

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za razveljavitev/spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo samo metoklopramid
(glejte Prilogo I)

Osnovne informacije

Metoklopramid je substituiran benzamid, ki se uporablja zaradi svojih prokinetičnih in antiemetičnih lastnosti. Deluje kot parasimpatomimetik, hkrati pa je tudi antagonist dopaminskih receptorjev (D2) z neposrednim učinkom na kemoreceptorske prožilne cone. Prav tako deluje kot antagonist serotoninских receptorjev (5-HT3).

Metoklopramid je v Evropski uniji odobren od 60. let prejšnjega stoletja, dovoljenja za promet z njim pa so trenutno odobrena v vseh državah članicah ter tudi na Norveškem in Islandiji. Na voljo je v več različnih farmacevtskih oblikah (npr. v obliki tablete, tablete s podaljšanim sproščanjem, peroralne raztopine, svečke in raztopine za injiciranje). Odobrena so tudi kombinirana zdravila, vendar so se v tem postopku ocenjevala samo enokomponentna zdravila.

Odobrene indikacije za zadevna zdravila so različne, vendar jih je mogoče na splošno razvrstiti v naslednje skupine:

- slabost in bruhanje zaradi kemoterapije ali radioterapije (CINV ali RINV);
- slabost in bruhanje po operaciji (PONV);
- slabost in bruhanje, povezana z migreno;
- slabost in bruhanje zaradi drugih vzrokov;
- motnje gibljivosti prebavil, vključno z gastroparezo;
- gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) in dispepsija;
- dodatek pri kirurških in radioloških posegih.

Posamezna zdravila so odobrena za eno ali več navedenih indikacij, ki so v nekaterih primerih odobrene samo pri odraslih bolnikih in/ali otrocih. Jasne povezave med posameznimi pripravki in indikacijami ni.

Metoklopramid prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in je povezan z ekstrapiramidnimi motnjami ter drugimi resnimi nevrološki neželjenimi dogodki, ki so posebno zaskrbljujoči pri otrocih.

Poleg tveganja za nevrološke neželene učinke obstaja tudi tveganje za pojav srčno-žilnih neželenih dogodkov, vključno z redkimi, vendar potencialno resnimi neželenimi učinki, kot so bradikardija, atrioventrikularni blok in zastoj srca, o katerih so večinoma poročali pri uporabi pripravkov za intravensko uporabo.

Leta 2010 se je zaključil pediatrični postopek delitve dela v skladu s členom 45 Uredbe (ES) št. 1901/2006¹, namenjen oceni podatkov iz študij uporabe metoklopramida pri pediatrični populaciji. Priporočili so, naj države članice v informacije o zdravilu vključijo naslednje spremembe:

- kontraindikacijo pri novorojenčkih;

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). Pridobljeno iz http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf*

- za uporabo pri pediatričnih bolnikih, starejših od 1 leta, ostanejo odobreni samo intravenski pripravki, in sicer samo za indikacijo „zdravljenje slabosti in bruhanja po operaciji“;
- posebna opozorila in previdnostne ukrepe, predvsem v zvezi z ekstrapiramidnimi neželenimi dogodki.

Po zaključku postopka v skladu s členom 45 Uredbe (ES) št. 1901/2006 je Odbor za dovoljenja za promet z zdravilom francoskega nacionalnega pristojnega organa pripravil nacionalno oceno razmerja med tveganji in koristmi metoklopramida pri otrocih in se oktobra 2011 odločil, da bo kontraindikacijo za vse pripravke razširil na vse otroke, mlajše od 18 let. Odločitev je temeljila na pomanjkljivih dokazih o učinkovitosti pri otrocih pri zadevnih indikacijah in na varnostnih zadržkih, povezanih z nevrološki simptomi.

Zaradi tveganja za nevrološke in srčno-žilne neželene dogodke in tudi zaradi omejenih dokazov o učinkovitosti pri vseh odobrenih indikacijah je francoski pristojni organ sprožil napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in zahteval, da CHMP ponovno preuči razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metoklopramid, pri vseh populacijah, zlasti pa pri otrocih in starejših. Francoski pristojni organ je menil, da je zlasti pomembno, da se uskladijo terapevtske indikacije in informacije o varnosti v vseh državah članicah.

Podatki o učinkovitosti

Učinkovitost metoklopramida pri večini indikacij, ki so odobrene v Evropski uniji, dokazuje zelo malo visokokakovostnih podatkov. Večino razpoložljivih podatkov so pridobili v preskušanjih, zasnovanih za raziskovanje novejših učinkovin, kot so na primer antagonisti receptorjev 5-HT₃, zato zaradi dejstva, da metoklopramida niso primerjali s placebom, včasih ni mogoče podati dokončnih zaključkov o njegovem učinku. Odmerki, poti uporabe in trajanje zdravljenja z metoklopramidom, ki so jih določili v teh študijah, niso povsem enaki, poleg tega pa so izvedli samo eno posebno študijo za določitev odmerka (za slabost in bruhanje po operaciji).

Slabost in bruhanje zaradi kemoterapije

Zaradi pomanjkanja podatkov iz preskušanj, nadzorovanih s placebom, ni mogoče oceniti absolutne učinkovitosti metoklopramida pri teh indikacijah. Zato je treba na podlagi ocenjenih podatkov oceniti relativno učinkovitost v primerjavi z antagonisti receptorjev 5-HT₃.

Akutna slabost in bruhanje zaradi kemoterapije (CINV)

Podatki iz metaanalize, ki jo je opravil Jantunen, in podatki iz pregledanih randomiziranih kliničnih preskušanj kažejo, da je metoklopramid, ki se daje intravensko ali peroralno, dosledno slabši od antagonistov receptorjev 5-HT₃ pri preprečevanju akutne CINV po močno ali zmerno emetogeni kemoterapiji.

Predloženi podatki kažejo, da je metoklopramid po močno emetogeni kemoterapiji učinkovit, če se uporabi po intravenski poti v odmerku od 6 do 10 mg/kg/dan. Po zmerno emetogeni kemoterapiji pa so, kot kaže, učinkoviti odmerki od 30 do 60 mg.

Pri tem je pomembno dodati, da so Jantunen in drugi v pregledu navedli, da so bili uporabljeni nizki odmerki metoklopramida (20–80 mg) „neustrezni“, in zaključili, da morda niso primerni za primerjavo z antagonisti receptorjev 5-HT₃.

Zapoznela slabost in bruhanje zaradi kemoterapije (CINV)

Podatki, ki so bili predloženi v zvezi s preprečevanjem zapoznele CINV, se pretežno nanašajo na bolnike, ki so prejeli zmerno emetogeno kemoterapijo in so uporabljali metoklopramid v odmerku od 10–20 mg trikrat ali štirikrat na dan. Ta nabor podatkov je doslednejši in kaže, da je

učinkovitost teh peroralnih odmerkov metoklopramida primerljiva z učinkovitostjo antagonistov receptorjev 5-HT₃.

Slabost in bruhanje zaradi radioterapije

Podatki o uporabi metoklopramida za preprečevanje slabosti in bruhanja zaradi radioterapije (RINV) so omejeni. Vendar pa med mehanizmoma RINV in CINV ni nobenih znanih značilnih razlik, zato bi lahko bila primerna ekstrapolacija podatkov o CINV na RINV.

Ker je v nekaterih primerih za preprečevanje akutne RINV odobrena uporaba visokih odmerkov (2–10 mg/kg/dan), študije pa so bile izvedene z odmerkom 10 mg trikrat na dan, učinkovitost tega odmerjanja ni vprašljiva.

Slabost in bruhanje po operaciji

Predloženi podatki, ki naj bi dokazovali učinkovitost metoklopramida pri slabosti in bruhanju po operaciji, kažejo, da je metoklopramid podobno učinkovit kot druge zdravilne učinkovine, odobrene za to indikacijo. Skoraj vsi podatki se nanašajo na intravensko uporabo metoklopramida, poleg tega pa so v večini ocenjenih študij uporabili odmerek 10 mg.

Slabost in bruhanje, povezana z migreno

Predloženi podatki kažejo, da je metoklopramid zaradi svojih antiemetičnih lastnosti učinkovit pri zdravljenju slabosti in bruhanja zaradi akutne migrene. Poleg tega bi metoklopramid zaradi svojih prokinetičnih lastnosti lahko imel pomembno vlogo tudi ob peroralni uporabi v kombinaciji z analgetiki. Podatki o odmerjanju kažejo, da posamezni odmerki metoklopramida, ki so večji od 10 mg, ne izboljšajo njegove učinkovitosti.

Slabost in bruhanje zaradi drugih vzrokov

Predloženi podatki so omejeni in so bili pridobljeni v različnih okoliščinah, v katerih se lahko pojavita slabost in bruhanje. Čeprav je težko ugotoviti, kakšna je absolutna učinkovitost metoklopramida v teh posameznih okoliščinah, če jih upoštevamo skupaj, podatki kažejo, da ima učinek na slabost in bruhanje z različno etiologijo.

Motnje gibljivosti prebavil

Lee in drugi so pripravili popoln pregled dokazov o učinkovitosti pri diabetični gastroparezi. Ugotovili so, da je metoklopramid, ki so ga primerjali s placebom, pri kratkoročnem zdravljenju izboljšal praznjenje želodca in olajšal simptome diabetične in idiopatske gastropareze, medtem ko pri dolgoročnem zdravljenju niso opazili doslednih koristi. Gastropareza je pogosto kronična bolezen, pri kateri je potrebno dolgoročno zdravljenje, zato z obstoječimi podatki ni mogoče upravičiti uporabe pri tej indikaciji.

Gastroezofagealna refluksna bolezen in dispepsija

Glede na predložene podatke obstaja malo dokazov o učinkovitosti metoklopramida pri zdravljenju gastroezofagealne refluksne bolezni ali dispepsije, obstoječi podatki o učinkovitosti pa niso dosledni.

Poleg tega so v obstoječih študijah obravnavali zelo majhno število bolnikov, ki so zdravljenje prejeli zgolj kratek čas. Prav tako je bilo ugotovljeno, da so za to indikacijo na voljo druge dobro uveljavljene učinkovine, vključno z zaviralci protonske črpalke in antagonisti receptorjev H₂, za katere je bilo jasno dokazano pozitivno razmerje med tveganji in koristmi pri akutnem in kroničnem zdravljenju. Gastroezofagealna refluksna bolezen in dispepsija sta lahko kronični bolezni, zato obstoječi podatki ne zadoščajo za utemeljitev uporabe pri teh indikacijah.

Dodatek pri kirurških in radioloških posegih

Učinkovitost metoklopramida pri tej indikaciji podpira zelo omejeno število podatkov, ki poleg tega niso dosledni. Ocenjene študije kažejo, da metoklopramid skrajša čas prehoda skozi želodec, vendar to ni vplivalo na čas, potreben za dokončanje preiskave. Na podlagi tako omejenih in nedoslednih podatkov ni mogoče podati nedvoumnih zaključkov o učinkovitosti metoklopramida pri tej indikaciji.

Pediatrična populacija

Večino podatkov o učinkovitosti, predloženih med tem postopkom, so že ocenili med prejšnjim pediatričnim postopkom delitve dela v skladu s členom 45 Uredbe (ES) št. 1901/2006, novi podatki pa niso dali pomembnih novih informacij, ki bi vplivale na navedeno oceno.

O učinkovitosti metoklopramida pri zdravljenju slabosti in bruhanja po operaciji pri pediatrični populaciji obstaja dovolj dokazov. Za to indikacijo so v skladu z izidom postopka iz člena 45 Uredbe (ES) št. 1901/2006 primerni samo intravenski pripravki.

V zvezi z zapoznelo CINV se je odbor strinjal s prejšnjo oceno, da so podatki omejeni in kažejo, da je metoklopramid slabši od antagonistov receptorjev 5-HT₃. Vendar pa je upošteval tudi priporočila iz priročnika British National Formulary for children (BNFc), ki je bil potrjen na podlagi novih dokazov, smernic za najboljšo prakso in nasvetov, ki jih je dala mreža kliničnih strokovnjakov. Priročnik BNFc navaja, da je pri bolnikih z majhnim tveganjem za bruhanje pogosto učinkovito predhodno zdravljenje z metoklopramidom, ki se nadaljuje še do 24 ur po kemoterapiji. Pri tej indikaciji se običajno pred kemoterapijo uvede profilaktično zdravljenje z antagonistom receptorjev 5-HT₃, nato pa se za nadaljnjih 24–48 ur predpiše (običajno peroralna) uporaba metoklopramida. Ta terapevtska možnost bi lahko bila še posebno pomembna, ker je daljša uporaba antagonistov receptorjev 5-HT₃ povezana z neželenima učinkoma zaprtjem in glavobolom, ki sta lahko huda in ju bolniki slabo prenašajo. Glede na omejene terapevtske možnosti za pediatrično populacijo v teh okoliščinah bi lahko bilo sprejemljivo, da bi se metoklopramid kljub pomanjkanju trdnih podatkov o učinkovitosti ohranil kot zdravilo druge izbire za zapoznelo CINV. Za to indikacijo pri pediatrični populaciji sta primerni parenteralna in peroralna farmacevtska oblika.

Okvara ledvic in jeter

Končna odpoved ledvic je opredeljena z očistkom kreatinina ≤ 15 ml/min, zato mora biti ta mejna vrednost vključena v vsa priporočila za odmerjanje. Pri tej populaciji je, tudi glede na predložene študije, očistek metoklopramida znatno manjši, zato bi bilo treba odmerek zmanjšati za 75 %. Na drugi strani je za bolnike z zmerno do hudo okvaro (očistek kreatinina 15–60 ml/min) še naprej primerno zmanjšanje za 50 %.

Razpoložljivi dokazi iz majhnih študij z enkratnim odmerkom kažejo, da je očistek metoklopramida pomembno manjši pri bolnikih s cirozo jeter. Kot kaže, ni na voljo nobenih farmakokinetičnih podatkov o večkratnem odmerjanju ali primerjalnih podatkov za različne stopnje okvare jeter. Zaradi odsotnosti teh podatkov ni mogoče izdati posebnih priporočil za nižje stopnje okvare jeter. Za hudo okvaro jeter je ustrezno obstoječe priporočilo o zmanjšanju odmerka za 50 %.

Podatki o varnosti

Metoklopramid že dolgo povezujejo s tveganjem za resne nevrološke neželene učinke, kot so akutni ekstrapiramidni simptomi in trajna tardivna diskinezija. Ocenjeni podatki kažejo, da se tveganje za akutne distonije poveča pri uporabi visokih odmerkov in da je tveganje večje pri otrocih kot pri odraslih. Pri starejših pa pri dolgotrajnem zdravljenju obstaja še posebno veliko tveganje za razvoj tardivne diskinezije, ki je v nekaterih primerih lahko trajna. Počasna intravenska

titracija odmerkov v obliki počasnega bolusa, ki traja najmanj 3 minute, zmanjša tveganje za distonične reakcije.

Pri otrocih so poročali tudi o velikem številu primerov prevelikega odmerjanja. Ugotovljeno je bilo, da je bila večina primerov povezana z uporabo močno koncentriranih tekočih pripravkov za peroralno uporabo, ki so trenutno odobreni v več različnih oblikah (peroralne kapljice, peroralna raztopina, sirup) z zelo različnimi koncentracijami in vrsto pripomočkov za aplikacijo. To dejstvo sproža vprašanja glede ustreznosti in ponovljivosti odmerka, zlasti pri močno koncentriranih pripravkih, in bi lahko vsaj delno pojasnilo razlog za poročila o nenamernem prevelikem odmerjanju pri pediatrični populaciji. Mogoče je, da prihaja do nenamerne napačne uporabe močno koncentriranih tekočih pripravkov za peroralno uporabo, ki povzroči nenamerno zaužitje odmerkov, večjih od predvidenih. Kljub temu bi tekoči pripravki za peroralno uporabo ob sprejetju ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki bi zagotovili natančno odmerjanje in zmanjšali tveganje za preveliko odmerjanje, lahko drugi pomembna in ustrezna možnost zdravljenja za pediatrično populacijo.

Čeprav so pri uporabi metoklopramida poročali o resnih srčno-žilnih neželenih učinkih (ki so bili pretežno povezani z intravensko uporabo), niso bili ugotovljeni nobeni novi pomembni znaki. Odbor je proučil predlog enega od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, da bi intravensko uporabo izrecno omejili na zdravstvene ustanove, v katerih je na voljo oprema za oživljanje, vendar je menil, da večina ustanov, v katerih uporabljajo intravenska zdravila, že zdaj ima tovrstno opremo.

Objavljene epidemiološke študije o varnosti uporabe metoklopramida med nosečnostjo, ki so bile opravljene v različnih državah, dosledno kažejo, da ne obstaja povezava med izpostavljenostjo med nosečnostjo in tveganjem za večje kongenitalne malformacije. Metoklopramid se torej lahko uporablja med nosečnostjo, kadar je to klinično upravičeno. Kljub temu pa so zabeležili nekaj primerov ekstrapiramidnih reakcij pri novorojenčkih, ki so bili pred porodom izpostavljeni metoklopramidu. Tveganja za novorojenčke torej ni mogoče izključiti, zato se je treba izogibati uporabi metoklopramida proti koncu nosečnosti.

Metoklopramid se izloča v materino mleko in čeprav razpoložljivi podatki niso zaskrbljujoči, učinkov na dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zato bi bilo primerno, da se metoklopramid ne bi uporabljal med dojenjem.

Razpoložljivi dokazi v zvezi s polimorfizmi CYP2D6 skupaj s podatki o medsebojnem delovanju z zaviralci CYP2D6 kažejo, da bi lahko bilo kljub dejstvu, da presnova s CYP2D6 ni glavna presnovna pot metoklopramida, zaviranje te presnovne poti zaradi polimorfizmov ali farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili klinično pomembno. Čeprav klinična pomembnost ni dokazana, je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja

Potem ko je CHMP pregledal predložene podatke, je menil, da so za zagotovitev varne in učinkovite uporabe zdravila poleg sprememb informacij o zdravilu, ki vključujejo uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka in omejitev trajanja zdravljenja, potrebni tudi naslednji ukrepi za zmanjšanje tveganja:

- omejitev največje koncentracije/odmerka pri nekaterih pripravkih, da se prepreči nenamerna izpostavljenost bolnikov odmerkom, ki so večji od priporočenega enkratnega odmerka zdravila;
- tekočim pripravkom za peroralno uporabo, namenjenim za uporabo pri otrocih, mora biti priložen ustrezen odmerni pripomoček (npr. graduirana brizga za peroralno dajanje), da se zagotovi natančno odmerjanje zdravila in prepreči nenamerno preveliko odmerjanje.

Splošni zaključek

O učinkovitosti metoklopramida pri različnih terapevtskih indikacijah, odobrenih v Evropski uniji, so na voljo omejeni podatki. Če upoštevamo vse podatke skupaj, pa vseeno kažejo na to, da je zdravilo učinkovito pri obvladovanju slabosti in bruhanja zaradi različnih vzrokov. Za večino indikacij obstajajo klinični podatki o učinkovitosti odmerjanja 10 mg trikrat na dan. Čeprav so trenutno v nekaterih primerih odobreni večji odmerki, obstoječi podatki razen za akutno CINV ne kažejo, da bi bili večji odmerki zagotovo učinkovitejši. Poleg tega podatki kažejo, da se z odmerkom povečuje tudi pojavnost neželenih učinkov. Zato je treba za zmanjšanje tveganja za resne nevrološke neželene učinke, kot so akutni ekstrapiramidni simptomi in trajna tardivna diskinezija, odmerek omejiti na najmanjši učinkoviti odmerek, ki je pri odraslih 10 mg trikrat na dan.

Odrasli

Podatki za terapevtske indikacije, kot so *zpoznela CINV, preprečevanje RINV, preprečevanje slabosti in bruhanja po operaciji in simptomatsko zdravljenje slabosti in bruhanja, vključno s slabostjo in bruhanjem zaradi migrene*, kažejo na učinkovitost majhnih odmerkov (10 mg, trikrat na dan), ki zmanjšajo tveganje za resne nevrološke neželene učinke. Zato je odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi pri teh indikacijah pozitivno.

Za indikacijo *akutna CINV* je sicer na voljo nekaj podatkov, ki kažejo na učinkovitost, vendar je potrebna intravenska uporaba velikih odmerkov metoklopramida, s čimer se poveča tveganje ne samo za nevrološke, ampak tudi za srčno-žilne neželene učinke (vključno z zastojem srca). Zato je odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi metoklopramida pri tej indikaciji negativno, in priporočil, da se indikacija izbriše.

Glede na priporočeno novo odmerjanje parenteralni pripravki s koncentracijo več kot 5 mg/ml, ki so trenutno odobreni v Evropski uniji (predvsem za obvladovanje akutne CINV), ne bodo primerni za dajanje odmerka 10 mg, zato je odbor menil, da je zanje razmerje med tveganji in koristmi negativno in jih je treba ukiniti.

Pri indikacijah *motnje gibljivosti prebavil, vključno z gastroparezo, in gastroezofagealna refluksna bolezen in dispepsija* je odbor upošteval, da gre pravzaprav za kronične bolezni, ki pogosto zahtevajo dolgoročno zdravljenje. Predloženi niso bili nobeni podatki, ki bi dokazovali učinkovitost metoklopramida pri potrebnem trajanju zdravljenja, obstajajo pa dokazi, da se z dolgotrajnim zdravljenjem povečajo zgoraj navedena tveganja. Zato je odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi metoklopramida pri teh indikacijah negativno.

Pri indikaciji *dodatek pri kirurških in radioloških posegih* so na voljo zelo omejeni podatki o učinkovitosti, ki poleg tega niso dosledni. Ocenjene študije kažejo, da metoklopramid skrajša čas prehoda skozi želodec, vendar se to ni izkazalo za klinično pomembno (v smislu časa, potrebnega za dokončanje preiskave). Zaradi odsotnosti dokazov o koristi in ob upoštevanju varnostnega profila metoklopramida je odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi metoklopramida pri tej indikaciji negativno.

Otroci

Obstoječi podatki, ki naj bi dokazovali učinkovitost metoklopramida pri pediatrični populaciji, so za večino indikacij zelo omejeni. Izjema je indikacija *zdravljenje nastale slabosti in bruhanja po operaciji*, za katero so že v prejšnjem postopku delitve dela v skladu s členom 45 Uredbe (ES) št. 1901/2006 priporočili, da se ohrani. CHMP se je strinjal z ugotovitvami iz prejšnje ocene, vendar je prav tako upošteval, da so zlasti za zapoznelo slabost in bruhanje zaradi kemoterapije, ki sta lahko precej izčrpavajoča, na voljo omejene možnosti zdravljenja za pediatrično populacijo.

Metoklopramid je že dolgo vključen v priročnik British National Formulary for children (BNFc), ki je bil potrjen na podlagi novih dokazov, smernic za najboljšo prakso in nasvetov, ki jih je dala mreža

kliničnih strokovnjakov. Zato je odbor menil, da je zaradi dolgoletnih izkušenj z uporabo in klinične potrebe po možnostih zdravljenja pri pediatrični populaciji razmerje med tveganji in koristmi metoklopramida za *preprečevanje zapoznele CINV* pri pediatrični populaciji pozitivno. Za to indikacijo in populacijo je zlasti pomembno, da so na voljo pripravki za peroralno uporabo.

Vendar pa podatki o varnosti kažejo, da se metemoglobinemija pojavlja skoraj izključno pri otrocih in da pri njih obstaja tudi večje tveganje za resne nevrološke neželene učinke. Zato je treba uporabo metoklopramida omejiti na primere, ko druge možnosti zdravljenja niso učinkovite ali pa jih ni mogoče uporabiti. Metoklopramid mora biti torej za *zdravljenje nastale slabosti in bruhanja po operaciji* in za *preprečevanje zapoznele CINV* pri otrocih na voljo kot zdravilo druge izbire.

Tekoči pripravki za peroralno uporabo

Večina primerov nenamernega prevelikega odmerjanja se je zgodila pri otrocih in je bila povezana z uporabo močno koncentriranih tekočih pripravkov za peroralno uporabo. Vzroki bi lahko bili vprašljiva ustreznost in ponovljivost odmerka, nejasne informacije o odmerjanju in morda tudi težave pri odmerjanju in dajanju ustreznega odmerka, zlasti ob uporabi močno koncentriranih pripravkov in nezadostno potrjenih pripomočkov. Zato je odbor menil, da je za zmanjšanje tveganja pomembno, da se omeji največja koncentracija tekočih pripravkov za peroralno uporabo na 1 mg/ml ter zagotovijo jasna navodila v informacijah o zdravilu glede odmerjanja za pediatrične bolnike in da se tem tekočim pripravkom priloži primeren odmerni pripomoček, kot je na primer graduirana brizga za peroralno dajanje.

Svečke

Odbor je upošteval, da so v nekaterih državah članicah trenutno odobrene svečke v odmerku 20 mg. Kot je že bilo navedeno zgoraj, ni dokazov, da bi bili odmerki nad 10 mg učinkovitejši. Na drugi strani pa povečajo tveganje za resne nevrološke neželene učinke. Ob upoštevanju priporočila za odobritev odmerjanja 10 mg trikrat na dan in dejstva, da ta farmacevtska oblika ne omogoča prilagajanja odmerka, je odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi svečk v odmerku 20 mg negativno.

CHMP je odobril obvestilo zdravstvenim delavcem (DHPC – Dear Healthcare Professional Communication), da se jim v najkrajšem možnem času sporoči izid tega pregleda.

Potem ko je odbor CHMP julija 2013 sprejel mnenje, je eden od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, na katere se je nanašal postopek, zahteval ponoven pregled mnenja.

Postopek ponovnega pregleda

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se ni strinjal s priporočilom odbora CHMP za razveljavitev dovoljenj za promet s tekočimi pripravki za peroralno uporabo s koncentracijo, večjo od 1 mg/ml. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da so tekoči pripravki za peroralno uporabo s koncentracijo, večjo od 1 mg/ml, še vedno koristni za odrasle bolnike zaradi odmerjanja (zaradi bolj koncentrirane raztopine je potrebno manjše število kapljic, da se doseže ciljni odmerek) in enostavnejšega dajanja v primerjavi s tabletami. Poleg tega lahko raztopina začne delovati hitreje kot tablete, saj se morajo te najprej raztopiti v prebavilih. Medtem ko je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom menil, da je koncentracija 4 mg/ml primerna za odrasle, se je strinjal, da je prevelika za otroke, in zato predlagal ukrepe za preprečevanje prevelikega odmerjanja pri otrocih, vključno s kontraindikacijo pri tej populaciji bolnikov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil nobenih podatkov, ki bi podprli zgornje trditve.

V okviru mnenja, ki ga je odbor CHMP sprejel julija 2013, je priporočil, naj za vse indikacije pri odraslih enkratno odmerka znaša 10 mg največ trikrat na dan. To odmerjanje velja za vse pripravke za peroralno uporabo in ni odvisno od telesne mase.

Čeprav drži, da so tekoči pripravki za peroralno uporabo primernejši od trdnih farmacevtskih oblik, kadar je potrebno prilagajanje odmerka zaradi okvare ledvic in jeter, pa večje koncentracije (kot je 4 mg/ml) ne nudijo dodatnih prednosti v primerjavi s predlagano koncentracijo 1 mg/ml. S tekočimi pripravki s koncentracijo 1 mg/ml je mogoče preprosto doseči 50-odstotno in 75-odstotno zmanjšanje odmerka, ki je priporočeno pri okvari jeter oziroma ledvic.

V okviru mnenja, ki ga je odbor CHMP sprejel julija 2013, je prav tako priporočil, naj se vsem tekočim pripravkom za peroralno uporabo priloži primeren odmerni pripomoček, kot je na primer graduirana brizga za peroralno dajanje. Ob uporabi primernega odmernega pripomočka v skladu s priporočili ne bo potrebe po štetju kapljic. Uporaba pripomočka, kot je graduirana brizga za peroralno dajanje, je lahko celo priročnejša od štetja kapljic, hkrati pa zagotavlja točno in ponovljivo odmerjanje v vseh okoliščinah, vključno kadar so odmerki manjši zaradi okvare ledvic ali jeter.

Pri utemeljitvi zahteve za ponoven pregled je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom trdil tudi, da je v primeru slabosti kapljice lažje pogoltniti kot tablete. Na voljo ni nobenih podatkov, ki bi omogočali razpravo o tej točki. CHMP je menil, da so pripravki s koncentracijo 1 mg/ml primerni za tiste bolnike, ki imajo raje tekoče pripravke za peroralno uporabo kot trdne farmacevtske oblike.

O začetku delovanja tekočih pripravkov za peroralno uporabo v primerjavi s tabletami so na voljo omejeni podatki. Študija biološke enakovrednosti, v kateri so primerjali tablete metoklopramida s tekočim pripravkom, je pokazala, da se C_{max} in T_{max} pri obeh peroralnih oblikah ne razlikujeta veliko. Odbor je zato menil, da razpoložljivi podatki ne podpirajo domneve, da začnejo tekoči pripravki za peroralno uporabo delovati hitreje kot tablete.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v utemeljitvi navedel, da je koncentracija tekočih pripravkov za peroralno uporabo 4 mg/ml prevelika za otroke in da pri tej populaciji obstaja tveganje za preveliko odmerjanje. Za zmanjšanje tveganja za preveliko odmerjanje pri otrocih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal, da se doda navedba „za odrasle“ pri označevanju tekočih pripravkov za peroralno uporabo s koncentracijo, ki presega 1 mg/ml, in kontraindikacija pri pediatrični populaciji. Odbor je upošteval ta predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, vendar hkrati tudi dejstvo, da so zelo koncentrirani tekoči pripravki za peroralno uporabo povezani s tveganji pri pediatričnih bolnikih, četudi niso posebej odobreni za pediatrično uporabo. Podatki iz obdobja trženja kažejo, da prihaja do nenamerne napačne uporabe teh pripravkov (peroralnih kapljic, peroralne raztopine, sirupa), ki so odobreni v različnih koncentracijah in skupaj z vrsto pripomočkov za aplikacijo, kar lahko povzroči nenamerno zaužitje odmerkov, ki so večji od predvidenih. Ker že prihaja do nenamerne napačne uporabe, je malo verjetno, da bi vključitev kontraindikacije v informacije o zdravilu skupaj z zgoraj navedeno navedbo pri označevanju zadoščala za to, da bi se spremenile navade pri uporabi zdravila.

Na koncu je odbor zaključil, da so tekoči pripravki za peroralno uporabo s koncentracijo 1 mg/ml primerni za uporabo v vseh navedenih okoliščinah in da dostopnost večjih koncentracij prinaša tveganje za preveliko odmerjanje pri pediatrični populaciji, ki ga predlagane spremembe informacij o zdravilu verjetno ne bi odpravile.

Razmerje med tveganji in koristmi

Odbor je posledično zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metoklopramid, še naprej pozitivno, če se upoštevajo priporočene spremembe informacij o zdravilu in ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Razlogi za razveljavitev / spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo metoklopramid;
- odbor je pregledal vse predložene podatke, ki naj bi dokazovali učinkovitost in varnost metoklopramida;
- odbor je menil, da je metoklopramid povezan s tveganjem za resne neželene dogodke, vključno z nevrološkimi neželenimi dogodki, kot so ekstrapiramidni simptomi in trajna tardivna diskinezija. Tveganja se povečajo ob uporabi visokih odmerkov ali dolgotrajnem zdravljenju, poleg tega pa je zlasti tveganje za ekstrapiramidne simptome večje pri otrocih kot pri odraslih;
- odbor je menil, da je tveganje za resne nevrološke neželene dogodke mogoče zmanjšati z uporabo manjših odmerkov metoklopramida in omejitvijo trajanja zdravljenja. Prav tako je menil, da je tveganje za nenamerno preveliko odmerjanje in z njim povezane neželene dogodke pri otrocih mogoče zmanjšati z omejitvijo največje koncentracije tekočih pripravkov za peroralno uporabo;
- odbor je upošteval, da razpoložljivi podatki ne podpirajo klinično pomembne učinkovitosti zdravila pri indikacijah, ki zahtevajo dolgoročno uporabo („motnje gibljivosti prebavil, vključno z gastroparezo“, „gastroezofagealna refluksna bolezen in dispepsija“), in pri indikaciji „dodatek pri kirurških in radioloških posegih“;
- odbor je prav tako upošteval, da podatki v podporo terapevtski indikaciji „preprečevanje akutne slabosti in bruhanja zaradi kemoterapije“ kažejo na učinkovitost zdravila, vendar le pri uporabi visokih odmerkov;
- na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor zaključil, da je pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu in uvedejo ukrepi za zmanjšanje tveganja, razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metoklopramid:
 - o ugodno pri odraslih za indikacijo „preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja zaradi kemoterapije“ (peroralna in rektalna uporaba);
 - o ugodno pri odraslih za indikacijo „preprečevanje slabosti in bruhanja zaradi radioterapije“ (parenteralna, peroralna in rektalna uporaba);
 - o ugodno pri odraslih za indikacijo „preprečevanje slabosti in bruhanja po operaciji“ (samo parenteralna uporaba);
 - o ugodno pri odraslih za indikacijo „simptomatsko zdravljenje slabosti in bruhanja, vključno s slabostjo in bruhanjem zaradi akutne migrene“ (parenteralna uporaba) in „simptomatsko zdravljenje slabosti in bruhanja, vključno s slabostjo in bruhanjem zaradi akutne migrene. Metoklopramid se lahko uporablja v kombinaciji s peroralnimi analgetiki za izboljšanje absorpcije analgetikov pri akutni migreni“ (peroralna uporaba);
 - o ugodno pri otrocih, starih od 1 do 18 let, za indikacijo „zdravilo druge izbire za preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja zaradi kemoterapije“ (parenteralna in peroralna uporaba);
 - o ugodno pri otrocih, starih od 1 do 18 let, za indikacijo „zdravilo druge izbire za zdravljenje nastale slabosti in bruhanja po operaciji“ (samo parenteralna uporaba);
- na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor zaključil tudi, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metoklopramid:
 - o ni ugodno pri otrocih, mlajših od 1 leta, za katero koli indikacijo;

- o ni ugodno za indikacijo „preprečevanje akutne slabosti in bruhanja zaradi kemoterapije“;
- o ni ugodno za indikacijo „motnje gibljivosti prebavil, vključno z gastroparezo“;
- o ni ugodno za indikacijo „gastroezofagealna refluksna bolezen in dispepsija“;
- o ni ugodno za tekoče pripravke za peroralno uporabo s koncentracijo, večjo od 1 mg/ml;
- o ni ugodno za parenteralne pripravke s koncentracijo, večjo od 5 mg/ml;
- o ni ugodno za pripravke za rektalno uporabo v odmerku 20 mg.

Posledično je CHMP v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporočil:

- razveljavitev dovoljenj za promet z zdravili za:
 - tekoče pripravke za peroralno uporabo s koncentracijo, večjo od 1 mg/ml,
 - parenteralne pripravke s koncentracijo, večjo od 5 mg/ml,
 - pripravke za rektalno uporabo v odmerku 20 mg;
- spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom za druga zdravila, ki vsebujejo metoklopramid in so navedena v Prilogi I, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III k mnenju odbora CHMP. Tekočim pripravkom za peroralno uporabo mora biti priložen primeren odmerni pripomoček, kot je na primer graduirana brizga za peroralno dajanje.

Odbor je posledično zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metoklopramid, še naprej pozitivno, če se upoštevajo priporočene spremembe informacij o zdravilu in ukrepi za zmanjšanje tveganja.