

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění zrušení / změny podmínek rozhodnutí
o registraci**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících pouze metoklopramid (viz příloha I)

Podkladové informace

Metoklopramid je substituovaný benzamid používaný pro své prokinetické a antiemetické vlastnosti. Má parasymptomimetickou aktivitu a zároveň je antagonistou dopaminových receptorů (D2) s přímým účinkem na spouštěcí zónu chemoreceptoru. Má také antagonistické vlastnosti vůči serotoninovým receptorům (5-HT₃).

Metoklopramid je v Evropské unii schválen od 60. let 20. století a rozhodnutí o registraci má v současné době ve všech členských státech a také v Norsku a na Islandu. Je dostupný v různých lékových formách (např. ve formě tablet, tablet s prodlouženým uvolňováním, perorálního roztoku, čípků nebo injekčního roztoku). Schváleny jsou rovněž kombinované přípravky, avšak tento postup se zaměřoval na posouzení jednosložkových přípravků.

Schválené indikace pro dotčené přípravky jsou různé, ale lze je obecně rozdělit do těchto skupin:

- nevolnost a zvracení vyvolané chemoterapií nebo radioterapií (CINV nebo RINV);
- pooperační nevolnost a zvracení (PONV);
- nevolnost a zvracení související s migrénou;
- nevolnost a zvracení jiného původu;
- poruchy gastrointestinální motility včetně gastroparézy;
- gastroezofageální refluxní choroba (GORD) a dyspepsie;
- adjuvans u chirurgických a radiologických zákroků.

Každý jednotlivý přípravek je schválen u jedné či více těchto indikací a v některých případech je indikace omezena na dospělé a/nebo děti. Neexistuje zřejmá korelace mezi lékovými formami a indikacemi.

Metoklopramid prostupuje přes hematoencefalickou bariéru a je spojen s extrapyramidovými poruchami a dalšími závažnými neurologickými nežádoucími příhodami, které jsou znepokojivé zejména u dětí.

Kromě neurologického rizika existuje také riziko výskytu kardiovaskulárních nežádoucích příhod včetně vzácných, ale potenciálně závažných reakcí, jako například bradykardie, atrioventrikulární blokády a srdeční zástavy, které byly hlášeny hlavně u forem určených k intravenóznímu podání.

Postup sdílení prací pediatrie podle článku 45 nařízení (ES) č. 1901/2006¹ pro posouzení informací z pediatrických studií s metoklopramidem dospěl v roce 2010 k závěru s doporučením, aby členské státy začlenily do informací o přípravku následující změny:

- kontraindikace u novorozenců;

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) / metoklopramide (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/metoklopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf*

- u pediatrických pacientů starších 1 roku jsou nadále schváleny k použití pouze intravenózní lékové formy, a to pouze v indikaci „léčba pooperační nevolnosti a zvracení“;
- zařazení specifických varování a upozornění zejména týkajících se extrapyramidových nežádoucích příhod.

Po dokončení postupu podle článku 45 nařízení (ES) č. 1901/2006 provedla registrační komise příslušného francouzského orgánu národní posouzení poměru přínosů a rizik metoklopramidu u dětí a v říjnu 2011 se rozhodla rozšířit kontraindikace na všechny děti mladší 18 let u všech lékových forem. Rozhodnutí bylo podloženo nedostatkem důkazů o účinnosti u dětí ve zmíněných indikacích a otázkou bezpečnosti z hlediska neurologických příznaků.

Na základě rizika neurologických a kardiovaskulárních nežádoucích příhod i omezených důkazů o účinnosti ve všech schválených indikacích inicioval příslušný francouzský orgán přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) o přezkoumání poměru přínosů a rizik přípravků obsahujících metoklopramid u všech skupin pacientů, zejména u dětí a starších osob. Příslušný francouzský orgán považuje za zvláště důležité dosáhnout toho, aby terapeutické indikace a informace o bezpečnosti byly ve všech členských státech stejné.

Údaje o účinnosti

Na podporu účinnosti metoklopramidu existuje ve většině jeho indikací schválených v Evropské unii jen velmi málo kvalitních údajů. Většina dostupných údajů pochází ze studií, které byly navrženy pro zkoumání novějších léčiv, jako jsou antagonisté receptorů 5-HT₃, a proto nebylo vždy možné vyvodit definitivní závěr o účinku metoklopramidu z důvodu absence porovnání s placebem. Dávky, cesty podání a doba trvání léčby metoklopramidem použité v těchto studiích nebyly vždy shodné a byla zjištěna pouze jedna studie zabývající se specificky určením dávky (u PONV).

Nevolnost a zvracení vyvolané chemoterapií

Posouzení absolutní účinnosti metoklopramidu v těchto indikacích brání absence údajů z placebem kontrolovaných studií. Na základě posuzovaných údajů musí být relativní účinnost jako taková hodnocena v porovnání s antagonisty receptorů 5-HT₃.

Akutní CINV

Na základě údajů z Jantunenovy metaanalýzy i z posuzovaných randomizovaných klinických studií je metoklopramid podávaný intravenózně nebo perorálně v prevenci akutního CINV u vysoce nebo středně emetogenní chemoterapie vždy méně účinný než antagonisté receptorů 5-HT₃.

Na základě předložených údajů se zdá, že metoklopramid podávaný z důvodu vysoce emetogenní chemoterapie je účinný při intravenózním podání v dávkách v rozmezí 6 až 10 mg/kg/den. Při podávání z důvodu středně emetogenní chemoterapie se jako účinné jeví dávky v rozmezí 30 až 60 mg.

Za zmínku stojí, že přehled Januntena a kol. popisuje nízké používané dávky metoklopramidu (20–80 mg) jako „nedostatečné“ a přináší závěr, že se nemusí jednat o vhodný komparátor pro antagonisty receptorů 5-HT₃.

Opožděné CINV

Údaje předložené v souvislosti s prevencí opožděného CINV pocházejí převážně od pacientů podstupujících středně emetogenní chemoterapii, kteří užívali metoklopramid perorálně v dávkách 10–20 mg třikrát nebo čtyřikrát denně. Tento soubor údajů je jednodušší a ukazuje podobnou účinnost těchto dávek metoklopramidu podávaného perorálně jako u antagonistů receptorů 5-HT₃.

Nevolnost a zvracení vyvolané radioterapií

Údaje o užívání metoklopramidu v prevenci RINV jsou omezené. Nicméně neexistují žádné známé jedinečné rozdíly v mechanismu RINV a CINV, a proto je možné extrapolovat údaje z CINV na RINV.

Zatímco v některých případech je schválen k prevenci akutní RINV režim s vysokou dávkou (2–10 mg/kg/den), studie byly provedeny s dávkou 10 mg třikrát denně a účinnost tohoto dávkování nebyla zpochybněna.

Pooperační nevolnost a zvracení

Údaje předložené na podporu účinku metoklopramidu u pooperační nevolnosti a zvracení ukazují, že metoklopramid má podobnou účinnost jako ostatní léčivé látky schválené v této indikaci. Naprostá většina údajů se vztahuje k intravenóznímu podání metoklopramidu a ve většině posuzovaných studií byla použita dávka 10 mg.

Nevolnost a zvracení související s migrénou

Předložené údaje svědčí o účinnosti metoklopramidu u akutní nevolnosti a zvracení vyvolaných migrénou na základě jeho antiemetických vlastností. Navíc z důvodu svých prokinetických vlastností může hrát metoklopramid také roli při perorálním podávání v kombinaci s analgetiky. Údaje o dávkování zřejmě svědčí o tom, že individuální dávky metoklopramidu nad 10 mg nevedou ke zvýšení účinnosti.

Nevolnost a zvracení jiného původu

Předložené údaje jsou omezené a byly získány u různých stavů, při kterých se může objevit nevolnost a zvracení. I když je obtížné dojít k závěru o absolutní účinnosti metoklopramidu u těchto jednotlivých stavů, celkově vzato svědčí údaje o účinku proti nevolnosti a zvracení různé etiologie.

Poruchy gastrointestinální motility

Přehledová práce, kterou zpracovali Lee a kol., přinesla úplný souhrn důkazů o účinnosti u diabetické gastroparézy. Zatímco bylo zjištěno, že při krátkodobé léčbě metoklopramid v porovnání s placebem zlepšuje vyprazdňování žaludku a zmírňuje příznaky u diabetické a idiopatické gastroparézy, při dlouhodobé léčbě nebyl zjištěn obdobný přínos. Gastroparéza je často chronické onemocnění, u kterého je nutná dlouhodobá léčba, a proto stávající údaje nelze použít k podpoření podávání metoklopramidu v této indikaci.

Gastroezofageální refluxní choroba a dyspepsie

Na základě předložených údajů existuje jen málo důkazů o účinnosti metoklopramidu v léčbě gastrointestinální refluxní choroby nebo dyspepsie a existující údaje nejsou z hlediska účinnosti jednotné.

Navíc stávající studie zahrnují jen velmi malý počet pacientů a zaměřují se na krátkou dobu trvání léčby. Rovněž je uvedeno, že pro tuto indikaci jsou k dispozici jiné dobře zavedené léčiva zahrnující inhibitory protonové pumpy a antagonisty receptorů H₂, u nichž byl jasně prokázán příznivý poměr mezi přínosy a riziky při akutním i chronickém použití. Gastrointestinální refluxní choroba i dyspepsie mohou být chronické nemoci, a proto nelze stávající údaje považovat za dostatečné na podporu podávání metoklopramidu v těchto indikacích.

Adjuvans u chirurgických a radiologických zákroků

Na podporu účinnosti metoklopramidu v této indikaci existují jen velmi omezené údaje a stávající údaje nejsou jednotné. Posuzované studie zřejmě ukazují, že metoklopramid zkracuje dobu průchodu žaludkem, což ovšem neovlivnilo dobu potřebnou k provedení vyšetření. Na základě těchto omezených

a nejednotných údajů není možné dojít k pozitivnímu závěru o účinnosti metoklopramidu v této indikaci.

Pediatrická populace

Většina údajů o účinnosti předložených během probíhajícího postupu byla již posuzována během předchozího postupu sdílení prací s pediatrií podle článku 45 nařízení (ES) č. 1901/2006 a nové údaje nepřinesly k předchozímu posouzení žádné nové relevantní body.

Existuje dostatek důkazů o účinnosti metoklopramidu při léčbě pooperační nevolnosti a zvracení u pediatrické populace. V této indikaci mají v souladu s výsledkem postupu podle článku 45 nařízení (ES) č. 1901/2006 význam pouze intravenózní lékové formy.

Z hlediska opožděného CINV výbor souhlasil s předchozím posouzením, že údaje jsou omezené a ukazují, že metoklopramid je méně účinný než antagonisté receptorů 5-HT₃. Nicméně vzal také v úvahu doporučení British National Formulary for children (britské příručky pro předepisování léčiv pro děti – BNFC), která byla validována podle objevujících se důkazů, standardů pro nejlepší praxi a doporučení sítě klinických odborníků. Podle příručky BNFC je u pacientů s nízkým rizikem zvracení často účinné předléčení metoklopramidem, které pokračuje až 24 hodin po chemoterapii. U této indikace se profylaxe obvykle zahajuje podáním antagonistů receptorů 5-HT₃ před chemoterapií a pokračuje se podáváním metoklopramidu (obvykle perorálně), který je předepsán na dalších 24–48 hodin. Tato terapeutická možnost může mít význam zejména z důvodu souvislosti mezi dlouhodobým podáváním antagonistů receptorů 5-HT₃ a nežádoucími účinky jako zácpou nebo bolestí hlavy, které mohou být závažné a špatně tolerované. Vzhledem k omezenému počtu alternativních možností léčby u pediatrické populace u tohoto stavu lze akceptovat, že u opožděného CINV bude ponechána možnost druhé volby i přes nedostatek přesvědčivých údajů o účinnosti. V této konkrétní indikaci u pediatrické populace může být vhodná jak parenterální, tak perorální léková forma.

Porucha ledvin a jater

Prokázané selhání ledvin je definováno jako clearance kreatininu (ClCr) ≤ 15 ml/min, a proto je třeba tuto hraniční hodnotu začlenit do všech doporučení ohledně dávkování. U této populace ukázaly předložené studie významně narušenou clearance metoklopramidu. Proto by bylo nutné snížit dávku o 75 %. Nicméně u pacientů se střední až závažnou poruchou (ClCr 15–60 ml/min) je stále vhodné snížení dávky o 50 %.

Dostupné důkazy z malých studií s jedinou dávkou naznačují, že u pacientů s jaterní cirhózou je clearance metoklopramidu značně snížena. Zdá se, že neexistují farmakokinetické údaje pro opakované dávky ani srovnávací údaje u různých stupňů jaterní poruchy. Vzhledem k absenci takovýchto údajů nelze vydat žádné specifické doporučení pro mírnější stupně jaterní poruchy. U závažné jaterní poruchy je vhodné stávající doporučení snížit dávku o 50 %.

Údaje o bezpečnosti

Metoklopramid je již dlouho spojen s rizikem závažných neurologických nežádoucích reakcí, jako jsou akutní extrapyramidové příznaky a ireverzibilní tardivní dyskineze. Z posuzovaných údajů se zdá, že riziko akutní dystonie je vyšší při užívání vyšších dávek a je vyšší u dětí než u dospělých. Zdá se, že po dlouhodobé léčbě jsou riziku rozvoje tardivní dyskineze, která může být v některých případech ireverzibilní, vystaveni zejména starší pacienti. Riziko všech dystonických reakcí se snižuje pomalým podáváním intravenózních dávek jako pomalého bolusu po dobu nejméně 3 minut.

U dětí byl také hlášen značný počet případů předávkování. Je uvedeno, že většina případů zahrnuje použití perorálních kapalných forem s vysokou koncentrací, které jsou v současné době schváleny u řady různých forem (perorálních kapek, perorálního roztoku, sirupu) s velmi odlišnými koncentracemi a řadou prostředků pro podání. To vyvolává otázku přesnosti a opakovatelnosti dávky, zejména

u forem s vysokou koncentrací, a může to alespoň částečně vysvětlovat hlášené případy náhodného předávkování u pediatrické populace. Je možné, že dochází k nezáměrnému špatnému použití perorálních kapalných forem s vysokou koncentrací, které vede k neúmyslnému podání vyšších než zamýšlených dávek. Pokud se ovšem zavedou opatření pro minimalizaci rizik, která umožní přesné dávkování a zaměří se na riziko předávkování, zůstanou perorální kapalně formy u pediatrické populace důležitou a vhodnou alternativou.

I když byly u metoklopramidu hlášeny závažné kardiovaskulární reakce (zejména v souvislosti s intravenózním podáním), nebyly zjištěny žádné nové významné signály. Výbor zvážil návrh držitele rozhodnutí o registraci výslovně omezit intravenózní podání na pracoviště, kde je k dispozici vybavení pro resuscitaci, ale uvedl, že většina pracovišť, kde se intravenózní léky podávají, již takové vybavení má.

Publikované epidemiologické studie provedené v různých zemích a věnované bezpečnosti podávání metoklopramidu během těhotenství jednotně ukázaly, že neexistuje souvislost mezi expozicí v těhotenství a rizikem významných kongenitálních malformací. Metoklopramid je tedy možné podávat v těhotenství, pokud je to klinicky odůvodněno. Bylo ovšem zjištěno několik případů extrapyramidových reakcí u novorozenců, kteří byli před narozením vystaveni metoklopramidu. Proto nelze riziko pro novorozence vyloučit a metoklopramid by se neměl podávat na konci těhotenství.

Metoklopramid se vylučuje do mateřského mléka, a i když dostupné údaje nevyvolávají žádné obavy, nelze vliv na kojené dítě vyloučit. Proto by bylo vhodné metoklopramid během kojení nepodávat.

Dostupné důkazy týkající se polymorfismu CYP2D6 společně s údaji o interakcích s inhibitory CYP2D6 naznačují, že zatímco metabolismus CYP2D6 není hlavní metabolickou cestou metoklopramidu, inhibice této cesty daná polymorfismem nebo farmakokinetickými interakcemi s jinými léčivy může být potenciálně klinicky významná. I když není klinický význam jasný, měly by být u pacientů monitorovány nežádoucí reakce.

Opatření k minimalizaci rizik

Výbor CHMP je po zvážení předložených údajů toho názoru, že kromě potřebných úprav v informacích o přípravku, které zahrnují podávání minimální účinné dávky a omezení doby trvání léčby, jsou pro bezpečné a účinné podávání léčivého přípravku nezbytná následující opatření pro minimalizaci rizik:

- omezení maximální koncentrace / dávkování u některých forem, aby bylo zajištěno, že pacienti nebudou nechtěně vystaveni vyšším dávkám, než je jediná doporučená dávka přípravku;
- perorální kapalně formy určené k podávání u dětí musejí být dodávány s odpovídajícím odměrným zařízením (např. perorální stříkačkou se stupnicí), aby bylo zajištěno přesné odměření dávky a předešlo se náhodnému předávkování.

Celkový závěr

O účinnosti metoklopramidu v jednotlivých terapeutických indikacích schválených v Evropské unii existují omezené údaje, nicméně všechny společně svědčí o účinnosti přípravku v léčbě nevolnosti a zvracení různého původu. U většiny indikací existují klinické údaje hodnotící účinnost při dávkování 10 mg třikrát denně. I když mohou být v některých případech v současné době schváleny vyšší dávky, s výjimkou akutního CINV stávající údaje jasně neukazují, že by vyšší dávky vedly ke zvýšené účinnosti. Navíc údaje svědčí o tom, že při zvyšující se dávce stoupá zátěž daná nežádoucími reakcemi. Pro minimalizaci rizika závažných neurologických nežádoucích reakcí, jako jsou akutní extrapyramidové příznaky a ireverzibilní tardivní dyskineze, je tudíž třeba dávku omezit na minimální účinnou dávku, za kterou je u dospělých považováno 10 mg třikrát denně.

Dospělí

V terapeutických indikacích, jako je *opožděné CINV*, *prevence RINV*, *prevence PONV* a *symptomatická léčba nevolnosti a zvracení*, včetně *nevolnosti a zvracení navozených migrénou*, svědčí údaje o účinnosti v nízkých dávkách (10 mg třikrát denně), které minimalizují riziko závažných neurologických nežádoucích reakcí. Proto v těchto indikacích považuje výbor poměr přínosů a rizik za příznivý.

V indikaci *akutního CINV* sice existují některé údaje svědčící o účinnosti, ovšem za předpokladu intravenózního podání vysokých dávek metoklopramidu, které s sebou nesou vyšší rizika nejen neurologických, ale také kardiovaskulárních nežádoucích reakcí (včetně srdeční zástavy). Z tohoto důvodu se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik metoklopramidu je v této indikaci nepříznivý, a doporučuje, aby byla indikace vyškrtuta.

Při zvážení nově navrhovaného dávkování nebudou parenterální formy s koncentracemi vyššími než 5 mg/ml, které jsou v současné době v Evropské unii schválené (zejména v léčbě akutního CINV), pro podání dávky 10 mg vhodné, a proto je u nich poměr přínosů a rizik považován za nepříznivý a je třeba je zrušit.

U indikací *poruch gastrointestinální motility včetně gastroparézy a gastroezofageální refluxní choroby a dyspepsie* výbor uvedl, že jde o v podstatě chronické choroby, u nichž je často nutné dlouhodobé podávání. Nebyly předloženy údaje na podporu účinnosti metoklopramidu při požadované době trvání léčby, existují ale důkazy, že výše uvedená rizika jsou při dlouhodobé léčbě vyšší. Proto v těchto indikacích považuje výbor poměr přínosů a rizik metoklopramidu za nepříznivý.

V indikaci *adjuvans u chirurgických a radiologických zákroků* existují jen velmi omezené údaje o účinnosti a stávající údaje nejsou jednotné. Posuzované studie zřejmě ukazují, že metoklopramid zkracuje dobu průchodu žaludkem, což ovšem nemá klinicky významný dopad (na dobu potřebnou k provedení vyšetření). Vzhledem k absenci prokázaného přínosu a po zvážení bezpečnostního profilu metoklopramidu se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik metoklopramidu je u této indikace nepříznivý.

Děti

Na podporu účinnosti metoklopramidu u pediatrické populace existují velmi omezené informace, a to u většiny indikací. Výjimkou je *léčba prokázané pooperační nevolnosti a zvracení*, u níž už bylo v předchozím postupu sdílení prací podle článku 45 nařízení (ES) č. 1901/2006 doporučeno, aby byla zachována. Výbor CHMP souhlasil se závěry předchozího posouzení a přitom také uvedl, že zejména při léčbě opožděného CINV, které může být dosti vysilujícím stavem, existují u pediatrické populace jen omezené alternativní možnosti léčby. Metoklopramid je již dlouho zařazen v příručce British National Formulary for children (BNFc), která byla validována podle objevujících se důkazů, standardů pro nejlepší praxi a doporučení sítě klinických odborníků. Proto se výbor domnívá, že na základě dlouhodobých zkušeností s užíváním a z důvodu klinické potřeby terapeutických možností u pediatrické populace lze poměr přínosů a rizik metoklopramidu v *prevenci opožděného CINV* u pediatrické populace považovat za příznivý. U této indikace a skupiny pacientů je považována za zvláště významné, že jsou k dispozici perorální formy.

Zdá se ovšem, že údaje o bezpečnosti ukazují, že methemoglobinémie se vyskytuje téměř výhradně u dětí a že u dětí také existuje vyšší riziko závažných neurologických nežádoucích reakcí. Proto má být podávání metoklopramidu omezeno na situace, kde alternativní léčba není účinná nebo ji nelze podat. Podávání metoklopramidu tedy má být u dětí omezeno na možnost druhé volby jak v léčbě *potvrzené pooperační nevolnosti a zvracení*, tak v *prevenci opožděného CINV*.

Perorální kapalné formy

Většina případů náhodného předávkování nastala u dětí a týkala se podání perorálních kapalných forem s vysokou koncentrací. To může být způsobeno problémem s přesností a opakovatelností dávky, nejasnými informacemi o dávkování a možnými obtížemi při odměření a podání správné dávky, zejména u forem s vysokou koncentrací a s nedostatečně validovanými pomůckami. Proto se výbor domnívá, že je důležité opatření pro minimalizaci rizik, které omezí maximální koncentraci perorálních kapalných forem na 1 mg/ml a zajistí, aby v informacích o přípravku byly jasné pokyny k dávkování u pediatrických pacientů a aby tyto perorální kapalné formy byly dodávány s odpovídajícím odměrným zařízením, jako je perorální stříkačka se stupnicí.

Čípky

Výbor uvedl, že v některých členských státech je v současné době schválená forma čípků v dávce 20 mg. Jak bylo popsáno výše, neexistují důkazy, že by dávky nad 10 mg vedly k vyšší účinnosti. Riziko závažných neurologických nežádoucích reakcí nicméně stoupá. Po zvážení doporučeného dávkování definovaného jako 10 mg třikrát denně a skutečnosti, že tato léková forma neumožňuje úpravu dávky, se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik čípků s dávkou 20 mg je nepříznivý.

Pro rychlé oznámení výsledku tohoto přezkoumání schválil výbor CHMP přímé informační dopisy zdravotnickým pracovníkům.

Poté, co výbor CHMP dospěl v červenci 2013 ke svému stanovisku, obdržel od držitele rozhodnutí o registraci žádost o přezkoumání tohoto postupu.

Postup přezkoumání

Držitel rozhodnutí o registraci nesouhlasí s doporučením výboru CHMP zrušit registraci perorálních tekutých forem s koncentrací nad 1 mg/ml. Držitel rozhodnutí o registraci se domnívá, že perorální tekuté formy s koncentrací nad 1 mg/ml jsou i nadále užitečné u dospělých pacientů z důvodu dávkování (u roztoku s vyšší koncentrací je nutný nižší počet kapek k dosažení potřebné dávky) a z důvodu snadného podání v porovnání s tabletami. U roztoku také může být rychlejší nástup účinku než u tablet, protože tablety se musejí nejprve rozpustit v zažívacím traktu. I když se držitel rozhodnutí o registraci domnívá, že koncentrace 4 mg/ml je vhodná pro dospělé, uznává, že je příliš vysoká pro děti, a proto navrhuje opatření, která by umožnila zabránit předávkování u dětí, zahrnující kontraindikaci u této populace pacientů.

Držitel rozhodnutí o registraci nepředložil žádné údaje na podporu výše uvedených tvrzení.

Ve svém stanovisku z července 2013 výbor CHMP doporučil jednotlivou dávku 10 mg podávanou maximálně třikrát denně ve všech indikacích u dospělých. Toto dávkování se týká všech perorálních forem a je nezávislé na tělesné hmotnosti.

I když je pravda, že tekuté perorální formy nabízejí výhody oproti pevným lékovým formám z hlediska úpravy dávky při poruchách ledvin a jater, vyšší koncentrace (jako jsou 4 mg/ml) nepřinášejí žádnou další výhodu oproti navrhované koncentraci 1 mg/ml. Doporučeného snížení dávky o 50 % i 75 % lze u poruch jater a ledvin snadno dosáhnout u tekutých forem s koncentrací 1 mg/ml.

Ve svém stanovisku z července 2013 výbor CHMP rovněž doporučil, aby s perorálními tekutými formami bylo dodáváno také vhodné odměrné zařízení, například odměrná perorální stříkačka. Při použití vhodného odměrného zařízení nebude nutné počítat kapky. Použití zařízení, jako je odměrná perorální stříkačka, může být ještě pohodlnější než počítání kapek a zajišťuje přesné a opakovatelné dávkování v každé situaci, včetně případů snížení dávek z důvodu poruch ledvin nebo jater.

Ve svých zdůvodněních pro přezkoumání držitel rozhodnutí o registraci také namítá, že v případě nauzey lze kapky spolknout snadněji než tablety. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by

umožňovaly diskusi k tomuto bodu. Výbor CHMP se domnívá, že formy s koncentrací 1 mg/ml jsou vhodné pro pacienty, kteří mohou dávat přednost perorálním tekutým formám před pevnými lékovými formami.

Existuje jen omezené množství důkazů o nástupu účinku perorálních tekutých forem v porovnání s tabletami. Studie perorální bioekvivalence, která porovnávala metoklopramid v tabletách s tekutou formou, ukázala, že C_{max} a T_{max} se mezi oběma perorálními formami významně neliší. Proto se výbor domníval, že dostupné důkazy nepodporují předpoklad, že tekuté formy mají rychlejší nástup účinku než tablety.

Držitel rozhodnutí o registraci ve svém zdůvodnění uvádí, že u perorálních tekutých forem je koncentrace 4 mg/ml příliš vysoká pro děti a že u této populace hrozí riziko předávkování. S cílem minimalizovat riziko předávkování u dětí navrhl držitel rozhodnutí o registraci přidat na označení perorálních tekutých forem s koncentrací > 1 mg/ml výrok „pro dospělé“ a kontraindikaci pro pediatrickou populaci. Výbor tento návrh držitele rozhodnutí o registraci vzal na vědomí, ale rovněž si všiml faktu, že i když nejsou vysoké koncentrace perorálních tekutých forem specificky schváleny pro pediatrické použití, jsou u této populace spojeny s riziky. Údaje získané po uvedení přípravku na trh naznačují neúmyslné nesprávné užívání těchto forem (perorální kapky, perorální roztok, sirup) schválených ve velkém rozmezí koncentrací a s velkou škálou zařízení pro podávání, což může potenciálně vést k neúmyslnému podání vyšších dávek, než je zamýšleno. V této situaci, kdy k neúmyslnému špatnému užívání již dochází, je nepravděpodobné, že by zařazení kontraindikace do informace o přípravku spolu s uvedením na obalu bylo dostačující ke změně zavedeného podávání.

Závěrem vzal výbor v úvahu, že perorální tekuté formy s koncentrací 1 mg/ml jsou vhodné pro všechny uvedené situace a že dostupnost vyšších koncentrací s sebou nese riziko předávkování u pediatrické populace, které pravděpodobně nevyřeší navrhovaná změna informací o přípravku.

Poměr přínosů a rizik

Výbor proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících metoklopramid je i nadále příznivý za předpokladu změn v informacích o přípravku a doporučených opatření pro minimalizaci rizik.

Zdůvodnění zrušení / změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících metoklopramid;
- výbor zvážil všechny údaje předložené na podporu účinnosti a bezpečnosti metoklopramidu;
- výbor se domníval, že metoklopramid je spojen s rizikem závažných nežádoucích příhod včetně neurologických nežádoucích příhod, jako jsou extrapyramidové příznaky a ireverzibilní tardivní dyskineze. Při podávání vysokých dávek nebo při dlouhodobé léčbě jsou rizika vyšší, a zejména u extrapyramidových příznaků je riziko vyšší u dětí než u dospělých;
- výbor se domníval, že riziko závažných neurologických nežádoucích příhod lze minimalizovat podáváním nižších dávek metoklopramidu a omezením doby trvání léčby. Výbor se také domnívá, že riziko neúmyslného předávkování a souvisejících nežádoucích příhod u dětí lze snížit omezením maximální koncentrace perorálních kapalných forem;
- výbor uvedl, že dostupné údaje nepodporují klinicky významnou účinnost u indikací, které vyžadují dlouhodobé užívání („poruch gastrointestinální motility včetně gastroparézy“, „gastroezofageální refluxní choroby a dyspepsie“), a u indikace „adjuvans u chirurgických a radiologických zákroků“;
- výbor rovněž uvedl, že údaje na podporu terapeutické indikace „prevence akutní nevolnosti a zvracení navozené chemoterapií“ svědčí o účinnosti, ale za předpokladu podávání vysokých dávek;
- z pohledu dostupných údajů dospěl výbor k závěru, že za předpokladu potřebných úprav v informacích o přípravku a zavedení opatření pro minimalizaci rizik je poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících metoklopramid:
 - o příznivý u dospělých v „prevenci opožděné nevolnosti a zvracení navozených chemoterapií“ (perorální a rektální cesta podání);
 - o příznivý u dospělých v „prevenci nevolnosti a zvracení navozených radioterapií“ (parenterální, perorální a rektální cesta podání);
 - o příznivý u dospělých v „prevenci pooperační nevolnosti a zvracení“ (pouze parenterální cesta podání);
 - o příznivý u dospělých v „symptomatické léčbě nevolnosti a zvracení, včetně akutní nevolnosti a zvracení navozených migrénou“ (parenterální cesta podání) a „symptomatické léčbě nevolnosti a zvracení včetně akutní nevolnosti a zvracení navozených migrénou“. Metoklopramid lze podávat v kombinaci s perorálními analgetiky pro zlepšení absorpce analgetik u akutní migrény (perorální cesta podání);
 - o příznivý u dětí ve věku 1 až 18 let v „prevenci opožděné nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií jako terapeutická možnost druhé volby“ (parenterální a perorální cesta podání);
 - o příznivý u dětí ve věku 1 až 18 let v „léčbě potvrzené pooperační nevolnosti a zvracení jako terapeutická možnost druhé volby“ (pouze parenterální cesta podání).
- s ohledem na dostupné údaje dospěl výbor také k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících metoklopramid:
 - o není příznivý u dětí do 1 roku věku v žádné indikaci;
 - o není příznivý v „prevenci akutní nevolnosti a zvracení navozených chemoterapií“;
 - o není příznivý u „poruch gastrointestinální motility, včetně gastroparézy“;
 - o není příznivý u „gastroezofageální refluxní choroby a dyspepsie“;

- o není příznivý u perorálních kapalných forem s koncentrací převyšující 1 mg/ml;
- o není příznivý u parenterálních forem s koncentrací převyšující 5 mg/ml;
- o není příznivý ve formách podávaných per rectum v dávce 20 mg;

proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES výbor CHMP doporučuje:

- zrušení registrace pro:
 - perorální kapalné formy s koncentrací převyšující 1 mg/ml;
 - parenterální formy s koncentrací převyšující 5 mg/ml;
 - formy podávané per rectum v dávce 20 mg;
- změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro zbývající léčivé přípravky obsahující metoklopramid uvedené v příloze I, přičemž příslušné části souhrnu údajů o přípravku a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III ke stanovisku výboru CHMP. S perorálními kapalnými lékovými formami je třeba dodávat vhodné odměrné zařízení, jako například odměrnou perorální stříkačku.

Výbor dospěl nakonec k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících metoklopramid je i nadále příznivý za předpokladu změn v informacích o přípravku a doporučených opatření pro minimalizaci rizik.