

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas panaikinti rinkodaros leidimus arba keisti jų sąlygas

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Bendroji informacija

Metoklopramidas yra pakeistas benzamidas, kuris naudojamas dėl jo prokinetinių ir antiemetinių savybių. Jis turi parasimpatomimetinį poveikį, taip pat veikia kaip dopamino receptorių (D2) antagonistas, turintis tiesioginį poveikį chemoreptorių triggerinei zonai. Taip pat metoklopramidas turi serotonino receptorių (5-HT₃) antagonistų savybių.

Metoklopramido rinkodaros Europos Sąjungoje leidimai išduodami nuo praėjusio amžiaus 7-o dešimtmečio ir šiuo metu galioja visose valstybėse narėse, taip pat Norvegijoje ir Islandijoje. Jis tiekiamas įvairiomis farmacinėmis formomis (pvz., tablečių, pailginto atpalaidavimo tablečių, geriamųjų tirpalų, žvakučių, švirkščiamųjų tirpalų forma). Taip pat yra patvirtinti sudėtiniai preparatai su metoklopramidu, tačiau šios procedūros metu daugiausia dėmesio buvo skiriama vienkamponenčių preparatų vertinimui.

Patvirtintos susijusių preparatų indikacijos skiriasi, tačiau jas iš esmės galima suskirstyti į tokias grupes:

- chemoterapijos arba spindulinės terapijos sukeltas pykinimas ir vėmimas (CSPV arba STSPV);
- pooperacinis pykinimas ir vėmimas (PPV);
- su migrena susijęs pykinimas ir vėmimas;
- kitos kilmės pykinimas ir vėmimas;
- virškinimo trakto judrumo sutrikimai, įskaitant gastroparezę;
- gastroezofaginio reflukso liga (GRL) ir dispepsija;
- adjuvantas, naudojamas atliekant chirurgines ir radiologines procedūras.

Kiekvieno preparato rinkodaros leidimas išduotas pagal vieną arba kelias iš šių indikacijų ir kai kuriais atvejais indikacija yra konkrečiai susijusi su suaugusiais ir (arba) vaikais. Aiškos sąsajos tarp preparatų formų ir indikacijų nėra.

Metoklopramidas pereina kraujo ir galvos smegenų barjerą ir yra siejamas su ekstrapiramidiniais sutrikimais bei kitais rimtais nepageidaujamais neurologiniais reiškiniais, kurie ypač didelį nerimą kelia gydant vaikus.

Be neurologinės rizikos kyla ir nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, įskaitant retas, bet galimai rimtas reakcijas, pvz., bradikardiją, atrioventrikulinę blokadą, širdies sustojimą (daugiausia šie reiškiniai užregistruoti naudojant intraveninius preparatus), rizika.

Reglamento (EB) Nr. 1901/2006¹ 45 straipsnyje numatyta su pediatrijiniais tyrimais susijusi darbo pasidalijimo procedūra, kuri buvo pradėta siekiant įvertinti metoklopramido tyrimų su vaikų populiacijos pacientais informaciją, užbaigta 2010 m., patvirtinus rekomendaciją, kad valstybės narės turėtų padaryti šiuos preparatų informacinių dokumentus pakeitimus:

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 Primperan (and others) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001), (2010). Retrieved from http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf.

- į kontraindikacijų sąrašą įtraukti naujagimius;
- vaikams nuo vienerių metų toliau leisti naudoti tik intraveninius preparatus ir tik pagal „pooperacinio pykinimo ir vėmimo gydymo“ indikaciją;
- į informacinius dokumentus įtraukti specialius įspėjimus ir atsargumo priemones, daugiausia susijusias su nepageidaujamais ekstrapiramidiniais reiškiniais.

Užbaigus Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 45 straipsnyje numatytą procedūrą, Prancūzijos kompetentingos institucijos rinkodaros leidimų komitetas atliko nacionalinį metoklopramido naudos ir rizikos santykio gydant vaikus vertinimą ir 2011 m. spalio mėn. nusprendė į visų formų preparatų kontraindikacijų sąrašą įtraukti visus vaikus iki 18 metų. Toks sprendimas priimtas dėl nepakankamų pagal susijusias indikacijas vaikų populiacijoje vartojamo metoklopramido veiksmingumą patvirtinančių įrodymų ir su neurologiniais simptomais susijusio saugumo klausimo.

Atsižvelgdamas į nepageidaujamų neurologinių bei širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų riziką ir negausius minėtų preparatų veiksmingumo, juos vartojant pagal visas patvirtintas indikacijas, įrodymus, Prancūzijos kompetentinga institucija paskatino pradėti Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) peržiūrėti preparatą, kurių sudėtyje yra metoklopramido, naudos ir rizikos santykį visose populiacijose, visų pirma vaikų ir vyresnio amžiaus pacientų populiacijose. Prancūzijos kompetentinga institucija laikėsi nuomonės, kad itin svarbu suderinti šių preparatų terapines indikacijas ir su saugumu susijusią informaciją visose valstybėse narėse.

Su veiksmingumu susiję duomenys

Aukštos kokybės duomenų, patvirtinančių, kad metoklopramidas yra veiksmingas pagal daugumą Europos Sąjungoje patvirtintų indikacijų, yra labai nedaug. Didžioji turimų duomenų dalis surinkta atliekant tyrimus, kurių tikslas buvo ištirti naujesnes medžiagas, kaip antai 5-HT₃ receptorių antagonistus, todėl remiantis šiais duomenimis ne visada galima padaryti tvirtą išvadą dėl metoklopramido veiksmingumo, kadangi jis nebuvo lyginamas su placebo. Šių tyrimų metu vertintos metoklopramido dozės, vartojimo būdai ir gydymo šiuo vaistu trukmė ne visuomet buvo nuoseklūs ir buvo nustatytas tik vienas konkretus dozės nustatymo tyrimas (pagal PPV indikaciją).

Chemoterapijos sukeltas pykinimas ir vėmimas

Nesant placebo kontroliuojamo tyrimo duomenų, negalima įvertinti absoliutaus pagal šias indikacijas vartojamo metoklopramido veiksmingumo. Iš esmės, remiantis duomenimis, kurie buvo vertinami, santykinį veiksmingumą reikia vertinti metoklopramidą lyginant su 5-HT₃ receptorių antagonistais.

Ūmus CSPV

Remiantis ir *Jantunen* atliktos metaanalizės, ir atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, kurie buvo vertinami, duomenimis, į veną ar peroraliniu būdu vartojamas metoklopramidas yra nuosekliai prastesnis už 5-HT₃ receptorių antagonistus siekiant išvengti ūmaus CSPV, kai taikoma labai arba vidutiniškai emetogeniška chemoterapija.

Remiantis pateiktais duomenimis, taikant labai emetišką chemoterapiją, veiksmingos į veną vartojamo metoklopramido dozės svyruoja nuo 6 iki 10 mg/kg per parą. Taikant vidutiniškai emetišką chemoterapiją, veiksmingos metoklopramido dozės svyruoja nuo 30 iki 60 mg.

Reikėtų atkreipti dėmesį, kad *Jantunen et al.* apžvalgoje tyrimų metu naudotos nedidelės metoklopramido dozės (20-80 mg) vadinamos netinkamomis ir daroma išvada, kad šis vaistas – netinkamas palyginamasis vaistas, vertinant 5-HT₃ receptorių antagonistus.

Vėliau prasidedantis CSPV

Duomenys, pateikti vėliau prasidedančio CINV prevencijos indikacijai pagrįsti, daugiausia susiję su pacientais, kuriems buvo taikoma vidutiniškai emetogeniška chemoterapija ir kurie vartojo geriamąjį metoklopramidą po 10–20 mg tris ar keturis kartus per parą. Šie duomenys yra nuoseklesni ir iš jų matyti, kad tokiomis dozėmis peroraliniu būdu vartojamo metoklopramido veiksmingumas panašus į 5-HT₃ receptorių antagonistų.

Spindulinės terapijos sukeltas pykinimas ir vėmimas

Duomenų apie metoklopramido vartojimą siekiant išvengti STSPV yra nedaug. Tačiau nėra jokių žinomų unikalių STSPV ir CSPV mechanizmų skirtumų, todėl CSPV duomenis būtų galima ekstrapoliuoti STSPV.

Nors kai kuriais atvejais ūmaus STSPV prevencijos indikacijai numatytas didelių dozių (2–10 mg/kg per parą) režimas, atliekant tyrimus, metoklopramidas buvo naudojamas po 10 mg tris kartus per parą, o tokiomis dozėmis vartojamo metoklopramido veiksmingumas nekelia abejonių.

Pooperacinis pykinimas ir vėmimas

Iš duomenų, kurie buvo pateikti pagal pooperacinio pykinimo ir vėmimo indikaciją vartojamo metoklopramido poveikiui pagrįsti, matyti, kad jo veiksmingumas panašus į kitų veikliųjų medžiagų, kurias leista vartoti esant šiai indikacijai. Beveik visi šie duomenys susiję su į veną vartojamu metoklopramidu, o atliekant daugumą tyrimų, kurie buvo vertinami, buvo naudojama 10 mg dozė.

Su migrena susijęs pykinimas ir vėmimas

Iš pateiktų duomenų matyti, kad dėl antiemetinių savybių metoklopramidas yra veiksmingas gydant ūmios migrenos sukiamą pykinimą ir vėmimą. Be to, dėl prokinetinių savybių metoklopramidas taip pat gali būti svarbus kaip kartu su analgetikais per burną vartojamas vaistas. Iš duomenų apie dozavimą matyti, kad didesnės kaip 10 mg pavienės metoklopramido dozės nėra veiksmingesnės už mažesnes.

Kitos kilmės pykinimas ir vėmimas

Pateikta nedaug duomenų ir jie buvo surinkti skirtingomis aplinkybėmis, kai pykinimas ir vėmimas gali pasireikšti. Nors padaryti išvadą dėl absoliutaus metoklopramido veiksmingumo esant šioms konkrečioms aplinkybėms yra sunku, iš šių duomenų (visus juos sudėjus kartu) matyti, kad metoklopramidas veikia įvairios etiologijos pykinimą ir vėmimą.

Virškinimo trakto judrumo sutrikimai

Lee *et al* parengtoje apžvalgoje išsamiai apžvelgiami pagal diabetinės gastroparezės indikaciją vartojamo metoklopramido veiksmingumą patvirtinantys įrodymai. Nors lyginant su placebo, nustatyta, kad taikant trumpalaikį gydymą, metoklopramidas gerina maisto pasišalinimą iš skrandžio bei palengvina diabetinės ir idiopatinės gastroparezės simptomus, taikant ilgalaikį gydymą, nuoseklios jo naudos pacientams nepavyko įrodyti. Dažnai gastroparezė – tai lėtinis sutrikimas, kuriuo susirgus pacientams būtina taikyti ilgalaikį gydymą, todėl esamais duomenimis negalima pagrįsti metoklopramido vartojimo pagal šią indikaciją.

Gastroezofaginio reflukso liga ir dispepsija

Atsižvelgiant į pateiktus duomenis, metoklopramido veiksmingumą gydant gastroezofaginio reflukso ligą arba dispepsiją patvirtinančių įrodymų yra nedaug, o esami duomenys apie jo poveikį nenuoseklūs.

Be to, atliktuose tyrimuose dalyvavo labai nedaug pacientų ir jų metu gydymas buvo tęsiamas neilgą laiką. Taip pat atkreipiamas dėmesys į tai, kad rinkoje yra kitų esant šiai indikacijai plačiai vartojamų medžiagų, įskaitant protonų siurblio inhibitorius ir H₂ receptorių antagonistus, kurių

teigiamas naudos ir rizikos santykis yra aiškiai įrodytas ir ūmių, ir lėtinių sutrikimų atveju. Kadangi ir gastroezofaginio reflukso liga, ir dispepsija gali būti lėtinės ligos, esamų duomenų nepakanka metoklopramido vartojimui pagal šias indikacijas pagrįsti.

Adjuvantas, naudojamas atliekant chirurgines ir radiologines procedūras

Pagal šią indikaciją vartojamo metoklopramido veiksmingumą patvirtinančių duomenų yra labai nedaug ir esami duomenys yra nenuoseklūs. Iš tyrimų, kurie buvo vertinami, matyti, kad metoklopramidas mažina turinio slinkimo virškinimo traktu laiką, tačiau tai neturėjo įtakos medicininės apžiūros trukmei. Remiantis tokiais negausiais ir nenuosekliais duomenimis negalima padaryti išvados, kad pagal šią indikaciją vartojamas metoklopramidas yra veiksmingas.

Vaikų populiacija

Dauguma su veiksmingumu susijusių duomenų, kurie pateikti šios procedūros metu, jau buvo įvertinti ankstesnės Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 45 straipsnyje numatytos su pediatrijiniais tyrimais susijusios darbo pasidalijimo procedūros metu, o nauji duomenys nepapildė ankstesnio vertinimo jokiais svarbiais naujais elementais.

Yra pakankamai įrodymų, kurie patvirtina metoklopramido veiksmingumą gydant pooperacinį pykinimą ir vėmimą vaikų populiacijoje. Atsižvelgiant į Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 45 straipsnyje numatytos procedūros rezultatus, šios indikacijos atveju aktualus tik intraveninės formos preparatas.

Dėl vėliau prasidedančio CSPV, komitetas pritarė ankstesnio vertinimo išvadai, kad duomenų yra nedaug ir iš jų matyti, jog metoklopramidas yra prastesnis už 5-HT₃ receptorių antagonistus. Tačiau komitetas taip pat atsižvelgė į rekomendacijas, pateiktas JK nacionaliniame vaistų nuo vaikų ligų vadove (angl. *British National Formulary for children*, BNFc), kuris patvirtinamas remiantis naujausiais įrodymais, gerosios patirties gairėmis ir konsultacijomis su klinikinių ekspertų tinklu. Pagal BNFc pacientams, kurie priskiriami prie nedidelės emezės rizikos grupės, taikomas išankstinis gydymas metoklopramidu, kuris tęsiamas iki 24 val. po chemoterapijos, dažnai yra veiksmingas. Esant šiai indikacijai, profilaktika paprastai pradeda nuo 5-HT₃ receptorių antagonistų, kurie vartojami prieš chemoterapiją, ir tęsiama metoklopramidu (paprastai geriamuoju), kuris skiriamas dar 24–48 valandoms. Tokia terapinė alternatyva gali būti itin svarbi dėl ilgalaikio 5-HT₃ receptorių antagonistų vartojimo sąsajos su nepageidaujamais vidurių užkietėjimo ir galvos skausmo reiškiniais, kurie gali būti sunkūs ir prastai toleruojami. Atsižvelgiant į tai, kad esant šioms aplinkybėms vaikų populiacijoje yra nedaug terapinių alternatyvų, nepaisant tvirtų veiksmingumą patvirtinančių duomenų stokos, sprendimą nepanaikinti antraeilės vėliau prasidedančio CSPV gydymo priemonės indikacijos, galima vertinti kaip priimtina. Esant šiai konkrečiai indikacijai vaikų populiacijoje tinkami ir parenterinės, ir peroralinės farmacinės formos preparatai.

Inkstų ir kepenų veiklos sutrikimas

Inkstų nepakankamumas patvirtinamas, kai kreatinino klirensas (ClCr) yra ≤ 15 ml/min, todėl šis kirpinys turi būti įtrauktas į visas rekomendacijas dėl vaisto dozavimo. Iš pateiktų tyrimų matyti, kad šioje pacientų populiacijoje metoklopramido klirensas yra reikšmingai mažesnis. Todėl tokiu atveju dozė būtina sumažinti 75 %. Tačiau pacientams, turintiems vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų veiklos sutrikimų (ClCr: 15–60 ml/min), vaisto dozė vis dar pakanka sumažinti 50 %.

Turimi nedidelių vienos dozės tyrimų metu surinkti įrodymai leidžia manyti, kad metoklopramido klirensas iš pacientų, sergančių kepenų ciroze, organizmo smarkiai sumažėja. Atrodo, kad taikant kelių dozių režimą surinktų farmakokinetinių duomenų ir su skirtingo sunkumo kepenų veiklos sutrikimu susijusių palyginamųjų duomenų nėra. Nesant tokių duomenų, konkrečių rekomendacijų dėl vaisto vartojimo esant lengvesniam kepenų veiklos sutrikimui negalima pateikti. Esant sunkiam kepenų veiklos sutrikimui, tinkama esama rekomendacija sumažinti vaisto dozę 50 %.

Su saugumu susiję duomenys

Metoklopramidas jau seniai siejamas su rimtų nepageidaujamų neurologinių reakcijų, kaip antai ūmių ekstrapiramidinių simptomų ir negrįžtamos lėtinės diskinezijos, rizika. Iš duomenų, kurie buvo vertinami, matyti, kad ūmios distonijos rizika yra didesnė, kai metoklopramidas vartojamas didesnėmis dozėmis, ir kad vaikų populiacijoje ji yra didesnė, nei suaugusiųjų. Po ilgalaikio gydymo vyresnio amžiaus pacientams kyla itin didelė lėtinės diskinezijos, kuri kai kuriais atvejais gali būti negrįžtama, rizika. Lėtai atliekama ir ne mažiau kaip 3 minutes trunkanti boliuso injekcija į veną sumažina visų distoninių reakcijų riziką.

Vaikų populiacijoje taip pat užregistruotas didelis perdozavimo atvejų skaičius. Atkreipiamas dėmesys į tai, kad dauguma atvejų vaistų buvo perdozuota vartojant didelės koncentracijos geriamuosius skystos formos preparatus, kurie šiuo metu yra patvirtinti kaip skirtingos formos (geriamųjų lašelių, geriamojo tirpalo, sirupo) ir labai skirtingos koncentracijos preparatai, vartojami iš skirtingų dozavimo įtaisų. Dėl to iškyla dozavimo tikslumo ir vienodumo klausimas, ypač vartojant didelės koncentracijos preparatus; tuo galima bent iš dalies paaiškinti, kodėl vaikų populiacijoje užregistruojama atsitiktinio perdozavimo atvejų. Gali būti, kad pacientai netyčia netinkamai vartoja didelės koncentracijos geriamuosius skystos formos preparatus, dėl to neapdairiai suvartoja didesnes, nei numatyta vaisto dozes. Tačiau įgyvendinus rizikos mažinimo priemones, kurios suteiktų galimybę tiksliai dozuoti vaistą ir sumažinti perdozavimo riziką, geriamieji skystos formos preparatai ir toliau būtų vaikų populiacijai svarbi ir tinkama alternatyva.

Nors vartojant metoklopramidą užregistruota rimtų širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijų (daugiausia susijusių su intraveniniais preparatais), naujų reikšmingų signalų nenustatyta. Komitetas apsvairstė vieno rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymą išsamiai apriboti šių preparatų vartojimą į veną, šią procedūrą leidžiant atlikti tik tose vietose, kur yra gaivinimo įranga, tačiau atkreipė dėmesį, kad daugumoje vietų, kuriose vaistai leidžiami į veną, tokia įranga jau yra.

Publikuoti epidemiologiniai tyrimai, kurie buvo atliekami skirtingose šalyse ir kurių metu buvo vertinamas metoklopramido vartojimo nėštumo laikotarpiu saugumas, nuosekliai patvirtino, kad šio vaisto vartojimas nėštumo metu nesusijęs su didelių apsigimimų rizika. Todėl esant klinikinėms indikacijoms vartoti metoklopramidą nėščiosioms galima. Nepaisant to, užregistruota keletas naujagimių, į kurių organizmą metoklopramido pateko iki gimimo, nustatytų ekstrapiramidinių reakcijų atvejų. Todėl naujagimių kylančio pavojaus galimybės negalima atmesti ir nėštumo pabaigoje metoklopramido reikėtų vengti.

Metoklopramidas išsiskiria su motinos pienu ir nors turimi duomenys nekelia jokių abejonių, poveikio žindomiems kūdikiams galimybės negalima atmesti. Todėl žindymo laikotarpiu geriau metoklopramido nevartoti.

Turimi su CYP2D6 polimorfizmais susiję įrodymai, vertinami kartu su duomenimis apie sąveiką su CYP2D6 inhibitoriais, leidžia manyti, kad nors CYP2D6 metabolizmas nėra pagrindinė metoklopramido metabolizmo trajektorija, šios reakcijų sekos slopinimas, kuris gali pasireikšti dėl polimorfizmų ar farmakokinetinės sąveikos su kitais vaistais, gali būti kliniškai reikšmingas. Nors nėra aišku, kokią klinikinę reikšmę tai gali turėti, reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos.

Rizikos mažinimo priemonės

Apsvarstęs pateiktus duomenis, CHMP laikosi nuomonės, kad be preparatų informacinių dokumentų pakeitimų, įskaitant rekomendacijos vartoti mažiausią veiksmingą dozę įtraukimą į informacinius dokumentus ir gydymo trukmės apribojimą, siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šio vaistinio preparato vartojimą, būtina imtis šių rizikos mažinimo veiksmų:

- apriboti didžiausią tam tikrų formų preparatų koncentraciją ir (arba) jų dozavimą, siekiant užtikrinti, kad pacientai netyčia negautų preparatų didesnėmis, nei viena rekomenduojama preparato dozė, dozėmis;
- kartu su vaikams skirtais geriamaisiais skystos formos preparatais būtina tiekti atitinkamą dozavimo priemonę (pvz., graduotą peroralinį švirkštą) siekiant užtikrinti galimybę tiksliai atmatuoti vaisto dozę ir išvengti atsitiktinio perdozavimo.

Bendroji išvada

Duomenų apie pagal skirtingas Europos Sąjungoje patvirtintas terapines indikacijas vartojamo metoklopramido veiksmingumą yra nedaug; tačiau visus juos sudėjus kartu matyti, kad šis preparatas yra veiksmingas kontroliuojant įvairios kilmės pykinimą ir vėmimą. Daugumos indikacijų atveju yra klinikinių tyrimų duomenų, pagal kuriuos buvo įvertintas po 10 mg tris kartus per parą vartoto vaisto veiksmingumas. Nors kai kuriais atvejais šiuo metu yra patvirtintos didesnės šio vaisto dozės, išskyrus ūmaus CSPV indikaciją, duomenų, kurie aiškiai patvirtintų, kad didesnės dozės yra veiksmingesnės, šiuo metu nėra. Be to, iš duomenų matyti, kad didėjant dozei, nepageidaujamų reakcijų našta didėja. Todėl siekiant sumažinti rimtų nepageidaujamų neurologinių reakcijų, kaip antai ūmių ekstrapiramidinių simptomų ir negrįžtamos lėtinės diskinezijos, riziką, vaisto dozę reikia apriboti, nurodant vartoti mažiausią veiksmingą dozę, kuri suaugusiųjų atveju yra 10 mg tris kartus per parą.

Suaugusieji

Iš su tokiais terapinėmis indikacijomis, kaip „*vėliau prasidedantis CSPV*“, „*STSPV prevencija*“, „*PPV prevencija*“ ir „*simptominis pykinimo ir vėmimo, įskaitant migrenos sukiamą pykinimą ir vėmimą, gydymas*“, susijusių duomenų matyti, kad nedidelės vaisto dozės (10 mg tris kartus per parą), kurias vartojant rimtų nepageidaujamų neurologinių reiškinių rizika yra mažesnė, yra veiksmingos. Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad pagal šias indikacijas vartojamo metoklopramido naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Kalbant apie „*ūmaus CSPV*“ indikaciją, nors yra duomenų, iš kurių matyti, kad pagal šią indikaciją vartojamas metoklopramidas yra veiksmingas, jį reikia vartoti į veną ir didelėmis dozėmis, o tai kelia didesnę ne tik neurologinių, bet ir širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamų reakcijų (įskaitant širdies sustojimą) riziką. Dėl šios priežasties komitetas laikėsi nuomonės, kad pagal šią indikaciją vartojamo metoklopramido naudos ir rizikos santykis yra neigiamas ir rekomendavo ją panaikinti.

Atsižvelgiant į rekomenduotą naują dozavimo būdą, parenteriniu būdu vartojamų didesnės kaip 5 mg/ml koncentracijos preparatų, kurie šiuo metu patvirtinti Europos Sąjungoje (daugiausia pagal ūmaus CSPV kontrolės indikaciją), nebus tinkami vartoti po 10 mg, todėl laikomasi nuomonės, kad jų naudos ir rizikos santykis yra neigiamas ir kad jų rinkodaros leidimus reikia panaikinti.

Dėl indikacijų „*virškinimo trakto judrumo sutrikimai, įskaitant gastroparezę*“ ir „*gastroezofaginio reflukso liga ir dispepsija*“, komitetas atkreipė dėmesį, kad tai – iš esmės lėtinės ligos, kuriomis sergant dažnai vaistus būtina vartoti ilgą laiką. Duomenų, kurie patvirtintų metoklopramido veiksmingumą laikotarpiu, kurį būtina tęsti gydymą, nepateikta, tačiau yra įrodymų, kad taikant ilgalaikį gydymą, pirmiau minėta rizika yra didesnė. Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad pagal šias indikacijas vartojamo metoklopramido naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Dėl „*adjuvanto, naudojamą atliekant chirurgines ir radiologines procedūras*“ indikacijos, su veiksmingumu susijusių duomenų yra labai nedaug ir esami duomenys yra nenuoseklūs. Iš tyrimų, kurie buvo vertinami, matyti, kad metoklopramidas mažina turinio slinkimo virškinimo traktu laiką, tačiau tai nėra kliniškai reikšmingas tyrimų rezultatas (neturėjo įtakos medicininės apžiūros trukmei). Nesant patvirtintos naudos, komitetas, atsižvelgdamas į metoklopramido saugumo charakteristikas, laikėsi nuomonės, kad pagal šią indikaciją vartojamo metoklopramido naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Vaikai

Informacijos, kuria būtų galima patvirtinti metoklopramido veiksmingumą vaikų populiacijoje pagal daugumą indikacijų, yra labai nedaug. Išimtis yra indikacija „*prasidėjusio pooperacinio pykinimo ir vėmimo gydymas*“, kurią jau buvo rekomenduota palikti ankstesnės Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 45 straipsnyje numatytos darbo pasidalijimo procedūros metu. Patvirtindamas ankstesnio vertinimo išvadas, CHMP taip pat atsižvelgė į tai, kad vaikų populiacijoje yra nedaug alternatyvių gydymo priemonių, ypač taikant vėliau prasidedančio CSPV, kuris gali būti pakankamai sekinantis, gydymą. Metoklopramidas jau seniai įtrauktas į JK nacionalinį vaistų nuo vaikų ligų vadovą (BNFc), kuris patvirtinamas remiantis naujausiais įrodymais, geriausios patirties gairėmis ir konsultacijomis su klinikinių ekspertų tinklu. Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad remiantis ilgalaikę metoklopramido naudojimo patirtimi ir klinikiniu galimų gydymo priemonių poreikiu vaikų populiacijoje, pagal „*vėliau prasidedančio CSPV prevencijos*“ indikaciją vaikų populiacijoje vartojamo metoklopramido naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. Manoma, kad šios indikacijos ir populiacijos atveju itin svarbu, kad būtų galimybė vartoti peroralinės formos preparatus.

Tačiau iš su saugumu susijusių duomenų matyti, kad methemoglobinemija sergama beveik vien tik vaikų populiacijoje ir kad vaikams taip pat padidėjusi rimtų nepageidaujamų neurologinių reakcijų rizika. Todėl metoklopramidą reikėtų vartoti tik tokiais aplinkybėmis, kai kitos gydymo priemonės neveiksmingos arba jų negalima vartoti. Todėl esant ir „*prasidėjusio pooperacinio pykinimo ir vėmimo gydymo*“, ir „*vėliau prasidedančio CSPV prevencijos*“ indikacijoms vaikų populiacijoje, metoklopramidą reikėtų vartoti tik kaip antraeilę gydymo priemonę.

Geriamieji skystos formos preparatai

Dauguma atsitiktinio perdozavimo atvejų nustatyta vaikų populiacijoje ir jie yra susiję su didelės koncentracijos geriamųjų skystos formos preparatų vartojimu. Tai galėjo lemti dozavimo netikslumas ir nevienodumas, neaiški informacija apie dozavimą ir galimi sunkumai, kurių iškyla matuojant ir naudojant tinkamą vaisto dozę, visų pirma vartojant didelės koncentracijos preparatus ir naudojant tinkamai nepatikrintas ir nepatvirtintas dozavimo priemones. Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad reikia apriboti didžiausios geriamųjų skystos formos preparatų koncentraciją, leidžiant vartoti tik 1 mg/ml koncentracijos preparatus, ir užtikrinti, kad preparatų informaciniuose dokumentuose būtų pateikti aiškūs nurodymai dėl vaisto dozavimo vaikams, o šie geriamieji skystos formos preparatai būtų tiekiami kartu su atitinkamomis dozavimo priemonėmis, kaip antai graduotu peroraliniu švirkštu; komiteto nuomone, tai yra svarbi rizikos mažinimo priemonė.

Žvakutės

Komitetas atkreipė dėmesį, kad kai kuriose valstybėse narėse šiuo metu patvirtinti po 20 mg dozuojami žvakučių formos preparatai. Kaip aprašyta pirmiau, nėra jokių įrodymų, kad didesnės nei 10 mg dozės yra veiksmingesnės. Tačiau rimtų nepageidaujamų neurologinių reakcijų rizika yra didesnė. Atsižvelgdamas į rekomendaciją dėl metoklopramido dozavimo, kurioje šį vaistą rekomenduojama vartoti po 10 mg tris kartus per parą, ir į tai, kad dėl farmacinės formos ypatumų neįmanoma pakoreguoti žvakučių formos preparatų dozės, komitetas laikėsi nuomonės, kad po 20 mg dozuojamų žvakučių naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

CHMP patvirtino pranešimą, t. y. tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo numatoma skubiai informuoti juos apie šios peržiūros rezultatus.

2013 m. liepos mėn. patvirtinus CHMP nuomonę, iš vieno su procedūra susijusio rinkodaros leidimo turėtojo gautas prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę.

Pakartotinio priimtos nuomonės nagrinėjimo procedūra

Rinkodaros leidimo turėtojas nesutiko su CHMP rekomendacija panaikinti geriamųjų didesnės kaip 1 mg/ml koncentracijos skystos formos preparatų rinkodaros leidimus. Rinkodaros leidimo turėtojas

laikėsi nuomonės, kad geriamieji didesnės kaip 1 mg/ml koncentracijos skystos formos preparatai tebėra naudingi suaugusiems pacientams dėl jų dozavimo ypatumų (naudojant didesnės koncentracijos tirpalą, reikiamai dozei išlašinti reikia mažesnio lašų skaičiaus) ir paprastesnio vartojimo, palyginti su tabletėmis. Be to, vartojant tirpalą, vaisto poveikis gali pasireikšti greičiau, nei vartojant tabletes, nes tabletės pirma turi ištirpti virškinimo trakte. Laikydamosi nuomonės, kad 4 mg/ml koncentracija yra tinkama suaugusiems, rinkodaros leidimo turėtojas vis tik pripažino, kad ji per didelė vaikams ir todėl pasiūlė priemones, kurios padėtų išvengti perdozavimo rizikos vaikų populiacijoje, įskaitant šios pacientų populiacijos įtraukimą į kontraindikacijų sąrašą.

Rinkodaros leidimo turėtojas nepateikė duomenų pirmiau nurodytiems teiginiams pagrįsti.

2013 m. liepos mėn. pavirtintoje nuomonėje CHMP rekomendavo patvirtinti, kad pagal visas indikacijas suaugusiems būtų skiriama viena dozė – po 10 mg iki trijų kartų per parą. Toks dozavimas taikomas visiems peroralinės formos preparatams ir nepriklauso nuo paciento kūno svorio.

Dėl dozės koregavimo esant inkstų ir kepenų veiklos sutrikimams, nors geriamieji skystos formos preparatai yra pranašesni už kietos farmacinės formos preparatus, didesnės koncentracijos (pvz., 4 mg/ml) preparatai neturi papildomų pranašumų prieš pasiūlytos 1 mg/ml koncentracijos preparatus. Naudojant 1 mg/ml koncentracijos skystos formos preparatus, galima lengvai sumažinti vaisto dozę ir 50, ir 75 %, kaip tai rekomenduojama padaryti esant kepenų ir inkstų veiklos sutrikimams.

2013 m. liepos mėn. patvirtintoje nuomonėje CHMP taip pat rekomendavo geriamuosius skystos formos preparatus tiekti su atitinkama dozavimo priemone, pvz., graduotu peroraliniu švirkštu. Atitinkamą dozavimo priemonę naudojant taip, kaip rekomenduota, skaičiuoti lašukų nereikės. Naudoti tokią priemonę, kaip graduotą peroralinį švirkštą, gali būti netgi patogiau, nei skaičiuoti lašus, be to, tai užtikrina tikslų ir kaskart vienodą vaisto dozavimą bet kuriomis aplinkybėmis, įskaitant tuomet, kai dozė sumažinama dėl inkstų ar kepenų veiklos sutrikimo.

Aiškindamas savo prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, rinkodaros leidimo turėtojas taip pat tvirtino, kad lašus nuo pykinimo lengviau nuryti, nei tabletes. Šiuo metu nėra jokių klinikinių tyrimų duomenų, kuriais remiantis būtų galima diskutuoti šiuo klausimu. CHMP laikėsi nuomonės, kad 1 mg/ml koncentracijos preparatai tinka tiems pacientams, kurie vietoj kietos farmacinės formos preparatų gali nuspręsti vartoti geriamuosius skystosios formos preparatus.

Duomenų apie geriamųjų skystos formos preparatų poveikio pradžią (palyginti su tabletėmis) yra nedaug. Atlikus peroralinio biologinio lygiavertiškumo tyrimą, kurio metu metoklopramido tabletės buvo lyginamos su skystais preparatais, nustatyta, kad jų C_{max} ir T_{max} skyrėsi nedaug. Todėl komitetas laikėsi nuomonės, jog turimi įrodymai nepatvirtina prielaidos, kad geriamieji skystos formos preparatai pradeda veikti greičiau, nei tabletės.

Aiškindamas savo prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, rinkodaros leidimo turėtojas laikėsi nuomonės, kad 4 mg/ml geriamųjų skystos formos tirpalų koncentracija yra per didelė vaikams ir kad šioje populiacijoje kyla perdozavimo rizika. Siekdamas sumažinti perdozavimo riziką vaikų populiacijoje, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė geriamųjų didesnės kaip 1 mg/ml koncentracijos skystos formos preparatų etiketėje esantį tekstą papildyti formuluote „Skirta suaugusiems“ ir į šių preparatų kontraindikacijų sąrašą įtraukti vaikų populiaciją. Komitetas susipažino su šiuo rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymu, tačiau taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad net jei šie preparatai nebūtų skirti vaikams, didelės koncentracijos geriamieji skystos formos preparatai siejami su šios populiacijos pacientams kylančia rizika. Iš po pateikimo rinkai surinktų duomenų matyti, kad pacientai netyčia netinkamai vartoja šių formų preparatus (geriamuosius lašus, geriamąjį tirpalą ir sirupą), kurie yra patvirtinti kaip skirtingos koncentracijos preparatai, vartojami iš įvairių dozavimo įtaisų, dėl to neapdairiai suvartoja didesnes, nei numatyta

vaisto dozes. Esant šioms aplinkybėms, kai preparatai jau yra netinkamai vartojami, mažai tikėtina, kad į preparatų informacinius dokumentus įtrauktos kontraindikacijos ir formuluotės preparatų ženklime pakaks siekiant pakeisti šių preparatų vartojimo įpročius.

Taigi, komitetas laikėsi nuomonės, kad 1 mg/ml koncentracijos geriamieji skystos formos preparatai yra tinkami visomis minėtomis aplinkybėmis ir kad tiekiant didesnės koncentracijos preparatus vaikams kyla perdozavimo rizika, kurią vargu ar pavyktų pakankamai sumažinti pasiūlytais preparatų informacinių dokumentų pakeitimais.

Naudos ir rizikos santykis

Todėl komitetas priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į rekomenduotus preparatų informacinių dokumentų pakeitimus ir rizikos mažinimo priemones, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas.

Pagrindas panaikinti rinkodaros leidimą arba keisti jo sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metoklopramido;
- komitetas apsvairstė visus duomenis, pateiktus metoklopramido veiksmingumui ir saugumui patvirtinti;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad metoklopramidas susijęs su rimtų nepageidaujamų reiškinių, įskaitant nepageidaujamus neurologinius reiškinius, pvz., ekstrapiramidinius simptomus ir negrįžtamą lėtinę diskineziją, pavojumi. Ši rizika yra didesnė, kai vaistas vartojamas didelėmis dozėmis arba taikomas ilgalaikis gydymas, ir vaikams kyla didesnė rizika, nei suaugusiesiems, ypač ekstrapiramidinių simptomų;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad rimtų nepageidaujamų neurologinių reiškinių pavojų galima sumažinti naudojant mažesnes metoklopramido dozes ir apribojant gydymo trukmę. Taip pat komitetas laikėsi nuomonės, kad vaikams kylančią netyčinio perdozavimo ir susijusių nepageidaujamų reiškinių riziką galima sumažinti apribojant didžiausią geriamųjų skystos formos preparatų koncentraciją.
- komitetas atkreipė dėmesį, kad turimi duomenys nepatvirtina kliniškai reikšmingo šių preparatų veiksmingumo, juos vartojant pagal indikacijas, kurioms esant būtinas ilgalaikis šių vaistų vartojimas („virškinimo trakto judrumo sutrikimai, įskaitant gastroparezę“; „gastroezofaginio reflukso liga ir dispepsija“) ir pagal „adjuvanto, naudojamo atliekant chirurgines ir radiologines procedūras“ indikaciją;
- taip pat komitetas atkreipė dėmesį, kad iš duomenų, kuriais pagrįsta terapinė indikacija „ūmaus chemoterapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo prevencija“, matyti, kad šie preparatai yra veiksmingi, bet juos reikia vartoti didesnėmis dozėmis;
- atsižvelgdamas į turimus duomenis, komitetas priėjo prie išvados, kad jeigu bus iš dalies pakeisti preparatų informaciniai dokumentai ir įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės, preparatų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, naudos ir rizikos santykis:
 - o yra teigiamas, juos vartojant suaugusiesiems pagal „vėliau prasidedančio chemoterapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo prevencijos“ indikaciją (per burną ir į tiesiąją žarną vartojami preparatai);
 - o yra teigiamas, juos vartojant suaugusiesiems pagal „spindulinės terapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo prevencijos“ indikaciją (parenteriniu būdu, per burną ir į tiesiąją žarną vartojami preparatai);
 - o yra teigiamas, juos vartojant suaugusiesiems pagal „pooperacinio pykinimo ir vėmimo prevencijos“ indikaciją (tik parenteriniu būdu vartojami preparatai);
 - o yra teigiamas, juos vartojant suaugusiesiems pagal „pykinimo ir vėmimo, įskaitant ūmios migrenos sukeltą pykinimą ir vėmimą, simptominio gydymo“ indikaciją (parenteriniu būdu vartojami preparatai) ir pagal „pykinimo ir vėmimo, įskaitant ūmios migrenos sukeltą pykinimą ir vėmimą, simptominio gydymo“ indikaciją; Metoklopramidą galima vartoti kartu su geriamaisiais analgetikais, siekiant pagerinti analgetikų įsisavinimą sergant ūmia migrena (per burną vartojami preparatai);
 - o yra teigiamas, juos vartojant 1–18 metų vaikams pagal „antraeilės vėliau prasidedančio chemoterapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo prevencijos priemonės“ indikaciją (parenteriniu būdu ir per burną vartojami preparatai);
 - o yra teigiamas, juos vartojant 1–18 metų vaikams pagal „antraeilės prasidėjusio pooperacinio pykinimo ir vėmimo gydymo priemonės“ indikaciją (tik parenteriniu būdu vartojami preparatai).
- Atsižvelgdamas į turimus duomenis, komitetas taip pat padarė išvadą, kad preparatų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, naudos ir rizikos santykis:

- o nėra teigiamas, juos vartojant vaikams iki 1 metų pagal nė vieną indikaciją;
- o nėra teigiamas, juos vartojant pagal „ūmaus chemoterapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo prevencijos indikaciją“;
- o nėra teigiamas, juos vartojant pagal „virškinimo trakto judrumo sutrikimų, įskaitant gastroparezę“ indikaciją;
- o nėra teigiamas, juos vartojant pagal „gastroezofaginio reflukso ligos ir dispepsijos“ indikaciją;
- o nėra teigiamas vartojant geriamuosius didesnės kaip 1 mg/ml koncentracijos skystos formos preparatus;
- o nėra teigiamas vartojant didesnės kaip 5 mg/ml koncentracijos parenteriniu būdu vartojamus preparatus;
- o nėra teigiamas vartojant po 20 mg dozuojamus į storąją žarną vartojamus preparatus;

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CHMP rekomenduoja:

- panaikinti šių preparatų rinkodaros leidimus:
 - geriamųjų skystos formos preparatų, kurių koncentracija didesnė kaip 1 mg/ml;
 - parenteriniu būdu vartojamų preparatų, kurių koncentracija didesnė kaip 5 mg/ml;
 - po 20 mg dozuojamų į storąją žarną vartojamų preparatų;
- keisti likusių I priede nurodytų vaistinių preparatų su metoklopramidu, kurių preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio atitinkamai skyriai išdėstyti CHMP nuomonės III priede, rinkodaros leidimo sąlygas. Geriamieji skystos formos preparatai turi būti tiekiami kartu su atitinkama dozavimo priemone, pvz., graduotu peroraliniu švirkštu.

Todėl komitetas priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į rekomenduotus preparatų informacinių dokumentų pakeitimus ir rizikos mažinimo priemones, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas.