

**Prilog II.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za ukidanje / izmjenu uvjeta odobrenja za  
stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

**Cjelokupni sažetak znanstvene procjene lijekova koji sadrže samo metoklopramid** (vidjeti Prilog I.)

### Osnovne informacije

Metoklopramid je supstituirani benzamid koji se primjenjuje zbog svojih prokinetičkih i antiemetičkih svojstava. Posjeduje parasimpatomimetsko djelovanje te je i antagonist dopaminskog receptora (D2) izravnim učinkom na kemoreptorsku okidačku zonu. Sadrži također svojstva antagonista serotoninskog receptora (5-HT<sub>3</sub>).

Metoklopramid je odobren u Europskoj uniji od 1960.-ih, te odobrenje za stavljanje u promet trenutno postoji u svim državama članicama, kao i u Norveškoj i na Islandu. Dostupan je u različitim farmaceutskim oblicima (primjerice kao tablete, tablete s produženim otpuštanjem, oralne otopine, supozitoriji, otopine za injekciju). Dostupni su i kombinirani lijekovi, no ovaj je postupak usredotočen samo na monokomponentne lijekove.

Odobrene indikacije za predmetne lijekove se razlikuju, no načelno se mogu grupirati na sljedeći način:

- mučnina i povraćanje izazvani kemoterapijom ili radioterapijom (CINV ili RINV)
- postoperativne mučnina i povraćanje (PONV)
- mučnina i povraćanje povezani s migrenom
- mučnina i povraćanje drugog porijekla
- poremećaji gastrointestinalnog motiliteta, uključujući gastroparezu
- bolest gastroezofagealnog refluksa (GORD) i dispepsija
- adjuvans za kirurške i radiološke postupke

Svaki pojedini lijek odobren je za jednu ili više ovih indikacija, a u pojedinim slučajevima indikacije su specifične za liječenje odraslih osoba i/ili djece. Ne postoji jasna korelacija između formulacija i indikacija.

Metoklopramid prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i povezan je s ekstrapiramidalnim poremećajima i drugim ozbiljnim neurološkim nuspojavama, koje su od posebne važnosti u djece.

Osim neurološkog rizika, postoji također i rizik od nastupanja kardiovaskularnih nuspojava uključujući rijetke, no potencijalno ozbiljne reakcije, poput bradikardije, atrioventrikularnog bloka, srčanog zastoja, koje su uglavnom prijavljene s formulacijama za intravenoznu primjenu.

Pedijatrijski postupak podjele posla prema članku 45. Uredbe (EK) br. 1901/2006<sup>1</sup> za procjenu informacija prikupljenih iz pedijatrijskih ispitivanja s metoklopramidom zaključen je 2010. godine s preporukom da države članice primjene sljedeće izmjene u informacijama o lijeku:

- kontraindikacija u novorođenčeta;
- samo intravenozne formulacije ostaju odobrene za primjenu u pedijatrijskih bolesnika starijih od 1 godine, i samo u indikaciji „liječenje postoperativne mučnine i povraćanja“;

<sup>1</sup> *Javno izvješće pedijatrijske procjene izvjestitelja za pedijatrijska ispitivanja dostavljena u skladu sa člankom 45. Uredbe (EK) br. 1901/2006, s izmjenama, o lijeku Primperan (i drugim lijekovima) / Metoklopramid (DE/W/007/pdWS/001), (2010). Dostupno na*

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Paediatric\\_Regulation/Assessment\\_Reports/Article\\_45\\_work-sharing/Metoclopramid\\_Art.45\\_PdAR\\_Update.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf)

- uključivanje specifičnih mjera opreza, uglavnom u vezi s ekstrapiramidalnim nuspojavama.

Po završetku postupka provedenog prema članku 45. Uredbe (EK) br. 1901/2006, Povjerenstvo za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet francuskog nadležnog tijela proveo je nacionalnu procjenu omjera koristi i rizika metoklopramida u djece, te je zaključilo u listopadu 2011. godine da se kontraindikacije trebaju proširiti na svu djecu mlađu od 18 godina za sve formulacije. Taj se zaključak temeljio na nedostatnim dokazima djelotvornosti u djece u predmetnim indikacijama, te na sigurnosnim pitanjima glede neuroloških simptoma.

Na temelju rizika od neuroloških i kardiovaskularnih nuspojava, kao i uslijed skromnih dokaza djelotvornosti za sve odobrene indikacije, francusko nadležno tijelo pokrenulo je postupak upućivanja u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ, te je zatražilo od CHMP-a pregled omjera koristi i rizika lijekova koji sadrže metoklopramid u svih populacija, posebice u djece i starijih osoba. Francusko nadležno tijelo smatralo je posebno važnim da se terapijske indikacije i sigurnosne informacije usklade u svim državama članicama.

### **Podaci o djelotvornosti**

Za većinu indikacija odobrenih u Europskoj uniji postoji vrlo ograničena količina visoko kvalitetnih podataka koji idu u prilog djelotvornosti metoklopramida. Većina dostupnih podataka prikupljena je iz ispitivanja dizajniranih za ispitivanje novijih sredstava, poput primjerice antagonista receptora 5-HT<sub>3</sub>, te stoga uvijek ne dozvoljavaju donošenje konačnog zaključka o djelotvornosti metoklopramida zbog izostanka usporedbe s placebo. Doze, načini primjene i trajanja liječenja metoklopramidom korištenim u ovim ispitivanjima nisu uvijek konzistentni, te je identificirano samo jedno ispitivanje određivanja specifične doze (u PONV-u).

### Mučnina i povraćanje izazvani kemoterapijom

Budući da nedostaju podaci ispitivanja koja su kontrolirana placebo, nije moguće procijeniti apsolutnu djelotvornost metoklopramida u ovim indikacijama. Stoga, na temelju procijenjenih podataka, relativna djelotvornost mora biti procijenjena na temelju usporedbe s antagonistima receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### *Akutni CINV*

Na temelju podataka prikupljenih iz meta analize Jantunena i procijenjenih randomiziranih kliničkih ispitivanja, intravenozno ili oralno primijenjeni metoklopramid kontinuirano je inferioran u odnosu na antagoniste receptora 5-HT<sub>3</sub> u sprječavanju akutnog CINV-a za izrazito ili umjereno emetogenu kemoterapiju.

Na temelju dostavljenih podataka, čini se da je metoklopramid djelotvoran pri intravenoznoj primjeni u dozama u rasponu od 6 do 10 mg/kg/danu, ako se primjenjuje za izrazito emetogenu kemoterapiju. Rasponi doza od 30 do 60 mg čine se djelotvornima, ako se primjenjuje za umjerenu emetogenu terapiju.

Važno je za upamtiti da pregled kojeg je proveo Jantunen *et al.* opisuje primjenu malih doza metoklopramida (20-80mg) kao „neprimjerenu“ i zaključuje da to možda nije primjeren komparator za anagoniste receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### *Naknadni CINV*

Podaci dostavljeni u vezi s prevencijom naknadnog CINV-a odnose se uglavnom na bolesnike koji zaprimaju umjerenu emetogenu kemoterapiju primjenom oralnog metoklopramida u dozama od 10-20 mg tri ili četiri puta na dan. Ovaj korpus podataka je konzistentniji i ukazuje na sličnu djelotvornost ovih doza metoklopramida, koji se primjenjuje oralno, u odnosu na djelotvornost antagonista receptora 5-HT<sub>3</sub>.

### Mučnina i povraćanje izazvani radioterapijom

Podaci o primjeni metoklopramida u prevenciji RINV-a vrlo su ograničeni. No, nema poznatih jedinstvenih razlika u mehanizmu RINV-a u usporedbi sa CINV-om, te bi stoga moglo biti primjereno da se ekstrapoliraju podaci CINV-a na RINV.

Iako je u pojedinim slučajevima za prevenciju akutnog RINV-a odobren režim velikom dozom (2-10 mg/kg/danu), provedena su ispitivanja u kojima je primijenjeno 10 mg tri puta na dan, te djelotvornost ovog doziranja nije upitna.

### Postoperativna mučnina i povraćanje

Podaci dostavljeni u prilog djelotvornosti metoklopramida u slučaju postoperativne mučnine i povraćanja ukazuju da metoklopramid ima sličnu djelotvornost kao druge djelatne tvari odobrene u ovoj indikaciji. Gotovo svi podaci povezani su s intravenoznom primjenom metoklopramida, a u većini procijenjenih ispitivanja korištena je doza od 10 mg.

### Mučnina i povraćanje povezani s migrenom

Dostavljeni podaci indikativni su za djelotvornost metoklopramida u mučnine i povraćanja izazvanih akutnom migrenom na temelju antiemetogenih svojstava. Nadalje, zbog svojih prokinetičkih svojstava, metoklopramid može također biti od značaja ako se primjenjuje oralno u kombinaciji s analgeticima. Čini se da podaci o doziranju ukazuju da pojedinačne doze metoklopramida jače od 10 mg ne rezultiraju povećanom djelotvornošću.

### Mučnina i povraćanje drugog porijekla

Dostavljeni podaci su skromni i generirani u drugačijem okruženju tijekom kojeg mučnina i povraćanje mogu nastupiti. Iako je teško donijeti zaključak o apsolutnoj djelotvornosti metoklopramida u ovim individualnim okruženjima, ako se promatraju zajedno, podaci su indikativni za djelovanje na mučninu i povraćanje različitih etiologija.

### Poremećaji gastrointestinalnog motiliteta

Pregled koji je proveo Lee *et al.* pruža potpuni pregled dokaza djelotvornosti u dijabetičke gastropareze. Iako je utvrđeno da metoklopramid poboljšava pražnjenje želuca i ublažava simptome dijabetičke i idiopatičke gastropareze u kratkotrajnom liječenju u usporedbi s placebom, u dugotrajnom liječenju nije uočena konzistentna korist. Gastropareza je često kroničan poremećaj, za koje je potrebno dugotrajno liječenje, te se stoga ne može smatrati da postojeći podaci podržavaju primjenu u ovoj indikaciji.

### Bolest gastroezofagealnog refluksa i dispepsije

Na temelju dostavljenih podataka postoji malo dokaza djelotvornosti metoklopramida u liječenju bolesti gastroezofagealnog refluksa ili dispepsije, a postojeći se podaci ne smatraju konzistentnima u smislu djelovanja.

Nadalje, postojeća ispitivanja obuhvatila su vrlo mali broj bolesnika i bila su usredotočena na kratko trajanje liječenja. Također je uočeno da nema drugih ustaljenih sredstava za ovu indikaciju, uključujući inhibitore protonske pumpe i antagoniste H<sub>2</sub> receptora, za koje je jasno demonstriran pozitivan omjer koristi i rizika za akutnu i kroničnu primjenu. S obzirom da bolest gastroezofagealnog refluksa i dispepsija mogu biti kronične bolesti, ne može se smatrati da postojeći podaci podržavaju primjenu u ovoj indikaciji.

### Adjuvans za kirurške i radiološke postupke

Postoje vrlo ograničeni podaci koji podupiru djelotvornost metoklopramida u ovoj indikaciji, te postojeći podaci nisu konzistentni. Čini se da procijenjena ispitivanja indiciraju da metoklopramid skraćuje vrijeme prolaska kroz želudac, no to nije utjecalo na vrijeme potrebno da bi se završio pregled. Nije moguće donijeti pozitivne zaključke o djelotvornosti metoklopramida u ovoj indikaciji na temelju tako ograničenih i nekonzistentnih podataka.

### Pedijatrijska populacija

Većina podataka o djelotvornosti dostavljenih tijekom aktualnog postupka bila je već procijenjena u sklopu prethodnog pedijatrijskog postupka podjele posla prema članku 45. Uredbe (EZ) br. 1901/2006, te novi podaci nisu dodali relevantne nove elemente u odnosu na prethodnu procjenu.

Postoji dovoljno dokaza djelotvornosti metoklopramida u liječenju mučnine i povraćanja nakon kirurškog zahvata u pedijatrijske populacije. Za ovu indikaciju od značaja je samo intravenozna formulacija u skladu s ishodom postupka provedenim prema članku 45. Uredbe (EZ) br. 1901/2006.

S obzirom na naknadni CINV, Povjerenstvo je suglasno s prethodnim pregledom da su podaci vrlo skromni te da potvrđuju inferiornost metoklopramida u odnosu na antagoniste receptora 5-HT<sub>3</sub>. No, Povjerenstvo je također uzelo u obzir preporuke Britanske nacionalne farmakopeje za djecu (British National Formulary for children - BNFC), koja je potvrđena nadolazećim dokazima, najboljim smjernicama za praksu i savjetima iz mreže kliničkih stručnjaka. Sukladno BNFC-u, u bolesnika s malim rizikom od emezisa, najčešće je učinkovita prethodna terapija metoklopramidom koja se nastavlja do 24 sata nakon kemoterapije. Za ovu indikaciju, profilaksa se najčešće započinje s antagonistima receptora 5-HT<sub>3</sub> prije kemoterapije i nastavlja se metoklopramidom (najčešće oralnim) koji se propisuje za daljnjih 24-48 sati. Ova terapijska alternativa može biti od posebnog značaja zbog povezanosti između produljene primjene antagonista receptora 5-HT<sub>3</sub> i nuspojava zatvora i glavobolje, koje mogu biti ozbiljne i slabo podnošljive. S obzirom na ograničene terapijske alternative za pedijatrijsku populaciju u ovom okruženju, može biti prihvatljivo da se naknadni CINV zadrži kao odabir za drugu liniju liječenja usprkos nedostatku detaljnih podataka o djelotvornosti. Parenteralni i oralni farmaceutski oblici mogu biti primjereni za ovu posebnu indikaciju u pedijatrijskoj populaciji.

### Oštećenje bubrega i funkcije jetre

Utvrđeno oštećenje bubrega definirano je kao  $ClCr \leq 15$  ml/min, stoga bi se ova granična vrijednost trebala uključiti u svaku preporuku za doziranje. Na temelju dostavljenih ispitivanja utvrđeno je da je čišćenje metoklopramida značajno narušeno u ovoj populaciji. Stoga bi bilo potrebno smanjenje doze od 75%. No, za bolesnike s umjerenim do ozbiljnim oštećenjem ( $ClCr$  15-60 ml/min) ostaje primjereno smanjenje od 50%.

Dostupni dokazi iz ispitivanja male jedne doze ukazuju da je čišćenje metoklopramida značajno smanjeno u bolesnika sa cirozom jetre. Čini se da ne postoje farmakokinetički podaci o višestrukome doziranju, te da nema usporedivih podataka za različite stupnjeve oštećenja funkcije jetre. Uslijed izostanka takvih podataka, ne mogu se izdati nikakve specifične preporuke za niže stupnjeve oštećenja funkcije jetre. Za ozbiljna oštećenja funkcije jetre primjerena je postojeća preporuka za smanjenje doze od 50%.

### **Sigurnosni podaci**

Metoklopramid je dugo povezivan s rizikom od ozbiljnih neuroloških nuspojava poput akutnih ekstrapiramidalnih simptoma i ireverzibilne tardivne diskinezije. Na temelju procijenjenih podataka čini se da je rizik od akutnih distonija povećan prilikom primjene jačih doza, te da je veći u djece nego u odraslih osoba. Čini se da su starije osobe naročito izložene riziku od razvijanja tardivne diskinezije nakon dugotrajnog liječenja, što može u pojedinim slučajevima biti ireverzibilno. Polagana primjena

intravenoznih doza u obliku polaganog bolusa tijekom najmanje 3 minute smanjuje rizik od svih distoničkih reakcija.

U djece postoji značajan broj prijavljenih slučajeva predoziranja. Uočeno je da većina slučajeva uključuje primjenu oralnih tekućih formulacija velikih koncentracija, koje su trenutno odobrene pod nizom različitih formulacija (oralne kapi, oralna otopina, sirup) s vrlo različitim koncentracijama i rasponom lijekova za primjenu. Ovo otvara pitanje točnosti doze i reproducibilnosti, posebice u slučaju formulacija velikih koncentracija, te može objasniti, barem djelomično, pozadinu prijava slučajnog predoziranja u pedijatrijske populacije. Moguće je da postoji nehotična zlouporaba oralnih tekućih formulacija velike koncentracije što uzrokuje nehotičnu primjenu doza većih nego što je namjeravano. No, ako se mjere smanjivanja rizika ispravno primjene kako bi se omogućilo točno doziranje i uklonio rizik od predoziranja, oralne tekuće formulacije i dalje ostaju važna i primjerena alternativa za pedijatrijsku populaciju.

Iako su ozbiljne kardiovaskularne reakcije prijavljene s metoklopramidom (uglavnom povezane s intravenoznom primjenom), nisu identificirani novi značajni signali. Povjerenstvo je razmotrilo prijedlog jednog od nositelja odobrenja za izričito ograničavanje intravenozne primjene na lokacije s dostupnom opremom za reanimaciju, no napomenuto je da većina takvih mjesta, na kojima se primjenjuju intravenozni lijekovi, posjeduje takvu opremu.

Objavljena epidemiološka ispitivanja provedena u različitim državama u vezi sa sigurnošću primjene metoklopramida tijekom trudnoće konzistentno dokazuju izostanak povezanosti između izlaganja tijekom trudnoće i rizika od značajnih prirodnih deformacija. Metoklopramid se može stoga primjenjivati tijekom trudnoće, ako je to klinički opravdano. No, u novorođenčadi je identificirano nekoliko slučajeva ekstrapiramidalnih reakcija na metoklopramid prije poroda. Stoga se ne može isključiti rizik za novorođenčad, a metoklopramid se mora izbjegavati pred kraj trudnoće.

Metoklopramid se izlučuje u majčinom mlijeku, te, iako dostupni podaci ne daju povoda za zabrinutost, ne može se isključiti djelovanje u dojene djece. Stoga, nije primjereno koristiti metoklopramid tijekom dojenja.

Ako se dostupan dokaz u vezi s polimorfizmima CYP2D6 promatra zajedno s podacima o interakciji s inhibitorima CYP2D6, sugestivno je da inhibicija ovog puta može biti potencijalno klinički značajna zbog polimorfizama ili farmakokinetičkih interakcija s ostalim lijekovima, iako metabolizam CYP2D6 nije glavni metabolički put za metoklopramid. Iako je klinički značaj neizvjestan, potrebno je pratiti bolesnike kako bi se uočile nuspojave.

### **Mjere smanjivanja rizika**

Nakon što je razmotrio dostavljene podatke, CHMP je mišljenja da je uz dopune informacija o lijeku, koje uključuju primjenu minimalne djelotvorne doze i ograničenje u trajanju liječenja, potrebno provesti sljedeće mjere smanjivanja rizika kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena lijeka:

- ograničavanje maksimalne koncentracije/doziranja u određenim formulacijama kako bi se osiguralo da bolesnici nisu nehotično izloženi dozama većima od jedne doze preporučene za lijek,
- oralne tekuće formulacije predviđene za primjenu u djece moraju se primjenjivati s odgovarajućim mjernim proizvodom (primjerice graduiranom oralnom špricom) kako bi se osiguralo precizno mjerenje doza i izbjeglo slučajno predoziranje.

### **Ukupan zaključak**

Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti metoklopramida u različitim terapijskim indikacijama odobrenima u Europskoj uniji. No, ako se uzima istovremeno, indikativan je za djelovanje lijeka za

upravljanje mučninom i povraćanjem različitih uzroka. U slučaju većine ovih indikacija postoje klinički podaci koji ocjenjuju djelotvornost doze od 10 mg tri puta na dan. Iako u pojedinim slučajevima mogu trenutno biti odobrene veće doze, osim za akutni CINV, postojeći podaci ne pružaju jasnu indikaciju da veće doze rezultiraju povećanjem djelotvornosti. Nadalje, podaci ukazuju na to da se teret nuspojava povećava s dozom. Stoga, kako bi se smanjio rizik od ozbiljnih neuroloških nuspojava, poput akutnih ekstrapiramidalnih simptoma i ireverzibilne tardivne diskineze, doza se mora ograničiti na minimalnu djelotvornu dozu, a u odraslih osoba ta doza iznosi 10 mg tri puta na dan.

#### *Odrasle osobe*

U slučaju terapijskih indikacija kao što su *naknadni CINV, prevencija RINV-a, prevencija PONV-a i simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, uključujući i mučninu i povraćanje izazvano migrenom*, podaci su indikativni za djelotvornost manjih doza (10mg, tri puta na dan), što smanjuje rizik od ozbiljnih neuroloških nuspojava. Stoga, u slučaju ovih indikacija Povjerenstvo smatra da je omjer koristi i rizika pozitivan.

Iako postoje određeni podaci koji su indikativni za djelotvornost, u slučaju indikacije *akutnog CINV-a* potrebna je intravenozna primjena velikih doza metoklopramida, što donosi velike rizike, i to ne samo neuroloških nego i kardiovaskularnih nuspojava (uključujući i srčani zastoj). Iz tog razloga, Povjerenstvo smatra da je omjer koristi i rizika metoklopramida u ovoj indikaciji negativan i preporuča njegovo brisanje.

Uzimajući u obzir nedavno preporučeno doziranje, parenteralne formulacije s koncentracijom većom od 5mg/ml, koje su trenutno odobrene U Europskoj uniji (uglavnom za upravljanje akutnim CINV-om), neće biti pogodne za primjenu doze od 10 mg, te se stoga smatra da imaju negativan omjer koristi i rizika i da ih treba ukinuti.

U slučaju indikacije *poremećaji gastrointestinalnog motiliteta, uključujući gastroparezu i bolesti gastroesophagealnog refluksa i dispepsije*, Povjerenstvo je napomenulo da su to uglavnom kronična stanja za koja je potrebna dugotrajna primjena lijeka. Nisu dostavljeni podaci koji bi podržavali djelotvornost metoklopramida tijekom potrebnog razdoblja liječenja, no postoje dokazi da se prethodno navedeni rizici povećavaju s produljenim liječenjem. Stoga Povjerenstvo smatra da je omjer koristi i rizika metoklopramida u ovim indikacijama negativan.

U slučaju indikacije *adjuvans za kirurške i radiološke zahvate*, postoje vrlo ograničeni podaci o djelotvornosti, te postojeći podaci nisu konzistentni. Čini se da procijenjena ispitivanja ukazuju da metoklopramid skraćuje vrijeme prolaska kroz želudac, no to nije reflektirano u klinički smisleni ishod (vrijeme potrebno da se završi pregled). Uslijed izostanka utvrđene koristi, i uzimajući u obzir sigurnosni profil metoklopramida, Povjerenstvo smatra da je omjer koristi i rizika metoklopramida u ovoj indikaciji negativan.

#### *Djeca*

Postoje vrlo ograničene informacije koje idu u prilog djelotvornosti metoklopramida u pedijatrijske populacije u većini indikacija. Iznimka je *liječenje utvrđenih postoperativnih mučnina i povraćanja*. Zadržavanje ove indikacije već je preporučeno u prethodnom postupku podjele posla provedenom prema članku 45. Uredbe (EZ) br. 1901/2006. Iako je potvrdio zaključke prethodnog pregleda, CHMP je također uočio činjenicu da za pedijatrijsku populaciju postoje ograničena alternativna liječenja, posebice za liječenje naknadnog CINV-a, koji može biti poprilično iscrpljujuće stanje. Metoklopramid je dugo vremena bio uključen u Britansku nacionalnu farmakopeju za djecu (BNFc), koja je potvrđena nadolazećim dokazima, najboljim smjernicama za praksu i savjetima iz mreže kliničkih stručnjaka. Stoga Povjerenstvo smatra da se omjer koristi i rizika metoklopramida u *prevenciji naknadnog CINV-a* u pedijatrijske populacije može smatrati pozitivnim na temelju dugotrajnog iskustva u primjeni i

kliničke potrebe za mogućnostima liječenja. Dostupnost oralnih formulacija smatra se posebnom važnom za ovu indikaciju i populaciju.

No, čini se da sigurnosni podaci indiciraju da metaemoglobinemija nastupa gotovo isključivo u djece, te da su djeca također izložena velikom riziku od ozbiljnih neuroloških nuspojava. Stoga primjena metoklopramida treba biti rezervirana za slučajeve u kojima alternativna liječenja nisu bila učinkovita ili se ne mogu primijeniti. Iz tog razloga, primjena metoklopramida u *liječenju utvrđenih postoperativnih mučnina i povraćanja* i *prevencija naknadnog CINV-a* u djece mora biti isključivo rezervirana kao odabir za drugu liniju liječenja.

#### *Oralne tekuće formulacije*

Većina slučajeva slučajnog predoziranja nastupila je u djece, te je uključivala oralne formulacije velikih doza. To može biti zbog točnosti doze i reproducibilnosti, nejasnih informacija o doziranju i mogućih poteškoća u mjerenju i primjeni ispravne doze, posebice u slučaju formulacija velikih koncentracija i neispravno validiranih aparata. Stoga Povjerenstvo smatra da je ograničavanje maksimalne koncentracije oralnih tekućih formulacija na 1 mg/ml važna mjera smanjivanja rizika kako bi se osiguralo da se u informacijama o lijeku navedu jasne upute za doziranje u pedijatrijskih bolesnika te da se ove oralne tekuće formulacije primjenjuju pomoću odgovarajućih mjernih proizvoda, poput graduirane oralne šprice.

#### *Supozitoriji*

Povjerenstvo je napomenulo da je formulacija supozitorija doze od 20 mg trenutno odobrena u pojedinim država članicama. Kako je prethodno opisano, nema dokaza da su doze veće od 10 mg rezultirale većom djelotvornošću. No, rizik od ozbiljnih neuroloških nuspojava je povećan. Razmatrajući preporuku za doziranje koje je definirano kao 10 mg tri puta na dan, te činjenicu da ovaj farmaceutski oblik ne dozvoljava prilagođavanje doze, Povjerenstvo smatra da je omjer koristi i rizika u dozi od 20 mg negativan.

CHMP je potvrdio komunikaciju s liječnicima, odnosno pismo liječnicima kako bi se ishod predmetnog pregleda brzo komunicirao.

Nakon usvajanja mišljenja CHMP-a u srpnju 2013. godine, zaprimljen je zahtjev za ponovnim pregledom kojeg je dostavio jedan od nositelja odobrenja uključen u postupak.

#### **Postupak ponovnog pregleda**

Nositelj odobrenja nije bio suglasan s preporukom CHMP-a za ukidanje oralnih tekućih formulacija s koncentracijom većom od 1 mg/ml. Nositelj odobrenja je smatrao da su oralne tekuće formulacije s koncentracijama većima od 1 mg/ml i dalje korisne u odraslih bolesnika u smislu doziranja (potreban je manji broj kapi kako bi se postigla željena doza s otopinom veće koncentracije) i u smislu jednostavnosti primjene u odnosu na tablete. Nadalje, nastupanje djelovanja može biti brže s otopinom u usporedbi s djelovanjem tableta s obzirom da se tablete moraju prvo razgraditi u gastrointestinalnom traktu. Iako smatra da je koncentracija od 4 mg/ml primjerena za odrasle bolesnike, nositelj odobrenja priznao je da je ova koncentracija previsoka za djecu, te je stoga predložio mjere za izbjegavanje predoziranja u djece, uključujući i kontraindikaciju u ovoj populaciji bolesnika.

Nositelj odobrenja nije dostavio podatke u prilog prethodno navedenim tvrdnjama.

U svojem mišljenju iz srpnja 2013. godine, CHMP je preporučio da doza za sve indikacije u odraslih bolesnika iznosi 10 mg tri puta na dan. Ovo se doziranje primjenjuje na sve oralne formulacije i ne ovisi o tjelesnoj težini.



S obzirom na prilagođavanje doze za oštećenje bubrega i funkcije jetre, veće koncentracije (primjerice 4 mg/ml) nemaju dodatnih prednosti u odnosu na predloženu dozu od 1 mg/ml, iako je točno da oralne tekuće formulacije nude prednost u odnosu na krute farmaceutske oblike. U slučaju oštećenja bubrega i funkcije jetre jednostavno se postiže preporučeno smanjenje doze od 50%, odnosno preporučeno smanjenje doze od 75% s tekućim formulacijama od 1 mg/ml.

U svojem mišljenju iz srpnja 2013. godine, CHMP je također preporučio da se oralne tekuće formulacije primjenjuju pomoću primjerenih mjernih proizvoda poput graduirane oralne šprice. Ako se odgovarajući mjerni proizvod koristi kako je preporučeno, nema potrebe za brojanjem kapi. Primjena proizvoda poput graduirane oralne šprice, može biti praktičnija od brojanja kapi i osigurava točno doziranje koje se može reproducirati u svakoj situaciji, uključujući ako se doziranje smanji uslijed oštećenja bubrega ili funkcije jetre.

U svojim razlozima za ponovni pregled, nositelj odobrenja je također argumentirao da se kapi lakše gutaju od tableta u slučaju mučnine. Nema dostupnih kliničkih podataka koji omogućavaju raspravu o ovoj točki. CHMP smatra da su formulacije s koncentracijom od 1 mg/ml primjerene za one bolesnike koji preferiraju oralnu tekuću formulaciju u odnosu na kruti farmaceutski oblik.

Postoje samo ograničeni podaci o nastupanju djelovanja oralnih tekućih formulacija u usporedbi s tabletama. Ispitivanje oralne bioekvivaletnosti tableta metoklopramida i tekućine pokazalo je da se  $C_{max}$  i  $T_{max}$  za ove dvije oralne formulacije značajno ne razlikuju. Stoga, Povjerenstvo smatra da dostupni podaci ne podržavaju pretpostavku da oralne tekuće formulacije brže djeluju od tableta.

Nositelj odobrenja je naveo u svojim razlozima da je u djece koncentracija od 4 mg/ml prevelika za oralne tekuće otopine, te da postoji rizik od prekomjernog doziranja u ovoj populaciji. Kako bi se smanjio rizik od prekomjernog doziranja u djece, nositelj odobrenja predložio je dodavanje izjave „za odrasle bolesnike“ na etiketu oralnih tekućih formulacija koncentracije > 1 mg/ml, kao i dodavanje kontraindikacije za pedijatrijsku populaciju. Povjerenstvo je razmotrilo ovaj prijedlog nositelja odobrenja, no također je i uvažilo činjenicu da su oralne tekuće formulacije velikih koncentracija povezane s rizicima u ovoj populaciji, čak i ako nisu izričito odobrene za pedijatrijsku primjenu. Podaci nakon stavljanja lijeka u promet govore o nehotičnoj zlouporabi ovih formulacija (oralnih kapi, oralne otopine, sirupa) odobrenih u cijelom nizu koncentracija i uz cijeli niz lijekova za primjenu, što može potencijalno uzrokovati nehotičnu primjenu doza koje su više nego što je to predviđeno. U ovom scenariju, kada je nehotična primjena već nastupila, čini se nedostatnim da se kontraindikacija uključi u informacije o lijeku uz izjavu na etiketi kako bi se promijenile navike u primjeni.

Zaključno, Povjerenstvo smatra da su oralne tekuće formulacije koncentracije 1 mg/ml primjerene za sve navedene situacije, te da dostupnost većih koncentracija nosi sa sobom rizik od predoziranja u pedijatrijske populacije. Ovaj se rizik ne može ukloniti predloženim promjenama u informaciji o lijeku.

### **Omjer koristi i rizika**

Uzimajući u obzir promjene u informacijama o lijeku i preporučene mjere smanjivanja rizika, Povjerenstvo je zaključilo slijedom navedenog da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže metoklopramid ostaje pozitivan.

## Razlozi za ukidanje / izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da:

- je Povjerenstvo razmotrilo postupak proveden prema članku 31. Direktive 2001/83/EC za lijekove koji sadrže metoklopramid,
- je Povjerenstvo razmotrilo sve podatke dostavljene u prilog djelotvornosti i sigurnosti metoklopramida,
- je Povjerenstvo zaključilo da je metoklopramid povezan s rizikom od ozbiljnih nuspojava, uključujući neurološke nuspojave poput ekstrapiramidalnih simptoma i ireverzibilne tardivne diskinezije, rizici se povećavaju prilikom primjene velikih doza ili tijekom dugotrajnog liječenja, a posebice za ekstrapiramidalne simptome te je rizik veći u djece nego u odraslih osoba,
- je Povjerenstvo zaključilo da se rizik od ozbiljnih neuroloških nuspojava može smanjiti primjenom malih doza metoklopramida i ograničavanjem trajanja liječenja. Povjerenstvo također smatra da se rizik od nehotičnog predoziranja i povezanih nuspojava u djece može smanjiti ograničavajući maksimalnu koncentraciju oralnih tekućih formulacija,
- je Povjerenstvo napomenulo da dostupni podaci ne podržavaju klinički značajnu djelotvornost za indikacije koje zahtijevaju dugotrajnu primjenu („poremećaji gastrointestinalnog motiliteta, uključujući gastroparezu“, „bolest gastroesofagealnog refleksa i dispepsija“) i u indikaciji „adjuvans za kirurške i radiološke postupke“,
- je Povjerenstvo napomenulo da su podaci koji podržavaju terapijsku indikaciju „prevencija akutne mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom“ indikativni za djelotvornost, no zahtijevaju primjenu velikih doza,
- s obzirom na dostupne podatke Povjerenstvo je zaključilo, što podliježe izmjenama informacija o lijeku i primjeni mjera smanjivanja rizika, da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže metoklopramid:
  - povoljan u odraslih bolesnika za „prevenciju naknadne mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom“ (oralni i rektalni načini primjene),
  - povoljan u odraslih bolesnika za „prevenciju mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom“ (parenteralni, oralni i rektalni načini primjene),
  - povoljan u odraslih bolesnika za „prevenciju postoperativnih mučnina i povraćanja“ (samo parenteralni način primjene),
  - povoljan u odraslih bolesnika za „simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučnine i povraćanja izazvane akutnom migrenom“ (parenteralni način primjene) i „simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučnine i povraćanja izazvanih akutnom migrenom. Metoklopramid se može koristiti u kombinaciji s oralnim analgeticima kako bi se poboljšala apsorpcija analgetika u akutnoj migreni“ (oralni način primjene),
  - povoljan u djece u dobi između 1 i 18 godina za „prevenciju naknadne mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom“ (oralni i rektalni načini primjene),
  - povoljan u djece u dobi između 1 i 18 godina za „prevenciju postoperativnih mučnina i povraćanja“ (samo parenteralni način primjene).
- S obzirom na dostupne podatke Povjerenstvo je također zaključilo da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže metoklopramid:
  - nepovoljan u djece mlađe od 1 godine starosti za sve indikacije,
  - nepovoljan za „prevenciju akutne mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom“,
  - nepovoljan za „poremećaje gastrointestinalnog motiliteta, uključujući gastroparezu“,
  - nepovoljan za „bolest gastroesofagealanog refleksa i dispepsiju“,

- nepovoljan za oralne tekuće formulacije u koncentracijama većima od 1mg/ml,
- nepovoljan za parenteralne formulacije u koncentracijama većima od 5mg/ml,
- nepovoljan za rektalne formulacije doziranja od 20 mg.

Stoga, u skladu sa člankom 116. Direktive 2001/83/EC, CHMP preporuča:

- povlačenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za:
  - oralne tekuće formulacije u koncentracijama većima od 1mg/ml,
  - parenteralne formulacije u koncentracijama većima od 5mg/ml
  - rektalne formulacije doziranja od 20 mg.
- Izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za preostale lijekove koji sadrže metoklopramid navedene su u Dodatku I., za koje su relevantni odjeljci Sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku navedeni u Dodatku III. mišljenja CHMP-a. Oralne tekuće formulacije treba primjenjivati odgovarajućim proizvodom za mjerenje, primjerice graduiranom oralnom špricom.

Uzimajući u obzir promjene u informacijama o lijeku i preporučene mjere smanjivanja rizika, Povjerenstvo je zaključilo slijedom navedenog da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže metoklopramid ostaje pozitivan.