiidi kasutamise kohta kiiritusravist tingitud iivelduse ja oksendamise ennetamisel on piiratud. Siiski puuduvad teadolevad unikaalsed kiiritusravist tingitud iivelduse ja oksendamise mehhanismi erinevused võrreldes keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamisega ja seetõttu võib olla sobiv ekstrapoleerida andmeid keemiaravist tingitud iivelduselt ja oksendamiselt kiiritusravist tingitud iiveldusele ja oksendamisele.

Kui mõnel juhul on suurte annustega ravirežiim (2–10 mg/kg ööpäevas) kiiritusravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks heaks kiidetud, on läbi viidud uuringutes kasutatud annust 10 mg kolm korda ööpäevas ja nende annuste efektiivsust ei ole kahtluse alla seatud.

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine

Metoklopramiidi toime toetamiseks operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise korral esitatud andmed viitavad, et sellel on samasugune efektiivsus kui muudel toimeainetel, mis on sellel näidustusel heaks kiidetud. Peaaegu kõik andmed on seotud metoklopramiidi intravenoosse manustamisega ja enamikus hinnatud uuringutes kasutati 10 mg annust.

Migreeniga seotud iiveldus ja oksendamine

Esitatud andmed viitavad metoklopramiidi efektiivsusele ägeda migreeni põhjustatud iivelduse ja oksendamise korral metoklopramiidi antiemeetiliste omaduste alusel. Peale selle võib metoklopramiid prokineetiliste omaduste tõttu mängida oma osa ka manustamisel suu kaudu kombinatsioonis analgeetikumidega. Andmed annustamise kohta näitavad, et metoklopramiidi individuaalsed annused üle 10 mg ei põhjusta efektiivsuse suurenemist.

Muu päritoluga iiveldus ja oksendamine

Esitatud andmed on piiratud ja need saadi erinevates tingimustes, mille korral võisid esineda iiveldus ning oksendamine. Kuigi individuaalsetes tingimustes on raske teha järeldusi metoklopramiidi absoluutse efektiivsuse kohta, viitavad kokkuvõetud andmed toimele erineva etioloogiaga iiveldusele ja oksendamisele.

Seedetrakti motoorika häired

Lee *et al.* annavad täieliku ülevaate tõenditest efektiivsuse kohta diabeetilise gastropareesi korral. Kuigi leiti, et metoklopramiid hõlbustas mao tühjenemist ning leevendas sümptomeid diabeetilise ja idiopaatilise gastropareesi korral lühiajalise ravi jooksul võrreldes platseeboga, ei täheldatud pikaajaliselt püsivat kasulikkust. Gastroparees on sageli krooniline häire, mille jaoks on vajalik pikaajaline ravi, mistõttu olemasolevaid andmeid ei saa sellel näidustusel pidada kasutamist toetavateks.

Gastroösofageaalne reflukshaigus ja düspepsia

Esitatud andmete alusel on vähe tõendeid metoklopramiidi efektiivsuse kohta gastroösofageaalse reflukshaiguse või düspepsia ravis ja olemasolevad andmed ei ole toime osas järjekindlad.

Pealegi osales olemasolevates uuringutes väga vähe patsiente ja ravi oli lühiajaline. Samuti märgitakse, et sellel näidustusel jaoks on olemas muud hästitõestatud ravimid, sealhulgas protonpumba inhibiitorid ja H₂ retseptori antagonistid, mille puhul on positiivset kasulikkuse ja riski tasakaalu selgelt näidatud nii akuutsel kui ka kroonilisel kasutamisel. Nii gastroösofageaalne reflukshaigus kui ka düspepsia võivad olla kroonilised haigused ja seetõttu ei saa olemasolevaid andmeid lugeda piisavaks, et toetada kasutamist neil näidustustel.

Täiendav ravi kirurgiliste ja radioloogiliste protseduuride korral

Metoklopramiidi toetamiseks sellel näidustusel on olemas väga piiratud andmed ja olemasolevad andmed ei ole järjekindlad. Hinnatud uuringud näivad viitavat sellele, et metoklopramiid vähendab maopassaaži aega, kuid see ei mõjutanud uuringu lõpetamiseks kulunud aega. Selliste piiratud ja vastuoluliste andmete alusel ei ole võimalik teha positiivseid järeldusi metoklopramiidi efektiivsuse kohta sellel näidustusel.

Lapsed

Käesoleva menetluse käigus esitatud efektiivsusandmetest suuremat osa hinnati juba varasema määruse (EÜ) nr 1901/2006 artikli 45 kohase pediaatrilise tööühma menetluse ajal ja uued andmed ei lisanud varasemale hindamisele asjakohaseid uusi elemente.

Metoklopramiidi efektiivsuse kohta operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ravis lastel on piisavalt tõendeid. Sellel näidustusel on asjakohane ainult intravenoosne ravimvorm kooskõlas määruse (EÜ) nr 1901/2006 artikli 45 kohase menetluse tulemustega.

Edasilükatud keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise osas nõustus inimravimite komitee varasema hinnanguga, et andmed on piiratud ja näitavad, et metoklopramiid on halvem 5-HT₃ retseptori antagonistidest. Siiski kaalus inimravimite komitee BNFC (British National Formulary for children) soovitusi, mis on kinnitatud ilmnevate tõendite, parimate praktikatavade ja kliiniliste ekspertide võrgustiku nõuannete alusel. BNFC kohaselt on väikese oksendamisriskiga patsientidel sageli efektiivne eelnev ravi metoklopramiidiga, mis kestab kuni 24 tundi pärast keemiaravi. Sellel näidustusel alustatakse profülaktikat tavaliselt 5-HT₃ retseptori antagonistiga enne keemiaravi ja jätkatakse metoklopramiidiga (tavaliselt suukaudne) järgmise 24–48 tunni jooksul. Selline terapeutiline alternatiiv võib olla eriti asjakohane seose tõttu 5-HT₃ retseptori antagonistide pikaajalise kasutamise ning kõrvalnähtude – kõhukinnisuse ja peavalu – vahel, mis võivad olla rasked ja halvasti talutavad. Arvestades piiratud terapeutilisi alternatiive laste jaoks nendes tingimustes, võib olla vastuvõetav edasilükatud keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise säilitamine teise rea valikuna hoolimata tugevate efektiivsusandmete puudumisest. Selle konkreetse näidustuse jaoks lastel võivad nii parenteraalne kui ka suukaudne ravimvorm olla sobivad.

Neeru- ja maksakahjustus

Kindlakstehtud neerupuudulikkus on määratletud kui $ClCr \leq 15$ ml/min ja see piirväärtus peab sisalduma kõigis annustamissoovitustes. Selles populatsioonis ja esitatud uuringute alusel on näidatud, et metoklopramiidi kliirens on oluliselt vähenenud. Seetõttu on vajalik annuse vähendamine 75% võrra. Siiski on mõõduka kuni raske kahjustusega ($ClCr$ 15–60 ml/min) patsientidel sobiv 50% vähendamine.

Olemasolevad tõendid väikestest üksikannusega uuringutest viitavad sellele, et metoklopramiidi kliirens on maksatsirroosiga patsientidel oluliselt vähenenud. Korduvate annuste kohta andmed puuduvad, samuti puuduvad võrdlusandmed maksakahjustuse erineva taseme kohta. Selliste andmete puudumisel ei saa maksakahjustuse madalamate astmete kohta spetsiifilisi soovitusi anda. Raske maksakahjustuse korral on olemasolev soovitus vähendada annust 50% võrra sobiv.

Ohutusandmed

Metoklopramiidi on pikka aega seostatud raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete, näiteks ägedate ekstrapüramidaalsete sümptomite või pöördumatu tardiivse düskineesia riskiga. Hinnatud andmetest selgub, et ägedate düstooniade risk on suurenenud suurte annuste kasutamisel ja on suurem lastel kui täiskasvanutel. Eakatel patsientidel esineb eriti suur risk tardiivse düskineesia tekkimiseks pärast pikaajalist ravi. Mõnel juhul võib see olla pöördumatu. Intravenoosete annuste aeglane manustamine aeglase boolusena vähemalt 3 minuti jooksul vähendab kõigi düstooniiliste reaktsioonide riski.

Lastel on teatatud olulisest arvust üleannustamiskordadest. Märgitakse, et enamik juhtudest hõlmab suure kontsentratsiooniga suukaudsete vedelate ravimvormide kasutamist, mis on praegusel ajal heaks kiidetud väga erinevate kontsentratsioonidega erinevate ravimvormidena (suukaudsed tilgas, suukaudne lahus, siirup) ja erinevate manustamisvahenditega. See tõstatab annuste täpsuse ja korratavuse küsimuse, eriti suure kontsentratsiooniga ravimvormide puhul, ja võib selgitada vähemalt osaliselt juhuslike üleannustamiste teadete põhjust lastel. On võimalik, et esineb suure kontsentratsiooniga suukaudsete ravimvormide tahtmatu väärkasutamine, mis põhjustab soovitud suuremate annuste tahtmatut manustamist. Kui siiski on kasutusele võetud riskivähendamismeetmed, mis võimaldavad täpset annustamist ja üleannustamise riskiga tegelemist, jäävad suukaudsed vedelad ravimvormid tähtsaks ja sobivaks alternatiiviks laste jaoks.

Kuigi metoklopramiidiga on teatatud rasketest kardiovaskulaarsetest reaktsioonidest (peamiselt seoses intravenoosse manustamisega), ei ole olulisi uusi signaale tuvastatud. Inimravimite komitee kaalus ühe müügiloa hoidja ettepanekut piirata intravenoosset manustamist kohtadega, kus on käepärast elustamisvarustus, kuid märkis, et enamikus kohtades, kus ravimeid intravenooselt manustatakse, on selline varustus juba olemas.

Avaldatud epidemioloogilised uuringud, mis viidi läbi erinevates riikides metoklopramiidi kasutamise ohutuse kohta raseduse ajal, näitasid järjekindlalt seose puudumist ekspositsiooni vahel raseduse ajal ja suurte kaasasündinud väärarendite riski vahel. Seetõttu võib metoklopramiidi raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt õigustatud. Siiski on tuvastatud mõned ekstrapüramidaalsete reaktsioonide juhud vastsündinutel, kes on enne sündi kokku puutunud metoklopramiidiga. Seetõttu ei saa välistada riski vastsündinutele ja metoklopramiidi tuleb raseduse lõpus vältida.

Metoklopramiid eritub rinnapiima ja kuigi olemasolevad andmed ei viita probleemidele, ei saa välistada toimet rinnapiima saavale imikule. Seetõttu ei ole metoklopramiidi kasutamine imetamise ajal sobiv.

Olemasolevad andmed seoses CYP2D6 polümorfismiga koos andmetega koostoimete kohta CYP2D6 inhibiitoritega viitavad sellele, et kuigi CYP2D6 metabolism ei ole metoklopramiidi peamine metaboolne rada, võib selle raja inhibeerimine polümorfismi või farmakokineetiliste koostoimete tõttu teiste ravimitega olla potentsiaalselt kliiniliselt oluline. Kuigi kliiniline tähtsus ei ole selge, tuleb patsiente kõrvaltoimete suhtes jälgida.

Riskivähendamismeetmed

Olles kaalunud esitatud andmeid, on inimravimite komitee arvamusel, et peale ravimiteabe muudatuste, mille hulka kuuluvad minimaalse efektiivse annuse kasutamine ja ravi kestuse piiramine, on ravimi ohutu ja efektiivse kasutamise jaoks vajalikud järgmised riskivähendamismeetmed:

- maksimaalse kontsentratsiooni/annuse piiramine teatud ravimvormides tagamaks, et patsiendid ei puutuks kogemata kokku suuremate ravimiannustega kui soovitatav üksikannus;
- lastel kasutamiseks ette nähtud suukaudsed vedelad ravimvormid peavad olema varustatud sobivate mõõtevahenditega (nr gradueeritud suukaudne süstal), et tagada annuse täpne mõõtmine ja vältida juhuslikku üleannustamist.

Üldine järeldus

Metoklopramiidi efektiivsuse kohta Euroopa Liidus heakskiidetud erinevatel terapeutilistel näidustustel on andmed piiratud; siiski koos teiste ravimitega tarvitamisel viitavad andmed ravimi efektiivsusele erineva päritoluga iivelduse ja oksendamise ravis. Enamiku näidustuste jaoks on olemas kliinilised andmed, mis hindavad 10 mg kolm korda ööpäevas manustamise efektiivsust. Kuigi mõnel juhul võivad praegu olla heaks kiidetud suuremad annused, ei näita olemasolevad andmed selgelt, et suuremad annused põhjustaksid suuremat efektiivsust, välja arvatud keemiaravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise

korral. Veel viitavad andmed sellele, et kõrvaltoimete koormus suureneb koos annusega. Seetõttu tuleb raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete riski, näiteks ägedate ekstrapüramidaalsete sümptomite ja pöördumatu tardiivse düskineesia riski vähendamiseks annust piirata minimaalse efektiivse annusega, milleks täiskasvanutel peetakse 10 mg kolm korda ööpäevas.

Täiskasvanud

Terapeutiliste näidustuste korral, nagu *edasilükatud keemiaravist tingitud iiveldus ja oksendamine, kiiritusravist tingitud iivelduse ja oksendamise ennetamine, operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ennetamine ning iivelduse ja oksendamise, sealhulgas migreenist tingitud iivelduse ja oksendamise sümptomaatiline ravi*, viitavad andmed väikeste annuste (10 mg kolm korda ööpäevas) efektiivsusele, mis vähendab raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete riski. Seetõttu pidas inimravimite komitee nendel näidustustel kasulikkuse ja riski tasakaalu positiivseks.

Kuigi *keemiaravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise* näidustuse korral on olemas mõningaid efektiivsusele viitavaid andmeid, nõuab see suurte metoklopramiidi annuste intravenooset kasutamist, mis põhjustab mitte ainult neuroloogiliste, vaid ka kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (sealhulgas südameseiskuse) suuremat riski. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et metoklopramiidi kasulikkuse ja riski tasakaal sellel näidustusel on negatiivne ning soovitas näidustuse kustutada.

Seoses värskelt soovitatava annustamisega ei sobi praegu Euroopa Liidus heaks kiidetud parenteraalsed ravimvormid kontsentratsiooniga üle 5 mg/ml (peamiselt keemiaravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise raviks) 10 mg annuse manustamiseks ja seetõttu peetakse nende kasulikkuse ja riski tasakaalu negatiivseks ning nende müügiloa tuleb tühistada.

Näidustuste *gastrointestinaalse mootorika häired, sealhulgas gastroparees ning gastroösofagaalne reflukshaigus ja düspepsia* osas märkis inimravimite komitee, et tegemist on oma olemuselt krooniliste seisunditega, mille puhul on sageli vajalik pikaajaline kasutamine. Ei ole esitatud andmeid, mis toetaksid metoklopramiidi efektiivsust vajaliku ravi kestuse korral, kuid on olemas tõendid, et ülalmainitud riskid suurenevad pikaajalise raviga. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et metoklopramiidi kasulikkuse ja riski tasakaal nendel näidustustel on negatiivne.

Näidustuse *täiendav ravi kirurgiliste ja radioloogiliste protseduuride korral* jaoks on efektiivsusandmed väga piiratud ja olemasolevad andmed ei ole järjekindlad. Hinnatud uuringud viitavad sellele, et metoklopramiid lühendab maopassaaži aega, kuid see ei viinud kliiniliselt oluliste lõpptulemusteni (uuringu lõpetamiseks kulunud aja muutumiseni). Kindlakstehtud kasulikkuse puudumisel ja metoklopramiidi ohutusprofiili arvestades järeldas inimravimite komitee, et metoklopramiidi kasulikkuse ja riski tasakaal sellel näidustustel on negatiivne.

Lapsed

Metoklopramiidi efektiivsuse toetamiseks lastel on enamiku näidustuste puhul andmed väga piiratud. Erandiks on *kindlakstehtud operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ravi*, mida juba soovitati säilitada määruse (EÜ) nr 1901/2006 artikli 45 kohases eelmises tööjaotusmenetluses. Kinnitades varasema hindamise järeldusi, märkis inimravimite komitee ka seda, et edasilükatud keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise raviks, mis on üsna raske seisund, on lastel olemas piiratud alternatiivsed ravivõimalused. Metoklopramiid kuulub pikka aega BNFc-sse, mis on kinnitatud ilmnevate tõendite, parimate praktikataavade ja kliiniliste ekspertide võrgustiku nõuannete alusel. Seetõttu järeldas komitee, et pikaajalise kasutamiskogemuse ja ravivõimaluste kliinilise vajaduse tõttu lastel on metoklopramiidi kasulikkuse ja riski tasakaal *edasilükatud keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise ennetamise* näidustusel lastel positiivne. Sellel näidustusel ja populatsioonis peetakse eriti tähtsaks suukaudsete ravimvormide kättesaadavust.

Siiski viitavad ohutusandmed sellele, et methemoglobineemia esineb peaaegu ainult lastel ja et lastel on ka suurem neuroloogiliste kõrvaltoimete risk. Seetõttu tuleb metoklopramiidi kasutamine jätta olukordade jaoks, kui alternatiivsed ravimid ei ole olnud efektiivsed või neid ei saa manustada. Seega tuleb nii *kindlakstehtud operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ravi* kui ka *edasiliikatud keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise ennetamise* korral lastel jätta metoklopramiidi kasutamine teise rea võimaluseks.

Suukaudsed vedelad ravimvormid

Enamik juhusliku üleannustamise juhtudest esines lastel ja hõlmas suure kontsentratsiooniga suukaudsete vedelate ravimvormide kasutamist. Selle põhjuseks võib olla probleem annuse täpsuse ja korratavusega, ebaselge teave annustamise kohta ning võib-olla raskused õige annuse mõõtmisel ja manustamisel, eriti suure kontsentratsiooniga ravimvormide ja halvasti valideeritud vahendite puhul. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et olulised riski vähendamise meetmed on suukaudsete vedelate ravimvormide kontsentratsiooni piiramine 1 mg/ml-ni tagamaks ravimiteabes selgete juhiste andmine annustamise kohta lastele ja et need suukaudsed vedelad ravimvormid oleksid varustatud sobivate mõõtevahenditega, nagu gradueeritud suukaudne süstal.

Ravimküünlad

Inimravimite komitee märkis, et mõnes liikmesriigis on käesoleval ajal heaks kiidetud ravimküünalde ravimvorm annuses 20 mg. Nagu varem kirjeldatud, puuduvad tõendid, et annused üle 10 mg oleksid efektiivsemad. Siiski on suurenenud raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete risk. Arvestades soovitatava annuse määramist kui 10 mg kolm korda ööpäevas ja tõsiasja, et see ravimvorm ei võimalda annuse kohandamist, leidis inimravimite komitee, et 20 mg annuses ravimküünalde kasulikkuse ja riski tasakaal on negatiivne.

Inimravimite komitee kinnitas tervishoiutöötajate teatise, et edastada kiiresti käesoleva ülevaate lõpptulemused.

Pärast inimravimite komitee arvamuse vastuvõtmist juulis 2013 saadi ühelt menetluses osalenud müügiloa hoidjalt taasläbivaatamise taotlus.

Taasläbivaatamise menetlus

Müügiloa hoidja ei nõustunud inimravimite komitee soovitusel tühistada üle 1 mg/ml kontsentratsiooniga suukaudsete vedelate ravimvormide müügiluba. Müügiloa hoidja leidis, et üle 1 mg/ml kontsentratsiooniga suukaudsed vedelad ravimvormid on täiskasvanud patsientidel endiselt kasulikud annustamise (suurema kontsentratsiooniga lahusega on vajaliku annuse saavutamiseks vaja väiksemat tilkade arvu) ja manustamise lihtsuse seisukohalt võrreldes tablettidega. Samuti võib toime algus olla lahuse kasutamisel kiirem kui tablettidega, sest tabletid peavad kõigepealt seedetraktis lahustuma. Pidades kontsentratsiooni 4 mg/ml täiskasvanutele sobivaks, nõustus müügiloa hoidja, et see on lastele liiga suur, ja pakkus seetõttu välja meetmed üleannustamise riski vältimiseks lastel, sealhulgas vastunäidustuse selles patsientide populatsioonis.

Ülaltoodud väidete toetuseks müügiloa hoidja andmeid ei esitanud.

Oma 2013. aasta juuli arvamuses soovitas inimravimite komitee, et kõigil täiskasvanute näidustustel on üksikannus 10 mg kuni kolm korda ööpäevas. See kehtib kõigi suukaudsete ravimvormide kohta ega sõltu kehakaalust.

Seoses annuse kohandamisega neeru- ja maksakahjustuse korral – kuigi on õige, et suukaudsetel vedelatel ravimvormidel on eelis tahkete ravimvormide ees – puudub suurematel kontsentratsioonidel (nagu 4 mg/ml) lisaeelis väljapakutud 1 mg/ml ees. Nii 50% kui ka 75% annuse vähendamine, mida

soovitatakse vastavalt maksa- ja neerukahjustuse korral, on lihtsalt saavutatavad 1 mg/ml vedelate ravimvormidega.

Oma 2013. aasta juuli arvamuses soovitas inimravimite komitee samuti, et suukaudsed vedelad ravimvormid tuleb varustada sobiva mõõtevahendiga, nagu gradueeritud suukaudne süstal. Sobiva mõõtevahendi soovitude kohasel kasutamisel ei ole vaja tilku loendada. Sellise vahendi nagu gradueeritud suukaudse süstla kasutamine võib olla veel mugavam kui tilkade loendamine ning see tagab täpse ja korratava annustamise igas olukorras, sealhulgas siis, kui annuseid vähendatakse neeru- või maksakahjustuse tõttu.

Taasläbivaatamise põhjustes väitis müügiloa hoidja ka, et iivelduse korral on tilku lihtsam neelata kui tablette. Selle küsimuse arutelu võimaldamiseks puuduvad kliinilised andmed. Inimravimite komitee leidis, et ravimvormid kontsentratsiooniga 1 mg/ml on sobivad neile patsientidele, kes võivad eelistada suukaudseid vedelaid ravimvorme tahketele ravimvormidele.

Suukaudsete vedelate ravimvormide toime alguse kohta võrreldes tablettidega on andmed piiratud. Metoklopramiidi tablettide suukaudse bioekvivalentsuse uuring võrreldes vedelikega näitas, et nende kahe suukaudse ravimvormi puhul C_{max} ja T_{max} oluliselt ei erine. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et olemasolevad tõendid ei toeta eeldust, et suukaudsetel vedelatel ravimvormidel on kiirem toime algus kui tablettidel.

Müügiloa hoidja leidis oma põhjendustes, et suukaudsete vedelate lahuste kontsentratsioon 4 mg/ml on laste jaoks liiga suur ja selles populatsioonis esineb üleannustamise risk. Üleannustamise riski vähendamiseks lastel pakkus müügiloa hoidja märke „täiskasvanutele“ lisamist kontsentratsiooniga üle 1 mg/ml suukaudsete vedelate ravimvormide pakendi märgistusele ja vastunäidustust lastele. Inimravimite komitee võttis teatavaks müügiloa hoidja ettepaneku, kuid märkis ära ka tõsiasja, et isegi kui need ei ole konkreetselt lastel kasutamiseks heaks kiidetud, on suure kontsentratsiooniga suukaudsed vedelad ravimvormid selles populatsioonis seotud riskidega. Turustamisjärgsed andmed viitavad nende ravimvormide (suukaudsed tilgad, suukaudne lahus, siirup), mis on heaks kiidetud kasutamiseks erinevates kontsentratsioonides ja erinevate manustamisvahenditega, tahtmatule väärkasutusele, mis võib viia soovitud suuremate annuste tahtmatule manustamisele. Kui tahtmatu väärkasutamine juba toimub, ei ole vastunäidustuse lisamine ravimiteabesse koos märkega pakendi märgistusel tõenäoliselt piisav manustamisharjumuste muutmiseks.

Kokkuvõttes järeldas inimravimite komitee, et suukaudsed vedelad ravimvormid kontsentratsiooniga 1 mg/ml on sobivad kõigis mainitud olukordades ja et suuremate kontsentratsioonide kättesaadavus sisaldab üleannustamise riski lastel, mis ei lahene tõenäoliselt väljapakutud muudatustega ravimiteabes.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Eeltoodut arvestades otsustas inimravimite komitee, et metoklopramiidi kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt positiivne, arvestades soovitatud muudatusi ravimiteabes ja riskivähendamismeetmeid.

Müügiloa tühistamise / tingimuste muutmise alused

Võttes arvesse, et

- inimravimite komitee vaatas läbi menetluse direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt metoklopramiidi sisaldavate ravimite kohta;
- inimravimite komitee võttis arvesse kõiki metoklopramiidi ohutuse ja efektiivsuse toetamiseks esitatud andmeid;
- inimravimite komitee leidis, et metoklopramiid on seotud raskete kõrvalnähtude, sealhulgas neuroloogiliste kõrvalnähtude, nagu ägedate ekstrapüramidaalsete sümptomite ja pöördumatu tardivse düskineesia riskiga. Risk on suurenenud suurte annuste kasutamisel või pikaajalise ravi korral ja eriti ekstrapüramidaalsete sümptomite risk on lastel suurem kui täiskasvanutel;
- inimravimite komitee järeldas, et raskete neuroloogiliste kõrvalnähtude riski saab vähendada, kasutades väiksemaid metoklopramiidi annuseid ja piirates ravi kestust; inimravimite komitee järeldas samuti, et tahtmatu üleannustamise ja sellega seotud kõrvalnähtude riski lastel saab vähendada, piirates suukaudsete vedelate ravimvormide maksimaalset kontsentratsiooni;
- inimravimite komitee märkis, et olemasolevad andmed ei toeta kliiniliselt olulist efektiivsust näidustustel, mis vajavad pikaajalist kasutamist („gastrointestinaalse mootorika häired, sealhulgas gastroparees”, „gastroösofageaalne reflukshaigus ja düspepsia”), ning „kirurgiliste ja radioloogiliste protseduuride täiendava ravi” näidustusel;
- inimravimite komitee märkis ka, et andmed, mis toetavad terapeutilist näidustust „keemiaravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamine” viitavad efektiivsusele, kuid nõuavad suurte annuste kasutamist;
- inimravimite komitee järeldas olemasolevate andmete alusel, et kui tehakse parandused ravimiteabesse ja võetakse riskivähendamismeetmed, on metoklopramiidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal
 - soodne täiskasvanutel „edasilükatud keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise ennetamisel” (suukaudne ja rektaalne manustamistee),
 - soodne täiskasvanutel „kiiritusravist tingitud iivelduse ja oksendamise ennetamisel” (parenteraalne, suukaudne ja rektaalne manustamistee),
 - soodne täiskasvanutel „operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ennetamisel” (ainult parenteraalne manustamistee),
 - soodne täiskasvanutel „iivelduse ja oksendamise, sealhulgas ägedast migreenist tingitud iivelduse ja oksendamise sümptomaatilises ravis” (parenteraalne manustamistee) ning „iivelduse ja oksendamise, sealhulgas ägedast migreenist tingitud iivelduse ja oksendamise sümptomaatilises ravis. Metoklopramiidi võib kasutada kombinatsioonis suukaudsete analgeetikumidega nende imendumise parandamiseks ägeda migreeni korral” (suukaudne manustamistee),
 - soodne lastel vanuses 1–18 eluaastat „edasilükatud keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise ennetamisel teise rea ravivõimalusena” (parenteraalne ja suukaudne manustamistee),
 - soodne lastel vanuses 1–18 eluaastat „kindlakstehtud operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ravis teise rea ravivõimalusena” (ainult parenteraalne manustamistee);
- inimravimite komitee järeldas samuti olemasolevate andmete alusel, et metoklopramiidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal
 - ei ole soodne kuni 1-aastastel lastel ükskõik millisel näidustusel,
 - ei ole soodne „keemiaravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamisel”,
 - ei ole soodne „gastrointestinaalse mootorika häirete, sealhulgas gastropareesi” puhul;

- o ei ole soodne „gastroösofageaalse reflukshaiguse ja düspepsia“ korral,
- o ei ole soodne üle 1 mg/ml kontsentratsiooniga suukaudsete vedelate ravimvormide jaoks,
- o ei ole soodne üle 5 mg/ml kontsentratsiooniga parenteraalsete ravimvormide jaoks,
- o ei ole soodne 20 mg annustes rektaalsete ravimvormide jaoks.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt:

- peatada
 - üle 1 mg/ml kontsentratsiooniga suukaudsete vedelate ravimvormide,
 - üle 5 mg/ml kontsentratsiooniga parenteraalsete ravimvormide,
 - 20 mg annustes rektaalsete ravimvormide müügiload;
- teha muudatusi ülejäänud metoklopramiidi sisaldavate ravimite müügilubade tingimustes (vt I lisa), mille vastavad ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe lõigud on toodud inimravimite komitee arvamuse III lisas. Suukaudsed vedelad ravimvormid tuleb varustada sobiva mõõtevahendiga, nagu gradueeritud suukaudne süstal.

Eeltoodut arvestades otsustas inimravimite komitee, et metoklopramiidi kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt positiivne, arvestades soovitatud muudatusi ravimiteabes ja riskivähendamismeetmeid.