

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle /
myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä sellaisten lääkevalmisteiden tieteellisestä arvioinnista, jotka sisältävät vain metoklopramidia (ks. liite I)

Taustatietoa

Metoklopramidi on substituoitu bentsamidi, jota käytetään sen prokineettisten ja antiemeettisten ominaisuuksien vuoksi. Se vaikuttaa parasymptomimeettisesti, ja se on myös dopamiinireseptorin (D₂:n) antagonistin, jolla on suora vaikutus kemoreseptoreita stimuloivaan keskukseen. Sillä on myös serotoniinireseptorin (5-HT₃:n) antagonistin ominaisuuksia.

Metoklopramidi on ollut hyväksytty Euroopan unionissa 1960-luvulta lähtien, ja tällä hetkellä sillä on myyntilupa kaikissa jäsenvaltioissa sekä Norjassa ja Islannissa. Sitä on saatavana monenlaisina lääkemuotoina (esimerkiksi tablettina, depottablettina, oraalliliuoksena, peräpuikkona ja injektio- tai liuoksena). Myös yhdistelmävalmisteita on hyväksytty, mutta tässä menettelyssä keskityttiin yhdestä osasta koostuviin valmisteisiin.

Näiden valmisteiden hyväksytyt käyttöaiheet vaihtelevat, mutta laajalti ottaen ne voidaan ryhmitellä seuraavasti:

- kemoterapiasta tai sädehoidosta johtuva pahoinvointi ja oksentelu
- leikkauksen jälkeinen pahoinvointi ja oksentelu
- migreeniin liittyvä pahoinvointi ja oksentelu
- muista syistä johtuva pahoinvointi ja oksentelu
- maha-suolikanavan motiliteettihäiriöt ja gastropareesi
- gastroesofageaalinen refluksitauti ja ruoansulatushäiriöt
- adjuvantti kirurgisten ja radiologisten toimenpiteiden yhteydessä.

Kukin yksittäinen valmiste on hyväksytty yhteen tai useampaan näistä käyttöaiheista, ja joissakin tapauksissa käyttöaihe koskee nimenomaan aikuisia ja/tai lapsia. Lääkevalmisteiden ja käyttöaiheiden välillä ei ole selvää korrelaatiota.

Metoklopramidi ylittää veri-aivoesteen, ja se liittyy ekstrapyramidaalisiin häiriöihin ja muihin vakaviin neurologisiin haittatapahtumiin, jotka ovat erityisen huolestuttavia lasten kannalta.

Neurologisen riskin lisäksi on myös kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riski. Niihin kuuluvat harvinaiset mutta mahdollisesti vakavat reaktiot, kuten bradykardia, eteiskammio- ja sydämenpysähdys, joita on ilmoitettu pääasiassa laskimonsisäiseen käyttöön tarkoitettujen valmisteista.

Asetuksen (EY) N:o 1901/2006 45 artiklassa tarkoitettu pediatrian yhteistyömenettely¹, jossa arvioitiin pediatriasta metoklopramiditutkimuksista saatuja tietoja, saatiin päätökseen vuonna 2010. Arvioinnin tuloksena suositeltiin, että jäsenvaltiot tekevät valmistetietoihin seuraavat muutokset:

- Vasta-aiheisuus vastasyntyneillä.

¹ Rapporteur's public paediatric assessment report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No. 1901/2006, as amended, on Prilgepran (and others) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001), (2010). Haettu osoitteesta http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf.

- Vain laskimonsisäisesti annettavat valmisteet ovat edelleen hyväksytyjä käytettäväksi pediatriisilla potilailla yhden vuoden iästä alkaen, ja heillä ainoa käyttöaihe on leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito.
- Tiettyjen varoitusten ja varotoimien lisääminen pääasiassa ekstrapyramidaalisten haittatapahtumien osalta.

Kun asetuksen (EY) N:o 1901/2006 45 artiklan mukainen menettely saatiin päätökseen, Ranskan toimivaltaisen viranomaisen myyntilupakomitea toteutti kansallisen arvioinnin metoklopramidin hyöty-riskisuhteesta lapsilla ja päätti lokakuussa 2011 laajentaa vasta-aiheisuuden koskemaan kaikkia alle 18-vuotiaita lapsia kaikkien lääkemuotojen osalta. Tämä perustui valmisteen tehoa koskevan näytön riittämättömyyteen lapsilla kyseisissä käyttöaiheissa ja neurologisiin oireisiin liittyvään turvallisuusongelmaan.

Neurologisten ja kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riskin perusteella ja siksi, että näyttö valmisteen tehosta kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa on vähäistä, Ranskan toimivaltainen viranomainen aloitti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan metoklopramidia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhteen kaikissa potilasryhmissä, etenkin lapsilla ja iäkkäillä potilailla. Ranskan toimivaltainen viranomainen piti erityisen tärkeänä, että käyttöaiheet ja turvallisuustiedot yhtenäistetään jäsenvaltioissa.

Tehoa koskevat tiedot

On olemassa hyvin vähän laadukkaita tietoja, jotka tukevat metoklopramidin tehoa useimmissa Euroopan unionissa hyväksytyissä käyttöaiheissa. Saatavissa olevat tiedot ovat pitkälti peräisin tutkimuksista, jotka on suunniteltu uudempien aineiden, kuten 5-HT₃-reseptorin antagonistien, tutkimista varten, joten niiden perusteella ei aina voida tehdä varmoja päätelmiä metoklopramidin tehosta, koska vertailua lumelääkkeeseen ei ole tehty. Näissä tutkimuksissa käytetyt metoklopramidin annokset, antoreitit ja hoidon kestot eivät aina ole yhtenäisiä, ja vain yksi annoksen määrittämistä koskeva tutkimus oli saatavissa (käyttöaihe leikkauksen jälkeinen pahoinvointi ja oksentelu).

Kemoterapiasta johtuva pahoinvointi ja oksentelu

Lumelääkevertailujen tutkimustietojen puute estää arvioimasta metoklopramidin absoluuttista tehoa näissä käyttöaiheissa. Sen vuoksi – arvioitujen tietojen perusteella – suhteellinen teho on arvioitava vertaamalla metoklopramidia 5-HT₃-reseptorin antagonisteihin.

Akuutti kemoterapiasta johtuva pahoinvointi ja oksentelu

Jantusen meta-analyysistä ja arvioiduista satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella laskimoon annettu tai suun kautta otettu metoklopramidi on johdonmukaisesti huonompi ehkäisemään akuuttia kemoterapiasta johtuvaa pahoinvointia ja oksentelua kuin 5-HT₃-reseptorin antagonistit, kun sitä käytetään voimakkaasti tai kohtalaisesti emetogeenisessä kemoterapiassa.

Toimitettujen tietojen perusteella näyttää siltä, että kun metoklopramidia annetaan voimakkaasti emeettisessä kemoterapiassa, se vaikuttaa tehoavan laskimonsisäisesti annoksilla, jotka sijoittuvat välille 6–10 mg/kg/päivä. Kun sitä annetaan kohtalaisen emeettisessä kemoterapiassa, 30–60 mg:n annokset vaikuttavat olevan tehokkaita.

Huomattakoon, että Jantusen ja muiden arvioinnissa käytettyjä pieniä metoklopramidiannoksia (20–80 mg) kuvattiin ”riittämättömiksi”, minkä perusteella arvioinnissa todettiin, ettei tämä välttämättä ole asianmukainen verrokki 5-HT₃-reseptorin antagonisteille.

Kemoterapiasta johtuva viivästynyt pahoinvointi ja oksentelu

Kemoterapiasta johtuvan viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisystä esitetyt tiedot koskevat pääasiassa kohtalaisen emetogeenista kemoterapiaa saavia potilaita, joille annetaan metoklopramidia 10–20 mg:n annoksina kolme tai neljä kertaa päivässä. Nämä tiedot ovat muita yhtenäisempiä, ja ne viittaavat siihen, että näiden suun kautta otettujen metoklopramidiannosten teho vaikuttaa olevan samanlainen kuin 5-HT₃-reseptorin antagonistien.

Sädehoidosta johtuva pahoinvointi ja oksentelu

Tietoja metoklopramidin käytöstä sädehoidosta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä on vähän. Sädehoidosta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun mekanismeissa ei kuitenkaan ole tunnettuja ainutkertaisia eroja verrattuna kemoterapiasta johtuvaan pahoinvointiin ja oksenteluun, joten kemoterapiasta johtuvaan pahoinvointiin ja oksenteluun liittyvien tietojen ekstrapolointi sädehoidosta johtuvaan pahoinvointiin ja oksenteluun voisi olla asianmukaista.

Joissakin tapauksissa akuutin sädehoidosta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn on hyväksytty suurempi annostus (2–10 mg/kg/päivä), ja on tehty tutkimuksia, joissa käytetty annos on ollut 10 mg kolme kertaa päivässä, eikä tämän annostuksen tehoa ole syytä kyseenalaistaa.

Leikkauksen jälkeinen pahoinvointi ja oksentelu

Esitetyt tiedot, jotka tukevat metoklopramidin tehoa leikkauksen jälkeisessä pahoinvoinnissa ja oksentelussa, viittaavat siihen, että sen teho on samanlainen kuin muiden tähän käyttöaiheeseen hyväksyttyjen vaikuttavien aineiden. Miltei kaikki tiedot liittyvät metoklopramidin laskimonsisäiseen annosteluun, ja valtaosassa arvioiduista tutkimuksista käytettiin 10 mg:n annosta.

Migreeniin liittyvä pahoinvointi ja oksentelu

Esitettyjen tietojen mukaan vaikuttaa siltä, että metoklopramidi on tehokas akuutin migreenistä johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa antiemeettisten ominaisuuksiensa vuoksi. Prokineettisten ominaisuuksiensa vuoksi metoklopramidilla voi lisäksi olla merkitystä, kun sitä annetaan suun kautta kipulääkkeiden kanssa. Annostusta koskevat tiedot viittaavat siihen, että yksittäiset yli 10 mg:n suuruiset metoklopramidiannokset eivät lisää tehoa.

Muista syistä johtuva pahoinvointi ja oksentelu

Esitettyjä tietoja oli vähän, ja ne olivat peräisin erilaisista tilanteista, joissa pahoinvointia ja oksentelua saattaa esiintyä. Vaikka on vaikea tehdä päätelmiä metoklopramidin absoluuttisesta tehosta näissä yksittäisissä tilanteissa, kokonaisuudessaan tiedot viittaavat siihen, että se näyttää tehoavan eri syistä johtuvaan pahoinvointiin ja oksenteluun.

Maha-suolikanavan motiliteettihäiriöt

Leen ja muiden laatima arviointi on kattava yhteenveto metoklopramidin tehoa koskevasta näytöstä diabeettisessa gastropareesissa. Vaikka metoklopramidin havaittiin edistävän mahalaukun tyhjenemistä ja lievittävän diabeettisen ja idiopaattisen gastropareesin oireita lyhytaikaisessa hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna, vastaavaa hyötyä ei kuitenkaan havaittu pitkäaikaisessa hoidossa. Gastropareesi on usein krooninen häiriö, jonka pitkäaikainen hoito on tarpeen, joten saatavissa olevien tietojen ei voida katsoa tukevan metoklopramidin käyttöä tässä käyttöaiheessa.

Gastroesofageaalinen refluksitauti ja ruoansulatushäiriöt

Esitettyjen tietojen mukaan näyttöä metoklopramidin tehosta gastroesofageaalisen refluksitaudin ja ruoansulatushäiriöiden hoidossa on vähän, eivätkä saatavissa olevat tiedot ole tehon kannalta yhdenmukaisia.

Lisäksi jo tehdyissä tutkimuksissa oli hyvin vähän potilaita, ja niissä tarkasteltiin lyhytkestoista hoitoa. Todettakoon myös, että tähän käyttöaiheeseen on saatavana myös muita hyvin tunnettuja lääkkeitä, kuten protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin antagonistit, joiden suotuisa hyöty-riskisuhde on osoitettu selvästi akuutissa ja kroonisessa käytössä. Sekä gastroesofageaalinen refluksitauti että ruoansulatushäiriöt voivat olla kroonisia sairauksia, minkä vuoksi saatavissa olevien tietojen ei voida katsoa riittävän tukemaan käyttöä näissä käyttöaiheissa.

Adjuvantti kirurgisten ja radiologisten toimenpiteiden yhteydessä

Metoklopramidin tehoa tässä käyttöaiheessa tukevia tietoja on hyvin vähän, eivätkä saatavissa olevat tiedot ole yhdenmukaisia. Arvioidut tutkimukset näyttävät viittaavan siihen, että metoklopramidi lyhentää ravinnon läpikulkuaikaa, mutta tämä ei vaikuttanut aikaan, joka tarvittiin tutkimuksen päättämiseen. Näin vähäisten ja epäyhtenäisten tietojen perusteella ei voida tehdä myönteisiä päätelmiä metoklopramidin tehosta tässä käyttöaiheessa.

Pediatriset potilaat

Suurin osa tehoa koskevista tiedoista, jotka toimitettiin tämän menettelyn aikana, oli jo arvioitu edellisessä asetuksen (EY) N:o 1901/2006 45 artiklan mukaisessa pediatriassa yhteistyömenettelyssä, eikä uusista tiedoista saatu asiaankuuluvia uusia näkökohtia aiempaan arviointiin.

Metoklopramidin tehosta pediatrien potilaiden leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa on riittävästi näyttöä. Tässä käyttöaiheessa ainoastaan laskimonsisäisesti annettava valmiste on asiaankuuluva asetuksen (EY) N:o 1901/2006 45 artiklan mukaisen menettelyn tulosten mukaan.

Kemoterapiasta johtuvan viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun osalta komitea yhtyi aiempaan arviointiin. Sen mukaan tietoja on vähän, ja ne osoittavat, että metoklopramidi ei ole niin tehokas lääke kuin 5-HT₃-reseptorin antagonistit. Arvioinnissa otettiin kuitenkin huomioon myös British National Formulary for children (BNFc) -lääkeluettelon suositukset, jotka on validoitu uuden näytön, parhaita käytäntöjä koskevien ohjeiden ja kliinisten asiantuntijoiden verkoston kannan perusteella. BNFc:n mukaan metoklopramidilla annettu esihoito, jota jatkettiin enintään 24 tuntia kemoterapian jälkeen, on usein tehokas niillä potilailla, joilla on pieni pahoinvoinnin riski. Tässä käyttöaiheessa ehkäisevä hoito aloitetaan yleensä 5-HT₃-reseptorin antagonistilla ennen kemoterapiaa, ja sen jälkeen annetaan metoklopramidia (yleensä suun kautta), jota määrätään 24–48 tunnin ajaksi. Tämä hoitovaihtoehto saattaa olla erityisen merkittävä, sillä 5-HT₃-reseptorin antagonistien pitkäaikaiseen käyttöön liittyy haittavaikutuksia (ummetusta ja päänsärkyä), jotka voivat olla vakavia ja huonosti siedettyjä. Koska pediatrialle potilaille on vain vähän hoitovaihtoehtoja tässä tilanteessa, voidaan pitää hyväksyttävänä, että kemoterapiasta johtuva viivästynyt pahoinvointi ja oksentelu säilytetään toissijaisena vaihtoehtona huolimatta siitä, että varmoja tietoja tehosta ei ole. Tässä nimenomaisessa käyttöaiheessa sekä parenteraaliset että oraaliset valmisteet voivat olla pediatrialle potilaille asianmukaisia.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnaksi määritetään kreatiniinipuhdistuma ≤ 15 ml/min, joten tämä raja-arvo on lisättävä kaikkiin annostussuosituksiin. Toimitettujen tutkimusten perusteella metoklopramidin puhdistuman on osoitettu heikentyneen huomattavasti tässä potilasryhmässä. Sen vuoksi annoksen pienentäminen 75 prosentilla olisi tarpeen. Kuitenkin niillä potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea vajaatoiminta (ClCr 15–60 ml/min), 50 prosentin pienennys on asianmukainen.

Saatavissa oleva näyttö pienistä kerta-annosta koskevista tutkimuksista viittaa siihen, että maksakirroosipotilailla metoklopramidin puhdistuma on merkittävästi pienempi. Useamman annoksen sisältävää annostusta koskevia farmakokineettisiä tietoja ei vaikuta olevan, kuten ei myöskään vertailutietoja maksan vajaatoiminnan eri asteista. Näiden tietojen puuttuessa ei voida antaa

lieväasteista maksan vajaatoimintaa koskevaa erityistä suositusta. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa nykyinen suositus annoksen pienentämisestä 50 prosentilla on asianmukainen.

Turvallisuutta koskevat tiedot

Metoklopramidiin on jo kauan liittynyt vakavien neurologisten haittavaikutusten, kuten akuuttien ekstrapyramidaalioireiden ja korjaantumattoman tardiivin dyskinesian riski. Arvioitujen tietojen perusteella näyttää siltä, että akuuttien dystonioiden riski kasvaa suuria annoksia käytettäessä ja että se on suurempi lapsilla kuin aikuisilla. Iäkkäillä potilailla vaikuttaa olevan erityinen tardiivin dyskinesian kehittymisen riski pitkäkestoisen hoidon jälkeen, ja tila voi olla joissakin tapauksissa korjaantumaton. Laskimonsisäisten annosten antaminen hitaana boluksena vähintään kolmen minuutin ajan pienentää kaikkien dystonisten reaktioiden riskiä.

Lasten osalta on myös ilmoitettu suuri määrä yliannostustapauksia. Todettakoon, että valtaosassa tapauksia käytettiin vahvoja oraalisia nestemäisiä valmisteita, joista tällä hetkellä on hyväksytty monia erilaisia lääkemuotoja (tipat, oraaliliuos, siirappi) sekä hyvin erilaisia vahvuuksia ja erilaisia annostelulaitteita. Tämä herättää kysymyksen annoksen tarkkuudesta ja toistettavuudesta etenkin vahvojen valmisteiden osalta ja saattaa selittää ainakin osaksi sen, miksi pediatrien potilaiden keskuudesta on ilmoitettu vahingossa tapahtuneita yliannostuksia. On mahdollista, että vahvoja oraalisia nestemäisiä valmisteita on käytetty tahattomasti väärin, jolloin potilaalle on annettu vahingossa tarkoitettua suurempia annoksia. Jos kuitenkin toteutetaan riskin pienentämistoimia, jolloin tarkka annostus on mahdollista ja yliannostuksen riski voidaan välttää, oraaliset nestemäiset valmisteet ovat edelleen tärkeä ja sopiva vaihtoehto pediatrialle potilaille.

Vaikka metoklopramidista on ilmoitettu vakavia kardiovaskulaarisia reaktioita (jotka liittyvät pääasiassa laskimonsisäiseen annosteluun), uusia merkittäviä signaaleja ei ole kuitenkaan havaittu. Komitea arvioi erään myyntiluvan haltijan ehdotuksen, jonka mukaan laskimonsisäinen annostelu rajattaisiin ainoastaan sellaisiin laitoksiin, joissa on saatavilla elvytysvälineet, mutta totesi, että useimmissa paikoissa, joissa laskimonsisäisiä lääkkeitä annetaan, on jo kyseinen välineistö.

Julkaistut epidemiologiset tutkimukset, joita on tehty eri maissa metoklopramidin käytön turvallisuudesta raskauden aikana, osoittivat johdonmukaisesti, ettei raskaudenaikaisen altistumisen ja vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin välillä ole yhteyttä. Näin ollen metoklopramidia voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti perusteltua. On kuitenkin havaittu muutama tapaus, joissa metoklopramidille ennen synnytystä altistuneilla vastasyntyneillä ilmeni ekstrapyramidaalisia reaktioita. Vastasyntyneisiin kohdistuvaa riskiä ei siis voida sulkea pois, ja metoklopramidia on vältettävä raskauden loppuvaiheessa.

Metoklopramidi erittyy rintamaitoon, ja vaikka saatavilla olevat tiedot eivät anna aiheutta huoleen, imetettävään vauvaan kohdistuvia vaikutuksia ei voida sulkea pois. Siksi olisi asianmukaista olla käyttämättä metoklopramidia imetyksen aikana.

Saatavissa oleva näyttö, joka liittyy CYP2D6:n polymorfismiin, ja yhteisvaikutusta CYP2D6:n estäjien kanssa koskevat tiedot viittaavat siihen, että vaikka CYP2D6-metabolia ei ole metoklopramidin pääasiallinen metabolinen reitti, tämän reitin estäminen, joka johtuu polymorfismeista tai farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa, saattaa olla kliinisesti merkittävää. Vaikka kliininen merkitys on epäselvä, potilaita on seurattava haittavaikutusten varalta.

Riskin pienentämistoimenpiteet

Arvioituaan toimitetut tiedot lääkevalmistekomitea katsoo, että valmistetietoihin tehtävien muutosten (joihin sisältyvät pienimmän tehokkaan annoksen käyttö ja hoidon keston rajoittaminen) lisäksi seuraavat riskin pienentämistoimet ovat tarpeen, jotta lääkevalmisteen käyttö olisi turvallista ja tehokasta:

- Enimmäispitoisuuden/-annostuksen rajoittaminen tiettyjen lääkemuotojen osalta sen varmistamiseksi, etteivät potilaat altistu tahattomasti valmisteen suositeltua kerta-annosta suuremmille annoksille.
- Lapsille tarkoitettujen suun kautta otettavien nestemäisten valmisteiden kanssa on toimitettava asianmukainen mittausväline (esimerkiksi asteikolla varustettu oraaliruisku), jotta varmistettaisiin annoksen mittaaminen tarkasti ja vältettäisiin tahaton yliannostus.

Johtopäätökset

Metoklopramidin tehosta Euroopan unionissa hyväksytyissä eri käyttöaiheissa on vain vähän tietoa. Kokonaisuudessaan tiedot kuitenkin viittaavat siihen, että valmiste on tehokas eri syistä johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa. Valtaosassa käyttöaiheita on kliinisiä tietoja, joiden mukaan tehokkaaksi annostukseksi on määritetty 10 mg kolme kertaa päivässä. Vaikka joissakin tapauksissa on nykyään hyväksytty myös suurempia annoksia, saatavissa olevat tiedot eivät akuuttia kemoterapiasta johtuvaa pahoinvointia ja oksentelua lukuun ottamatta viittaa siihen, että suuremmat annokset olisivat tehokkaampia. Lisäksi tietojen mukaan näyttää siltä, että haittavaikutukset lisääntyvät annosta suurennettaessa. Jotta voitaisiin pienentää vakavien neurologisten haittavaikutusten kuten akuuttien ekstrapyramidaalisten oireiden ja korjaantumattoman tardiivin dyskinesian riskiä, annos on rajattava pienimpään tehokkaaseen annokseen, jonka katsotaan olevan aikuisille 10 mg kolme kertaa päivässä.

Aikuiset

Käyttöaiheissa *kemoterapiasta johtuva viivästynyt pahoinvointi ja oksentelu*, *sädehoidosta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy*, *leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy* sekä *pahoinvoinnin ja oksentelun (mukaan luettuna migreenistä johtuva pahoinvointi ja oksentelu) oireenmukainen hoito* tiedot viittaavat siihen, että valmiste tehoaa jo pieninä annoksina (10 mg kolme kertaa päivässä), mikä pienentää vakavien neurologisten haittavaikutusten riskiä. Näiden käyttöaiheiden osalta komitea katsoi, että hyöty-riskisuhde on suotuista.

Vaikka käyttöaiheessa *akuutti kemoterapiasta johtuva pahoinvointi ja oksentelu* on jonkin verran tietoja tehosta, se edellyttää suurien metoklopramidiannosten antamista laskimonsisäisesti, jolloin myös neurologisten ja kardiovaskulaaristen haittavaikutusten (mukaan luettuna sydämenpysähdys) riskit ovat suuremmat. Tämän vuoksi komitea piti metoklopramidin hyöty-riskisuhdetta tässä käyttöaiheessa kielteisenä ja suositteli sen poistamista valmistetiedoista.

Kun otetaan huomioon uusi suositeltu annostus, sellaiset parenteraaliset valmisteet, joiden vahvuus on yli 5 mg/ml ja jotka on tällä hetkellä hyväksytty Euroopan unionissa (pääasiassa akuutin kemoterapiasta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon), eivät sovi käytettäväksi 10 mg:n annoksena, joten niiden hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan kielteinen. Näin ollen niiden myyntiluvat on peruutettava.

Käyttöaiheista *maha-suolikanavan motiliteettihäiriöt ja gastropareesi* sekä *gastroesofageaalinen refluksitauti ja ruoansulatushäiriöt* komitea totesi, että nämä ovat periaatteessa kroonisia sairauksia, joissa tarvitaan usein pitkäaikaista hoitoa. Tietoja metoklopramidin tehosta tarvittavan hoidon keston osalta ei ole toimitettu, mutta on näyttöä siitä, että edellä mainitut riskit lisääntyvät hoidon keston pidentyessä. Sen vuoksi komitea katsoi, että metoklopramidin hyöty-riskisuhde näissä käyttöaiheissa on kielteinen.

Käyttöaiheesta *adjuvantti kirurgisten ja radiologisten toimenpiteiden yhteydessä* on hyvin vähän tietoa tehosta, eivätkä tiedot ole yhtenäisiä. Arvioidut tutkimukset näyttävät viittaavan siihen, että metoklopramidi lyhentää ravinnon läpikulkuaikaa, mutta tämä ei tarkoita sitä, että tulos olisi kliinisesti merkitsevä (aika, joka tarvittiin tutkimuksen päättämiseen). Kun otetaan huomioon määritetyn hyödyn

puuttuminen ja metoklopramidin turvallisuusprofiili, komitea katsoi, että metoklopramidin hyöty-riskisuhde tässä käyttöaiheessa on kielteinen.

Lapset

Metoklopramidin tehoa pediatrien potilaiden hoidossa tukevia tietoja on hyvin vähän. Tämä koskee suurinta osaa käyttöaiheista. Poikkeuksena on *todetun leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito*, jota oli jo suositeltu säilytettäväksi aiemmassa asetuksen (EY) N:o 1901/2006 45 artiklan mukaisessa menettelyssä. Kun aiemman arvioinnin päätelmät hyväksyttiin, lääkevalmistekomitea pani myös merkille, että etenkin kemoterapiasta johtuvan viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun (joka voi viedä potilaan hyvin heikkoon kuntoon) hoitovaihtoehdot ovat pediatrien potilaiden osalta vähäiset. Metoklopramidi on sisältynyt jo pitkään British National Formulary for children -lääkeluetteloon, joka on validoitu uuden näytön, parhaita käytäntöjä koskevien ohjeiden ja kliinisten asiantuntijoiden verkoston kannan perusteella. Siksi komitea katsoi, että koska käytöstä on kokemusta pitkältä ajalta ja koska hoitovaihtoehdoille on kliininen tarve pediatrien potilaiden osalta, metoklopramidin hyöty-riskisuhdetta pediatrien potilaiden *kemoterapiasta johtuvan viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun* hoidossa voidaan pitää suotuisana. Tämän käyttöaiheen ja potilasryhmän kannalta pidetään erityisen tärkeänä, että saatavilla on suun kautta otettavia valmisteita.

Turvallisuustietojen mukaan vaikuttaa kuitenkin siltä, että methemoglobinemia ilmenee miltei pelkästään lapsilla, joten lapsilla on myös suurempi neurologisten haittavaikutusten riski. Sen vuoksi metoklopramidin käyttö on jätettävä tilanteisiin, joissa vaihtoehtoiset hoidot eivät ole tehonneet tai joissa niitä ei ole voitu antaa. Käyttöaiheissa *todetun leikkauksen jälkeinen pahoinvointi ja oksentelu* sekä *kemoterapiasta johtuva viivästynyt pahoinvointi ja oksentelu* metoklopramidin käyttöä lasten hoidossa on siis pidettävä toissijaisena vaihtoehtona.

Suun kautta otettavat nestemäiset valmisteet

Suurin osa tahattomista yliannostustapauksista esiintyi lapsilla, ja niissä oli käytetty vahvoja suun kautta otettavia valmisteita. Tämän syynä voivat olla annoksen tarkkuuteen ja toistettavuuteen liittyvät ongelmat, epäselvät tiedot annostuksesta ja oikean annoksen mittaamiseen ja antamiseen mahdollisesti liittyvät vaikeudet etenkin vahvojen valmisteiden ja huonosti validoitujen laitteiden yhteydessä. Siksi komitea katsoi, että suun kautta otettavien valmisteiden enimmäisvahvuuden rajaaminen arvoon 1 mg/ml on tärkeä riskinpientämistoimi. On myös varmistettava, että valmistetiedoissa annetaan selvät ohjeet annostuksesta pediatriisille potilaille ja että nämä suun kautta otettavat nestemäiset valmisteet toimitetaan asianmukaisen mittavälineen, kuten asteikolla varustetun oraaliiruiskun, kanssa.

Peräpuikot

Komitea totesi, että joissakin jäsenvaltioissa on hyväksytty peräpuikkovalmiste, jonka annos on 20 mg. Kuten edellä on esitetty, ei ole näyttöä siitä, että yli 10 mg:n annokset lisäävät tehoa. Sen sijaan vakavien neurologisten haittavaikutusten riski suurenee. Kun otetaan huomioon suositus, että annostukseksi on määritettävä 10 mg kolme kertaa päivässä, ja se seikka, ettei tämän lääkemuodon annosta voida muuttaa, komitea katsoi, että 20 mg:n vahvuisten peräpuikkojen hyöty-riskisuhde on kielteinen.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen (DHPC), jossa tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta nopeasti.

Sen jälkeen, kun lääkevalmistekomitea oli antanut lausuntonsa heinäkuussa 2013, saatiin uudelleenarviointipyyntö yhdeltä menettelyssä mukana olleelta myyntiluvan haltijalta.

Uudelleenarviointimenettely

Myyntiluvan haltija ei hyväksynyt lääkevalmistekomitean suositusta peruuttaa myyntilupa suun kautta otettavilta nestemäisiltä valmisteilta, joiden vahvuus on yli 1 mg/ml. Myyntiluvan haltija katsoi, että suun kautta otettavat nestemäiset valmisteet, joiden vahvuus on yli 1 mg/ml, ovat edelleen käyttökelpoisia aikuisille potilaille annostuksen osalta (vahvemmallalla liuoksella saavutetaan tarkoitettu annos vähemmällä tiipoilla) ja annostelun helppouden osalta tabletteihin verrattuna. Liuoksen vaikutus saattaa myös alkaa nopeammin kuin tablettien, koska tablettien on ensin liuettava maha-suolikanavassa. Vaikka vahvuus 4 mg/ml on sopiva aikuisille, myyntiluvan haltija myönsi, että se on liian voimakas lapsille, ja ehdotti toimenpiteitä, joilla vältetään yliannostuksen riski lapsipotilaiden keskuudessa. Tähän kuului myös vasta-aiheisuus tässä potilasryhmässä.

Myyntiluvan haltija ei toimittanut minkäänlaisia tietoja edellä esitettyjen väitteiden tueksi.

Heinäkuun 2013 lausunnossaan lääkevalmistekomitea suosittelee, että aikuisilla kerta-annos on kaikissa käyttöaiheissa 10 mg enintään kolme kertaa päivässä. Tätä annostusta sovelletaan kaikkiin suun kautta otettaviin valmisteisiin, eikä potilaan paino vaikuta siihen.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta merkitsee, että annosta on muutettava. On totta, että suun kautta otettavilla nestemäisillä valmisteilla on tiettyjä etuja kiinteisiin lääkemuotoihin verrattuna, mutta vahvemmissa valmisteissa (esimerkiksi 4 mg/ml) ei koidu enempää hyötyä kuin ehdotetusta vahvuudesta 1 mg/ml. Suositeltu annoksen pienentäminen sekä 50 prosentilla että 75 prosentilla maksan ja munuaisten vajaatoiminnassa on helposti toteutettavissa nestemäisillä valmisteilla, joiden vahvuus on 1 mg/ml.

Heinäkuun 2013 lausunnossaan lääkevalmistekomitea myös suosittelee, että suun kautta otettavat nestemäiset valmisteet toimitetaan asianmukaisen mittausvälineen, kuten asteikolla varustetun oraaliiruiskun, kanssa. Jos asianmukaista mittausvälinettä käytetään suosituksen mukaisesti, tippoja ei tarvitse laskea. Esimerkiksi asteikolla varustetun oraaliiruiskun kaltaisen välineen käyttäminen voi jopa olla helpompaa kuin tippojen laskeminen, ja sen avulla varmistetaan tarkka ja toistettava annostus kaikissa tilanteissa, myös silloin, kun annoksia on pienennettävä munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vuoksi.

Uudelleenarviointipyyynnön perusteissaan myyntiluvan haltija myös totesi, että pahoinvoinnin yhteydessä tipat on helpompi nielaista kuin tabletit. Saatavilla ei ole kliinisiä tietoja, joiden perusteella tätä näkökohtaa voitaisiin pohtia. Lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteet, joiden vahvuus on 1 mg/ml, sopivat niille potilaille, jotka haluavat käyttää suun kautta otettavaa nestemäistä valmistetta kiinteän lääkemuodon sijasta.

Suun kautta otettavien valmisteiden vaikutuksen alkamisesta tabletteihin verrattuna on olemassa vähän tietoa. Suun kautta otettavien valmisteita koskeva biologisen samanarvoisuuden tutkimus, jossa metoklopramiditabletteja verrattiin nestemäiseen valmisteeseen, osoitti, etteivät näiden kahden oraalisien lääkemuotojen C_{max} - ja T_{max} -arvot eroa toisistaan merkittävästi. Näin ollen komitea katsoi, ettei saatavilla oleva näyttö tue sitä oletusta, että suun kautta otettavien nestemäisten valmisteiden vaikutus alkaisi nopeammin kuin tablettien.

Myyntiluvan haltija puolestaan esitti perusteluissaan, että suun kautta otettavien nestemäisten valmisteiden osalta vahvuus 4 mg/ml on liian suuri lapsille ja että on olemassa tähän potilasryhmään kohdistuva yliannostuksen riski. Lasten yliannostuksen riskin minimoimiseksi myyntiluvan haltija ehdotti, että suun kautta otettavien nestemäisten valmisteiden, joiden vahvuus on yli 1 mg/ml, myyntipäälyysmerkintöihin lisätään sana "aikuksille" ja että kyseisten valmisteiden käyttö määritetään vasta-aiheiseksi pediatrialle potilaille. Komitea pani tämän myyntiluvan haltijan ehdotuksen merkille, mutta totesi myös, että erittäin vahvoin suun kautta otettaviin nestemäisiin valmisteisiin liittyy riskejä pediatrialla potilailla, vaikkei niitä nimenomaisesti hyväksytä käytettäväksi tässä

potilasryhmässä. Markkinoille tulon jälkeiset tiedot viittaavat siihen, että näihin valmisteisiin (tipat, oraaliliuos, siirappi) liittyy tahatonta väärinkäyttöä ja että niistä on hyväksytty monia eri vahvuuksia ja monenlaisia annosteluvälineitä, joilla on mahdollista annostella vahingossa suurempia annoksia kuin oli tarkoitettu. Koska tahatonta väärinkäyttöä jo tapahtuu, vasta-aiheen lisääminen valmistetietoihin myyntipäälysmerkinnöissä olevan maininnan lisäksi ei todennäköisesti riitä muuttamaan annostelutottumuksia tässä skenaariossa.

Komitea katsoi, että suun kautta otettavat nestemäiset valmisteet, joiden vahvuus on 1 mg/ml, ovat sopivia kaikissa mainituissa tilanteissa, ja että vahvempien valmisteiden saatavuudessa piilee pediatriin potilaisiin kohdistuva yliannostuksen riski, jota todennäköisesti ei voida poistaa valmistetietoihin ehdotetuilla muutoksilla.

Hyöty-riskisuhde

Näin ollen komitea katsoi, että metoklopramidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kun otetaan huomioon valmistetietoihin tehtävät muutokset ja suositellut riskin pienentämistoimet.

Perusteet myyntiluvan peruuttamiselle / myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti metoklopramidia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- Komitea arvioi kaikki metoklopramidin tehon ja turvallisuuden tukemiseksi toimitetut tiedot.
- Komitea katsoi, että metoklopramidiin liittyy vakavien haittatapahtumien riski. Niitä ovat esimerkiksi neurologiset haittatapahtumat, kuten ekstrapyramidaaliset oireet ja korjaantumaton tardiivi dyskinesia. Riskit lisääntyvät suurempien annosten tai pitkäkestoisen hoidon yhteydessä, ja varsinkin ekstrapyramidaalisten oireiden riski on suurempi lapsilla kuin aikuisilla.
- Komitea totesi, että vakavien neurologisten haittatapahtumien riski voidaan minimoida käyttämällä pienempiä metoklopramidiannoksia ja rajoittamalla hoidon kesto. Lisäksi komitea katsoi, että tahattoman yliannostuksen ja siihen liittyvien haittatapahtumien riskiä lapsilla voidaan pienentää rajoittamalla suun kautta otettavien nestemäisten valmisteiden enimmäisvahuutta.
- Komitea pani merkille, etteivät saatavissa olevat tiedot vahvista kliinisesti merkitsevää tehoa käyttöaiheissa, jotka edellyttävät pitkäaikaista käyttöä ("maha-suolikanavan motiliteettihäiriöt ja gastropareesi", "gastroesofageaalinen refluksitauti ja ruoansulatushäiriöt"). Tämä koskee myös käyttöaihetta "adjuvantti kirurgisissa ja radiologisissa toimenpiteissä".
- Komitea totesi niin ikään, että käyttöaihetta "akuutin kemoterapiasta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy" tukevat tiedot osoittavat tehoa, kuitenkin käytettäessä suuria annoksia.
- Saatavissa olevien tietojen perusteella komitea katsoi – edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään muutoksia ja että toteutetaan riskiä pienentäviä toimia –, että metoklopramidia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde
 - o on suotuista aikuisilla käyttöaiheissa "kemoterapiasta johtuvan viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy" (oraalinen ja rektaalinen antoreitti)
 - o on suotuista aikuisilla käyttöaiheissa "sädehoidosta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy" (parenteraalinen, oraalinen ja rektaalinen antoreitti)
 - o on suotuista aikuisilla käyttöaiheissa "leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy" (vain parenteraalinen antoreitti)
 - o on suotuista aikuisilla käyttöaiheissa "pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukainen hoito, mukaan luettuna akuutti migreenistä johtuva pahoinvointi ja oksentelu" (parenteraalinen reitti) ja "pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukainen hoito, mukaan luettuna akuutti migreenistä johtuva pahoinvointi ja oksentelu. Metoklopramidia voidaan käyttää yhdessä suun kautta otettavien kipulääkkeiden kanssa kipulääkkeiden imeytymisen parantamiseksi akuutissa migreenissä." (oraalinen antoreitti)
 - o on suotuista 1–18-vuotiailla lapsilla käyttöaiheissa "kemoterapiasta johtuvan viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy toissijaisena vaihtoehtona" (parenteraalinen ja oraalinen antoreitti)
 - o on suotuista 1–18-vuotiailla lapsilla käyttöaiheissa "todetun leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy toissijaisena vaihtoehtona" (vain parenteraalinen antoreitti).
- Saatavissa olevien tietojen perusteella komitea myös päätti, että metoklopramidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde
 - o ei ole suotuista alle 1-vuotiailla lapsilla missään käyttöaiheessa
 - o ei ole suotuista käyttöaiheissa "akuutin kemoterapiasta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy"

- o ei ole suotuista käyttöaiheissa ”maha-suolikanavan motiliteettihäiriöt ja gastropareesi”
- o ei ole suotuista käyttöaiheissa ”gastroesofageaalinen refluksaus ja ruoansulatushäiriöt”
- o ei ole suotuista niiden suun kautta otettavien nestemäisten valmisteiden osalta, joiden vahvuus on yli 1 mg/ml
- o ei ole suotuista niiden parenteraalisten valmisteiden osalta, joiden vahvuus on yli 5 mg/ml
- o ei ole suotuista niiden rektaalisten valmisteiden osalta, joiden annos on 20 mg.

Direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti lääkevalmistekomitea suosittelee seuraavaa:

- Seuraavien valmisteiden myyntiluvat peruutetaan:
 - suun kautta otettavat nestemäiset valmisteet, joiden vahvuus on yli 1 mg/ml
 - parenteraaliset valmisteet, joiden vahvuus on yli 5 mg/ml
 - rektaaliset valmisteet, joiden annos on 20 mg.
- Muiden metoklopramidia sisältävien, liitteessä I tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan; valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvat kohdat on esitetty lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III. Suun kautta otettavien nestemäisten valmisteiden kanssa on toimitettava asianmukainen mittausväline, kuten asteikolla varustettu oraaliruisku.

Näin ollen komitea katsoi, että metoklopramidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista, kun otetaan huomioon valmistetietoihin tehtävät muutokset ja suositellut riskin pienentämistoimet.