

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību atsaukšanas/nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Tikai metoklopramīdu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Pamatinformācija

Metoklopramīds ir aizvietots benzamīds, ko lieto tā prokinētisko un pretvemšanas īpašību dēļ. Tam piemīt parasimpatomimētiska aktivitāte, kā arī tas ir dopamīna receptoru (D2) antagonists ar tiešu ietekmi uz hemoreceptoru ierosinošo apvidu. Tam piemīt arī serotonīna receptoru (5-HT3) antagonista īpašības.

Metoklopramīds Eiropas Savienībā ir reģistrēts kopš 20. gadsimta 60. gadiem, un reģistrācijas apliecības pašlaik ir izsniegtas visās dalībvalstīs, kā arī Norvēģijā un Islandē. Tas ir pieejams dažādu zāļu formu veidā (piemēram, kā tabletes, ilgstošas darbības tabletes, šķīdums iekšķīgai lietošanai, supozitoriji, šķīdums injekcijām). Ir reģistrēti arī kombinēti preparāti, bet šī procedūra bija vērsta uz vienu sastāvdaļu saturošu zāļu novērtēšanu.

Konkrēto zāļu reģistrētās indikācijas ir dažādas, bet tās var iedalīt šādās lielās grupās:

- ķīmijterapijas vai staru terapijas izraisīta slikta dūša un vemšana (CINV vai RINV);
- pēcoperācijas slikta dūša un vemšana (PONV);
- slikta dūša un vemšana saistībā ar migrēnu;
- citas etioloģijas slikta dūša un vemšana;
- kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, to vidū gastroparēze;
- gastroezofageālā atvīļņa slimība (GEAS) un dispepsija;
- papildterapija ķirurģisku un radioloģisku procedūru gadījumā.

Katras konkrētās zāles ir reģistrētas vienai vai vairākām no šīm indikācijām, un dažos gadījumos indikācija ir specifiska pieaugušajiem un/vai bērniem. Pārliedzinošas saistības starp zāļu formām un indikācijām nav.

Metoklopramīds šķērso hematoencefālisko barjeru un ir saistīts ar ekstrapiramidāliem traucējumiem un citām nopietnām neiroloģiskām nevēlamām blakusparādībām, kas ir īpaši nozīmīgas bērniem.

Līdztekus neiroloģiskajam riskam ir arī kardiovaskulāru nevēlamu blakusparādību risks, kas ietver tādas reti sastopamas, bet potenciāli nopietnas reakcijas kā bradikardija, atrioventrikulāra blokāde, sirdsdarbības apstāšanās, kas galvenokārt novērota, lietojot intravenozi ievadāmās zāļu formas.

Pediatrisko darba dalīšanas procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45. pantu¹, lai novērtētu metoklopramīda pētījumos ar bērniem iegūto informāciju, veica 2010. gadā, iesakot dalībvalstīm ieviest šādas izmaiņas zāļu aprakstā:

- kontraindikācijas jaundzimušajiem;
- lietošanai par vienu gadu vecākiem bērniem reģistrētas paliek tikai intravenozi lietojamās zāļu formas un tikai indikācijai „pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas ārstēšana”;

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 Priperan (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*

- specifisku brīdinājumu un piesardzības pasākumu iekļaušana galvenokārt par ekstrapiramidālām nevēlamām blakusparādībām.

Pēc procedūras pabeigšanas saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45. pantu Francijas kompetentās iestādes zāļu reģistrācijas komiteja valsts līmenī veica metoklopramīda ieguvumu un riska attiecības novērtēšanu bērniem un 2011. gada oktobrī nolēma paplašināt kontrindikācijas visām zāļu formām, iekļaujot visus bērnus līdz 18 gadu vecumam. Šā lēmuma pamatā bija nepietiekami pierādījumi par iedarbīgumu bērniem minēto indikāciju gadījumā un par drošuma problēmu saistībā ar neiroloģiskiem simptomiem.

Ņemot vērā neiroloģisko un kardiovaskulāro nevēlamo blakusparādību risku, kā arī ierobežotos pierādījumus par iedarbīgumu visu reģistrēto indikāciju gadījumā, Francijas kompetentā iestāde ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu un lūdza *CHMP* pārskatīt metoklopramīdu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību visām populācijām, īpaši bērniem un gados vecākiem cilvēkiem. Francijas kompetentā iestāde uzskatīja, ka īpaši svarīgi ir saskaņot terapeitiskās indikācijas un informāciju par drošumu visās dalībvalstīs.

Dati par iedarbīgumu

Pieejams ļoti maz augstas kvalitātes datu, kas apliecinātu metoklopramīda iedarbīgumu vairumā Eiropas Savienībā reģistrēto indikāciju gadījumā. Liela daļa pieejamo datu ir iegūti no pētījumiem, kas veidoti, lai pētītu tādus jaunākos līdzekļus kā 5-HT₃ receptoru antagonisti, un tādēļ ne vienmēr ir iespējams izdarīt viennozīmīgu secinājumu par metoklopramīda ietekmi, jo nav veikts salīdzinājums ar placebo. Šajos pētījumos izmantotās metoklopramīda devas, ievadīšanas veidi un terapijas ilgums ne vienmēr ir vienāds, un ir konstatēts tikai viens specifisks devas noteikšanas pētījums (PONV gadījumā).

Kīmiķterapijas izraisīta slikta dūša un vemšana

Placebo kontrolētu pētījumu datu neesamība neļauj novērtēt metoklopramīda absolūto iedarbīgumu šo indikāciju gadījumā. Tādēļ, ņemot vērā novērtētos datus, relatīvais iedarbīgums ir jānovērtē salīdzinājumā ar 5-HT₃ receptoru antagonistiem.

Akūta CINV

Ņemot vērā *Jantuen* metaanalīzes un novērtēto nejaušināto klīnisko pētījumu datus, intravenozi vai iekšķīgi lietots metoklopramīds konsekventi sliktāk nekā 5-HT₃ receptoru antagonisti novērš akūtu CINV ļoti stipri vai mēreni emetogēnas ķīmiķterapijas gadījumā.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, lietojot ļoti stipri emetogēnas ķīmiķterapijas gadījumā, metoklopramīds ir efektīvs, ievadot intravenozi devā 6–10 mg/kg dienā. Lietojot mēreni emetogēnas ķīmiķterapijas gadījumā, efektīva ir 30–60 mg deva.

Jantunen et al. pārskatā aprakstīts, ka mazas metoklopramīda devas (20–80 mg) ir „neatbilstošas” un secināts, ka tas nevar būt piemērots līdzeklis salīdzināšanai ar 5-HT₃ receptoru antagonistiem.

Vēlīna CINV

Dati, kas prezentēti saistībā ar vēlīnas CINV profilaksi iegūti galvenokārt par pacientiem, kuriem izmantota mēreni emetogēna ķīmiķterapija, lietojot metoklopramīdu iekšķīgi pa 10–20 mg trīs vai četras reizes dienā. Šis datu kopums ir viendabīgāks un liecina, ka šo iekšķīgi lietoto metoklopramīda devu iedarbīgums ir līdzīgs 5-HT₃ receptoru antagonistu iedarbīgumam.

Staru terapijas izraisīta slikta dūša un vemšana

Dati par metoklopramīda lietošanu RINV profilaksei ir ierobežoti. Tomēr nav zināmas unikālas RINV mehānisma atšķirības salīdzinājumā ar CINV un tādēļ datus, kas iegūti CINV gadījumā, var ekstrapolēt uz RINV.

Lai gan dažos gadījumos akūtas RINV profilaksei ir apstiprinātas lielas devas (2–10 mg/kg dienā), pētījumi ir veikti, lietojot 10 mg trīs reizes dienā, un šīs devas iedarbīgums nav apšaubāms.

Pēcoperācijas slikta dūša un vemšana

Dati, kas iesniegti, lai apliecinātu metoklopramīda ietekmi pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas gadījumā, liecina, ka tam ir līdzīgs iedarbīgums kā citām šīs indikācijas gadījumā reģistrētām aktīvām vielām. Gandrīz visi dati ir saistīti ar metoklopramīda intravenozu lietošanu, un lielākajā daļā novērtēto pētījumu bija lietota 10 mg deva.

Slikta dūša un vemšana saistībā ar migrēnu

Iesniegtie dati liecina par metoklopramīda iedarbīgumu akūtas migrēnas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas gadījumā, pateicoties tā pretvemšanas īpašībām. Pateicoties prokinētiskajām īpašībām, metoklopramīdam var būt nozīme, arī lietojot iekšķīgi kombinācijā ar pretsāpju līdzekļiem. Dati par devām liecina, ka atsevišķas par 10 mg lielākas metoklopramīda devas nepalielina iedarbīgumu.

Citas etioloģijas slikta dūša un vemšana

Iesniegtie dati ir ierobežoti un iegūti dažādos apstākļos, kuros var rasties slikta dūša un vemšana. Lai gan secinājumu par metoklopramīda iedarbīgumu šajos konkrētajos apstākļos izdarīt ir grūti, kopumā dati liecina par ietekmi uz dažādas etioloģijas sliktu dūšu un vemšanu.

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi

Lee et al. sagatavotais pārskats sniedz pilnīgu pārskatu par iedarbīguma pierādījumiem diabētiskas gastroparēzes gadījumā. Lai gan konstatēts, ka metoklopramīds salīdzinājumā ar placebo uzlabo kuņģa iztukšošanu un mazina diabētiskas un idiopātiskas gastroparēzes simptomus, veicot īslaicīgu ārstēšanu, ilgtermiņā konsekvēnti rezultāti nav novēroti. Gastroparēze nereti ir hroniska slimība, kuras gadījumā nepieciešama ilgstoša ārstēšana, tādēļ nevar uzskatīt, ka esošie dati atbalsta šo zāļu lietošanu šīs indikācijas gadījumā.

Gastroezofageālā atvīļņa slimība un dispepsija

Ņemot vērā iesniegtos datus, ir maz pierādījumu par metoklopramīda iedarbīgumu, ārstējot gastroezofageālā atvīļņa slimību vai dispepsiju, un pieejamie dati attiecībā uz ietekmi nav viendabīgi.

Turklāt pieejamos pētījumos bija iekļauts ļoti neliels skaits pacientu un uzmanība tika pievērsta īslaicīgai ārstēšanai. Tāpat ņēma vērā, ka šīs indikācijas gadījumā ir pieejami citi labi zināmi līdzekļi, to vidū protonu sūkņa inhibitori un H₂ receptoru antagonisti, kuriem akūtas un hroniskas lietošanas gadījumā skaidri ir pierādīta labvēlīga ieguvumu un riska attiecība. Gan gastroezofageālā atvīļņa slimība, gan dispepsija var būt hroniskas slimības un tādēļ esošos datus nevar uzskatīt par pietiekamiem, lai atbalstītu šo zāļu lietošanu šīs indikācijas gadījumā.

Papildterapija ķirurģisku un radioloģisku procedūru gadījumā

Pieejams ļoti mazs datu skaits, kas apliecinātu metoklopramīda iedarbīgumu šīs indikācijas gadījumā, un esošie dati nav viendabīgi. Novērtētie pētījumi liecina, ka metoklopramīds mazina atrašanās laiku kuņģī, bet tas neietekmēja izmeklēšanas veikšanai nepieciešamo laiku. Ņemot vērā ierobežotos un neviendabīgos datus, nav iespējams izdarīt pozitīvu secinājumu par metoklopramīda iedarbīgumu šīs indikācijas gadījumā.

Pediatriskā populācija

Lielākā daļa šīs procedūras laikā iesniegto iedarbīguma datu jau ir novērtēti iepriekšējās saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45. pantu veiktās pediatrikās darba dalīšanas procedūras laikā, un jaunie dati nesniedza nozīmīgus jaunus faktus papildus iepriekš veiktajam novērtējumam.

Ir pietiekami daudz pierādījumu par metoklopramīda iedarbīgumu pēcooperācijas sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanā pediatrikās populācijā. Atbilstoši saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45. pantu veiktās procedūras iznākamam šīs indikācijas gadījumā nozīmīga ir vienīgi intravenozā zāļu forma.

Attiecībā uz vēlinu CINV Komiteja piekrita iepriekš veiktam novērtējumam, ka dati ir ierobežoti un liecina, ka metoklopramīds ir sliktāks par 5-HT₃ receptoru antagonistiem. Taču tā ņēma vērā arī Pediatrikās Britu nacionālā formulāra (BNFc) ieteikumus, kas pamatoti ar pieejamiem pierādījumiem, labas prakses vadlīnijām un klīnisko ekspertu tīkla ieteikumiem. Saskaņā ar BNFc pacientiem ar nelielu vemšanas risku nereti efektīva ir premedikācija ar metoklopramīdu, ko turpina līdz 24 stundām ilgi pēc ķīmijterapijas. Šīs indikācijas gadījumā profilaksi parasti sāk ar 5-HT₃ receptoru antagonistu pirms ķīmijterapijas un pēc tam 24–48 stundas lieto metoklopramīdu (parasti iekšķīgi). Šī terapeitiskā alternatīva var būt īpaši nozīmīga, jo pastāv saistība starp ilgstošu 5-HT₃ receptoru antagonistu lietošanu un tādām blakusparādībām kā aizcietējums un galvassāpes, kas var būt smagas un slikti panesamas. Ņemot vērā ierobežotās terapeitiskās alternatīvas pediatrikai populācijai šajos gadījumos, varētu būt pieņemami vēlinu CINV saglabāt kā otrās izvēles iespēju, neraugoties, ka nav pieejami robusti dati par iedarbīgumu. Šai konkrētai indikācijai pediatrikās populācijā var būt piemērotas gan parenterālas, gan iekšķīgi lietojamas zāļu formas.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pierādīta nieru mazspēja ir definēta kā $\text{CICr} \leq 15 \text{ ml/min}$, tādēļ šī robežvērtība jāiekļauj visos ieteikumos par devām. Šajā populācijā un iesniegtajos pētījumos pierādīts, ka metoklopramīda klīrenss ir nozīmīgi samazināts. Līdz ar to deva būtu jāsamazina par 75 %. Tomēr pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem traucējumiem ($\text{CICr} 15\text{-}60 \text{ ml/min}$) piemērota ir devas samazināšana par 50 %.

Pierādījumi, kas iegūti nelielos vienas devas pētījumos, liecina, ka pacientiem ar aknu cirozi metoklopramīda klīrenss ir būtiski samazināts. Farmakokinētikas dati, lietojot vairākas devas, nav pieejami, tāpat nav pieejami salīdzinošie dati par dažādiem aknu darbības traucējumu līmeņiem. Tā kā šādi dati nav pieejami, nav iespējams sniegt specifiskus ieteikumus par zemākiem aknu darbības traucējumu līmeņiem. Smagu aknu darbības traucējumu gadījumā ir piemērots esošais ieteikums devu samazināt par 50 %.

Drošuma dati

Metoklopramīds ilgstoši ir saistīts ar nopietnu neiroloģisku blakusparādību, piemēram, akūtu ekstrapiramidāļu simptomu un neatgriezeniskas tardīvās diskinēzijas risku. Novērtētie dati liecina, ka akūtas distonijas risks palielinās, lietojot lielas devas, un bērniem ir lielāks nekā pieaugušajiem. Gados vecākiem cilvēkiem ir īpaši liels tardīvās diskinēzijas risks pēc ilgstošas ārstēšanas, kas dažos gadījumos var būt neatgriezenisks. Intravenozo devu lēna ievadīšana lēnas bolus injekcijas veidā vismaz trīs minūšu laikā mazina visu distonisko reakciju risku.

Arī bērniem saņemts diezgan daudz ziņojumu par pārdozēšanas gadījumiem. Lielākā daļā gadījumu ir lietotas augsti koncentrētas iekšķīgi lietojamas šķidrās zāļu formas. Pašlaik ir reģistrētas dažādas zāļu formas (pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums iekšķīgai lietošanai, sīrups) ar ļoti dažādām koncentrācijām un dažādām ievadīšanas ierīcēm. Tas aktualizē jautājumu par devu precizitāti un atkārtotām, jo īpaši lietojot augstas koncentrācijas zāļu formas, un ar to vismaz daļēji var izskaidrot ziņojumus par nejaušu pārdozēšanu pediatrikās populācijā. Iespējams, ka augstas koncentrācijas šķidrās iekšķīgi

lietojamās zāļu formas netīši tiek lietotas nepareizi, kā rezultātā netīši tiek lietotas par paredzētajām lielākas devas. Taču īstenojot riska mazināšanas pasākumus, lai varētu lietot precīzu devu un novērst pārdozēšanas risku, šķidrās iekšķīgi lietojamās zāļu formas ir nozīmīga un piemērota alternatīva pediatriskai populācijai.

Lai gan, lietojot metoklopramīdu, ir ziņots par nopietnām kardiovaskulārām reakcijām (galvenokārt saistībā ar intravenozu ievadīšanu), jauni nozīmīgi signāli nav atklāti. Komiteja izskatīja viena reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu skaidri ierobežot intravenozo ievadīšanu, ļaujot to veikt vienīgi vietās, kur ir pieejams reanimācijai nepieciešamais aprīkojums, bet ņēma vērā, ka lielākajā daļā vietu, kur zāles ievada intravenozi, jau ir šāds aprīkojums.

Publicētie epidemioloģiskie pētījumi, kas dažādās valstīs veikti par metoklopramīda lietošanas drošumu grūtniecības laikā, konsekventi liecināja, ka nepastāv saistība starp iedarbību grūtniecības laikā un nozīmīgu iedzimtu anomāliju risku. Tādēļ, ja klīniski nepieciešams, metoklopramīdu var lietot grūtniecības laikā. Tomēr konstatēti daži ekstrapiramidālu reakciju gadījumi jaundzimušajiem, kas bijuši pakļauti metoklopramīda iedarbībai pirms dzemdībām. Tādēļ risku jaundzimušajiem nevar izslēgt un grūtniecības beigās ir jāizvairās no metoklopramīda lietošanas.

Metoklopramīds izdalās mātes pienā un, lai gan pieejamie dati nerada bažas, nevar izslēgt ietekmi uz zīdaiņiem, ko baro ar mātes pienu. Tādēļ metoklopramīdu nevajadzētu lietot zīdīšanas laikā.

Pieejamie pierādījumi saistībā ar CYP2D6 polimorfismu, vērtējot kopā ar datiem par mijiedarbību ar CYP2D6 inhibitoriem, liecina, ka, lai gan CYP2D6 metabolisms nav galvenais metoklopramīda metabolisma ceļš, šā ceļa inhibīcija polimorfisma vai farmakokinētiskas mijiedarbības dēļ ar citām zālēm var būt klīniski nozīmīga. Lai gan klīniskā nozīme nav skaidra, jānovēro, vai pacientiem nerodas blakusparādības.

Riska mazināšanas pasākumi

Ņemot vērā iesniegtos datus, CHMP uzskata, ka līdztekus izmaiņām zāļu aprakstā, kas ietver minimālās efektīvās devas lietošanu un ārstēšanas ilguma ierobežojumu, lai zāles varētu lietot droši un efektīvi, ir jāveic šādi riska mazināšanas pasākumi:

- atsevišķu zāļu formu maksimālās koncentrācijas/devas ierobežošana, lai nodrošinātu, ka pacienti netīši netiek pakļauti lielākām devām par zāļu ieteicamo reizes devu;
- bērniem paredzētās šķidrās perorālās zāļu formas jāpiegādā kopā ar piemērotu mērierīci (piemēram, graduētu perorālo šļirci), lai nodrošinātu precīzu devas nomērīšanu un izvairītos no nejaušas pārdozēšanas.

Vispārējs secinājums

Pieejami ierobežoti dati par metoklopramīda iedarbīgumu dažādu, Eiropas Savienībā reģistrētu terapeitisko indikāciju gadījumā; taču kopumā tie liecina par zāļu iedarbīgumu dažādas etioloģijas sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanā. Lielākajai daļai indikāciju ir pieejami klīniskie dati, kas vērtē 10 mg trīsreiz dienā devas iedarbīgumu. Lai gan dažos gadījumos pašlaik var būt reģistrētas lielākas devas, izņemot akūtu CINV, pieejamie dati skaidri neliecina, ka lielākas devas palielina iedarbīgumu. Turklāt dati liecina, ka līdz ar devu palielinās arī nevēlamo blakusparādību slogs. Tādēļ, lai mazinātu nopietnu neiroloģisku nevēlamu blakusparādību, piemēram, akūtu ekstrapiramidālu simptomu un neatgriezeniskas tardīvās diskinēzijas risku, jālieto tikai minimālā efektīvā deva, kas pieaugušajiem ir 10 mg trīsreiz dienā.

Pieaugušie

Attiecībā uz tādām terapeitiskām indikācijām kā *vēlīna CINV, RINV novēršana, PONV novēršana un simptomātiska sliktas dūšas un vemšanas ārstēšana, arī migrēnas gadījumā*, dati liecina par

iedarbīgumu, lietojot mazas devas (10 mg trīsreiz dienā), kas mazina nopietnu neiroloģisku blakusparādību risku. Tādēļ Komiteja uzskatīja, ka šo indikāciju gadījumā ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva.

Lai gan attiecībā uz indikāciju *akūta CINV* ir pieejami daži dati, kas liecina par iedarbīgumu, tās gadījumā intravenozi jālieto lielas metoklopramīda devas, kas palielina ne tikai neiroloģisku, bet arī kardiovaskulāru blakusparādību (tostarp sirdsdarbības apstāšanās) risku. Tādēļ Komiteja uzskatīja, ka metoklopramīda ieguvumu un riska attiecība šīs indikācijas gadījumā ir negatīva, un ieteica to dzēst.

Ņemot vērā jaunās ieteiktās devas, Eiropas Savienībā pašlaik reģistrētās parenterālās zāļu formas, kuru koncentrācija pārsniedz 5 mg/ml (galvenokārt akūtas CINV ārstēšanai), nebūs piemērotas 10 mg devas lietošanai, un tādēļ Komiteja uzskatīja, ka to ieguvumu un riska attiecība ir negatīva un tās ir jāatsauc.

Attiecībā uz indikācijām *kuņģa-zarnu trakta motilitātes traucējumi, kas ietver gastroparēzi, gastroezofageālā atviļņa slimība un dispepsija*, Komiteja ņēma vērā, ka tie būtībā ir hroniski traucējumi, kuru gadījumā bieži nepieciešama ilgstoša zāļu lietošana. Dati, kas apliecinātu metoklopramīda iedarbīgumu nepieciešamo ārstēšanas laiku, nav iesniegti, bet ir pierādījumi, ka iepriekš minētais risks palielinās ilgstošas ārstēšanas gadījumā. Tādēļ Komiteja secināja, ka metoklopramīda ieguvumu un riska attiecība šo indikāciju gadījumā ir negatīva.

Attiecībā uz indikāciju *papildterapija ķirurģisku un radioloģisku procedūru gadījumā* pieejams ļoti mazs datu par iedarbīgumu, un esošie dati nav viendabīgi. Novērtētie pētījumi liecina, ka metoklopramīds mazina atrašanās laiku kuņģī, bet tas neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi (uz izmeklējuma veikšanai nepieciešamo laiku). Tā kā nav pierādīts ieguvums un ņemot vērā metoklopramīda drošuma profilu, Komiteja uzskatīja, ka metoklopramīda ieguvumu un riska attiecība šīs indikācijas gadījumā ir negatīva.

Bērni

Pieejams ļoti mazs informācijas, kas apliecinātu metoklopramīda iedarbīgumu pediatrikajā populācijā lielākajā daļā indikāciju. Izņēmums ir *diagnostiskās pēcooperācijas sliktas dūšas un vemšanas ārstēšana*, ko jau ieteikts saglabāt iepriekšējā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45. pantu veiktajā darba dalīšanas procedūrā. Apstiprinot iepriekšējā novērtējuma secinājumus, CHMP arī ņēma vērā faktu, ka īpaši vēlīnas CINV, kas var būt diezgan traucējošs stāvoklis, gadījumā alternatīvās ārstēšanas iespējas pediatrikajā populācijā ir ierobežotas. Metoklopramīds jau ilgstoši ir iekļauts Pediatrikajā Britu Nacionālajā formulārā (BNFc), kas pamatots ar pieejamiem pierādījumiem, labas prakses vadlīnijām un klīnisko ekspertu tīkla ieteikumiem. Tādēļ Komiteja uzskatīja, ka, balstoties uz ilgstošu lietošanas pieredzi un ārstēšanas iespēju klīnisko nepieciešamību pediatrikajā populācijā, metoklopramīda ieguvumu un riska attiecību *vēlīnas CINV profilaksei* pediatrikajā populācijā var uzskatīt par pozitīvu. Uzskata, ka šīs indikācijas un populācijas gadījumā īpaši svarīgi ir, lai būtu pieejamas perorālās zāļu formas.

Tomēr drošuma dati liecina, ka methemoglobinēmija rodas gandrīz tikai bērniem un ka bērniem arī nopietnu neiroloģisku blakusparādību risks ir lielāks. Tādēļ metoklopramīdu drīkst lietot vienīgi gadījumos, kad alternatīvas ārstēšanas iespējas nav bijušas efektīvas vai nav izmantojamas. Tādēļ gan *apstiprinātas pēcooperācijas sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai*, gan *vēlīnas CINV profilaksei* bērniem metoklopramīdu drīkst lietot vienīgi kā otrās izvēles līdzekli.

Šķidrās perorālās zāļu formas

Lielākā daļa nejaušas pārdozēšanas gadījumu bija bērniem saistībā ar augstas koncentrācijas šķidro perorālo zāļu formu lietošanu. Tas var būt saistīts ar devas precizitāti un atkārtotību, neskaidru informāciju par devām un iespējamām grūtībām nomērīt un lietot pareizu devu, īpaši izmantojot augstas koncentrācijas zāļu formas un slikti validētas ierīces. Tādēļ Komiteja uzskatīja, ka nozīmīgs

riska mazināšanas pasākums ir šķidro perorālo zāļu formu maksimālās koncentrācijas ierobežošana līdz 1 mg/ml, lai nodrošinātu, ka zāļu aprakstā ir sniegti skaidri norādījumi par devām bērniem un ka šīs šķidrās perorālās zāļu formas tiek piegādātas kopā ar atbilstošu mērierīci, piemēram, graduētu perorālo šļirci.

Supozitoriji

Komiteja ņēma vērā, ka supozitoriju lietošana 20 mg devā pašlaik ir apstiprināta dažās dalībvalstīs. Kā aprakstīts iepriekš, nav pierādījumu, ka par 10 mg lielāka deva palielina iedarbīgumu. Taču ir palielināts nopietnu neiroloģisku blakusparādību risks. Ņemot vērā, ka ieteiktā deva ir 10 mg trīsreiz dienā un faktu, ka šī zāļu forma neļauj pielāgot devu, Komiteja uzskatīja, ka 20 mg devā lietotu supozitoriju ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

CHMP arī apstiprināja saziņas formu, t. i., nepastarpinātu saziņu ar veselības aprūpes speciālistiem, lai ātri paziņotu par šīs pārskatīšanas procedūras iznākumu.

Pēc *CHMP* atzinuma pieņemšanas 2013. gada jūlijā no viena no procedūrā iesaistītajiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem tika saņemts atkārtotas izvērtēšanas lūgums.

Atkārtotas izvērtēšanas procedūra

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nepiekrīta *CHMP* ieteikumam atsaukt šķidrās perorālās zāļu formas, kuru koncentrācija pārsniedz 1 mg/ml. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka šķidrās perorālās zāļu formas, kuru koncentrācija pārsniedz 1 mg/ml, aizvien ir lietojamas pieaugušiem pacientiem no dozēšanas viedokļa (lietojot augstākas koncentrācijas šķīdumu, paredzētās devas sasniegšanai ir nepieciešams mazāk pilienu) un no lietošanas vienkāršības viedokļa salīdzinājumā ar tabletēm. Lietojot šķīdumu, iedarbība var sākties ātrāk, nekā lietojot tabletes, jo tabletēm vispirms ir jāizšķīst kuņģa-zarnu traktā. Ņemot vērā, ka koncentrācija 4 mg/ml ir piemērota pieaugušajiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks atzina, ka tā ir pārāk augsta bērniem un tādēļ ierosināja pasākumus, lai izvairītos no pārdozēšanas riska bērniem, norādot, ka šī koncentrācija šai pacientu populācijai ir kontrindicēta.

Iepriekš minēto apgalvojumu atbalstam reģistrācijas apliecības īpašnieks datus nebija iesniedzis.

2013. gada jūlija ieteikumā *CHMP* ieteica, ka visu indikāciju gadījumā pieaugušajiem reizes deva ir 10 mg līdz trim reizēm dienā. Šī deva attiecas uz visām perorālām zāļu formām un nav atkarīga no ķermeņa masas.

Lai gan taisnība, ka attiecībā uz devas pielāgošanu nieru un aknu darbības traucējumu gadījumā šķidrās perorālās zāļu formas sniedz ieguvumu salīdzinājumā ar cietām zāļu formām, augstākām koncentrācijām (piemēram, 4 mg/ml) nav papildu ieguvuma salīdzinājumā ar ierosināto 1 mg/ml koncentrāciju. Lietojot 1 mg/ml šķidrās zāļu formas, devu var viegli samazināt gan par 50 %, gan 75 %, kā tas ieteikts attiecīgi aknu un nieru darbības traucējumu gadījumā.

2013. gada jūlija atzinumā *CHMP* ieteica šķidrās perorālās zāļu formas piegādāt kopā ar atbilstošu mērierīci, piemēram, graduētu perorālo šļirci. Lietojot piemērotu mērierīci ieteiktā veidā, pilieni nav jāskaita. Ierīces, piemēram, graduētas perorālās šļirces, izmantošana var būt pat ērtāka nekā pilienu skaitīšana, un tā nodrošina precīzu un atkārtojamu dozēšanu ikvienā situācijā, tostarp samazinot devu nieru vai aknu darbības traucējumu dēļ.

Atkārtotas izvērtēšanas pamatojumā reģistrācijas apliecības īpašnieks arī norādīja, ka sliktas dūšas gadījumā pilienus ir vieglāk norīt nekā tabletes. Nav pieejami klīniskie dati, kas ļautu iztīrīt šo aspektu. *CHMP* uzskatīja, ka zāļu formas ar koncentrāciju 1 mg/ml ir piemērotas pacientiem, kuri var dot priekšroku šķidrai perorālai, nevis cietai zāļu formai.

Pieejams ierobežots daudzums datu par perorālo šķidro zāļu formu iedarbības sākumu salīdzinājumā ar tabletēm. Metoklopramīda tablešu perorālās bioekvivalences pētījums salīdzinājumā ar šķidrumu

liecināja, ka šo divu perorālo zāļu formu C_{max} un T_{max} būtiski neatšķiras. Tādēļ Komiteja uzskatīja, ka pieejamie pierādījumi neatbalsta pieņēmumu, ka šķidrām perorālajām zāļu formām ir ātrāks darbības sākums nekā tabletēm.

Savā pamatojumā reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka perorālo šķīdumu koncentrācija 4 mg/ml bērniem ir pārāk augsta un ka šai populācijai ir pārdozēšanas risks. Lai mazinātu pārdozēšanas risku bērniem, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja perorālo šķīdru zāļu formu, kuru koncentrācija pārsniedz 1 mg/ml, marķējumā norādīt „tikai pieaugušajiem” un iekļaut informāciju, ka lietošana pediatrikajā populācijā ir kontrindicēta. Komiteja ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu, kā arī faktu, ka pat tad, ja šīs zāles nav īpaši reģistrētas lietošanai bērniem, augstas koncentrācijas šķidrās perorālās zāļu formas ir saistītas ar risku šai populācijai.

Pēcreģistrācijas dati liecina par netīši nepareizu šo zāļu formu (perorālo pilienu, perorālā šķīduma, sīrupa), kas reģistrētas dažādās koncentrācijās un ar dažādām ievadīšanas ierīcēm, lietošanu, kā rezultātā netīši var tikt lietotas par paredzētajām lielākas devas. Šādā gadījumā, kad jau notiek netīši nepareiza zāļu lietošana, kontrindikācijas iekļaušana zāļu aprakstā un brīdinājuma norādīšana marķējumā nebūs pietiekama, lai mainītu lietošanas ieradumus.

Komiteja uzskatīja, ka šķidrās perorālās zāļu formas ar koncentrāciju 1 mg/ml ir piemērotas visām minētajām situācijām un ka augstāku koncentrāciju pieejamība rada pārdozēšanas risku bērniem, ko nevar novērst, veicot ierosinātās izmaiņas zāļu aprakstā.

Ieguvumu un riska attiecība

Līdz ar to Komiteja secināja, ka, ņemot vērā ieteiktās izmaiņas zāļu aprakstā un riska mazināšanas pasākumus, metoklopramīdu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva.

Reģistrācijas apliecības atsaukšanas/nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā procedūru, kas veikta atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam metoklopramīdu saturošām zālēm;
- Komiteja ņēma vērā visus datus, kas iesniegti, lai apliecinātu metoklopramīda iedarbīgumu un drošumu;
- Komiteja uzskatīja, ka metoklopramīds ir saistīts ar nopietnu nevēlamu blakusparādību, tostarp tādu neiroloģisku nevēlamu blakusparādību kā ekstrapiramidāli simptomi un neatgriezeniska tardīvā diskinēzija, risku; risks palielinās, lietojot lielas devas vai ilgstošas ārstēšanas gadījumā, un īpaši ekstrapiramidālo simptomu risks bērniem ir lielāks nekā pieaugušajiem;
- Komiteja uzskatīja, ka nopietnu neiroloģisku nevēlamu blakusparādību risku var mazināt, lietojot mazākas metoklopramīda devas un ierobežojot ārstēšanas ilgumu; Komiteja arī uzskatīja, ka netīšas pārdozēšanas un ar to saistīto nevēlamo blakusparādību risku bērniem var samazināt, ierobežojot perorālo šķīdno zāļu formu maksimālo koncentrāciju;
- Komiteja ņēma vērā, ka pieejamie dati neaplicina klīniski nozīmīgu iedarbīgumu tādu indikāciju gadījumā, kad nepieciešama ilgstoša lietošana (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, kas ietver gastroparēzi, gastroezofageālā atvērņa slimība un dispepsija), un indikācijas „papildterapijas ķirurģiskām un radioloģiskām procedūrām” gadījumā;
- Komiteja ņēma vērā, ka dati, kas atbalsta terapeitisko indikāciju „akūtas ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei”, liecina par iedarbīgumu, bet lietojot lielas devas;
- ņemot vērā pieejamos datus, Komiteja secināja, ka, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu aprakstā un īstenoti riska mazināšanas pasākumi, metoklopramīdu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība:
 - ir labvēlīga pieaugušajiem „vēlīnas ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei” (lietojot iekšķīgi un rektāli);
 - ir labvēlīga pieaugušajiem „staru terapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei” (lietojot parenterāli, iekšķīgi un rektāli);
 - ir labvēlīga pieaugušajiem „pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei” (lietojot tikai parenterāli);
 - ir labvēlīga pieaugušajiem „sliktas dūšas un vemšanas simptomātiskai ārstēšanai, arī akūtas migrēnas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas gadījumā” (lietojot parenterāli) un „sliktas dūšas un vemšanas simptomātiskai ārstēšanai, arī akūtas migrēnas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas gadījumā”. Metoklopramīdu var lietot kombinācijā ar perorāliem pretsāpju līdzekļiem, lai uzlabotu pretsāpju līdzekļu uzsākšanos akūtas migrēnas gadījumā (lietojot iekšķīgi);
 - ir labvēlīga 1–18 gadus veciem bērniem „vēlīnas ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei, lietojot kā otrās izvēles zāles” (parenterāli un iekšķīgi);
 - ir labvēlīga 1–18 gadus veciem bērniem „apstiprinātas pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai, lietojot kā otrās izvēles zāles” (tikai parenterāli).
- ņemot vērā pieejamos datus, Komiteja arī secināja, ka metoklopramīdu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība:
 - nav labvēlīga bērniem līdz 1 gada vecumam jebkuras indikācijas gadījumā;
 - nav labvēlīga „akūtas ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei”;
 - nav labvēlīga „kuņģa-zarnu trakta motilitātes traucējumu, tostarp gastroparēzes ārstēšanai”;

- nav labvēlīga „gastroezofageālā atviļņa slimības un dispepsijas ārstēšanai”;
- nav labvēlīga perorālajām šķidrām zāļu formām, kuru koncentrācija pārsniedz 1 mg/ml;
- nav labvēlīga parenterālajām šķidrām zāļu formām, kuru koncentrācija pārsniedz 5 mg/ml;
- nav labvēlīga 20 mg devā lietojamām rektālām zāļu formām.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu *CHMP* iesaka:

- atsaukt šādas reģistrācijas apliecības:
 - perorālajām šķidrām zāļu formām, kuru koncentrācija pārsniedz 1 mg/ml;
 - parenterālajām zāļu formām, kuru koncentrācija pārsniedz 5 mg/ml;
 - rektālajām zāļu formām, kuras lieto 20 mg devā.
- Mainīt reģistrācijas apliecības nosacījumus pārējām I pielikumā minētām metoklopramīdu saturošām zālēm, kuru atbilstošie zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunkti ir izklāstīti *CHMP* atzinuma III pielikumā. Šķidrās perorālās zāļu formas ir jāpiegādā kopā ar piemērotu mērierīci, piemēram, graduētu perorālo šjirci.

Līdz ar to Komiteja secināja, ka, ņemot vērā ieteiktās izmaiņas zāļu aprakstā un riska mazināšanas pasākumus, metoklopramīdu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva.