

Παράρτημα Ι Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την ανάκληση / τροποποίηση των
όρων των αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αποκλειστικά μετοκλοπραμίδη (βλ. Παράρτημα Ι)

Ιστορικό

Η μετοκλοπραμίδη είναι ένα υποκατεστημένο βενζαμίδιο που χρησιμοποιείται για τις προκινητικές και αντιεμετικές του ιδιότητες. Διαθέτει παρασυμπαθητικομιμητική δράση και, ως ανταγωνιστής των υποδοχέων της ντοπαμίνης (D2), δρα απευθείας στη ζώνη ενεργοποίησης των χημειούποδοχέων. Λειτουργεί επίσης ως ανταγωνιστής των υποδοχέων της σεροτονίνης (5-HT₃).

Η μετοκλοπραμίδη έλαβε για πρώτη φορά άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση τη δεκαετία του 1960 και επί του παρόντος διαθέτει άδεια κυκλοφορίας σε όλα τα κράτη μέλη, καθώς επίσης και στη Νορβηγία και στην Ισλανδία. Διατίθεται σε διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές (π.χ. δισκίο, δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης, πόσιμο διάλυμα, υπόθετο, ενέσιμο διάλυμα). Έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας και ορισμένα συνδυασμένα προϊόντα, όμως η παρούσα διαδικασία επικεντρώνεται στην αξιολόγηση των προϊόντων ενός συστατικού.

Οι εγκεκριμένες ενδείξεις των υπό εξέταση προϊόντων διαφέρουν, όμως μπορούν να ταξινομηθούν στις ακόλουθες γενικές κατηγορίες:

- Ναυτία και έμεση επαγόμενη από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία
- Μετεγχειρητική ναυτία και έμεση
- Ναυτία και έμεση συνδεδεμένη με την ημικρανία
- Ναυτία και έμεση άλλης αιτιολογίας
- Διαταραχές γαστρεντερικής κινητικότητας, συμπεριλαμβανομένης της γαστροπάρεσης
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) και δυσπεψία
- Ενισχυτικό σε χειρουργικές και ακτινολογικές επεμβάσεις

Κάθε μεμονωμένο προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας για μία ή περισσότερες από τις ως άνω ενδείξεις και, σε ορισμένες περιπτώσεις, η ένδειξη περιορίζεται αποκλειστικά σε ενήλικες ή/και παιδιά. Δεν υπάρχει σαφής συσχετισμός μεταξύ σκευασμάτων και ενδείξεων.

Η μετοκλοπραμίδη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συνδέεται με εξωπυραμιδικές διαταραχές και άλλα σοβαρά νευρολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία είναι εξαιρετικά ανησυχητικά στην περίπτωση των παιδιών.

Εκτός του νευρολογικού κινδύνου, υφίσταται επίσης κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων όπου περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, σπάνιες αλλά δυνητικά σοβαρές αντιδράσεις όπως βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καρδιακή ανακοπή, οι οποίες έχουν αναφερθεί κυρίως με τα ενδοφλέβια σκευάσματα.

Μια διαδικασία συνεργασίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό, δυνάμει του άρθρου 45 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006¹ για την αξιολόγηση πληροφοριών από παιδιατρικές μελέτες σχετικά με τη

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). Διατίθεται στον δικτυακό τόπο http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf

μετοκλοπραμίδη, ολοκληρώθηκε το 2010 με την έκδοση σύστασης προς τα κράτη μέλη να εισαγάγουν τις ακόλουθες τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος:

- Αντένδειξη για χρήση σε νεογνά
- Σε ό,τι αφορά τη χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω του 1 έτους διατηρείται μόνο η άδεια κυκλοφορίας για τα ενδοφλέβια σκευάσματα, και μόνο για την ένδειξη «θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και έμεσης»
- Συμπερίληψη ειδικών προειδοποιήσεων και προφυλάξεων, ιδίως αναφορικά με τα εξωπυραμιδικά ανεπιθύμητα συμβάντα.

Μετά την περάτωση της διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 45 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006, η επιτροπή ελέγχου αδειών κυκλοφορίας της αρμόδιας αρχής της Γαλλίας διενήργησε αξιολόγηση σε εθνικό επίπεδο της σχέσης οφέλους-κινδύνου της μετοκλοπραμίδης στα παιδιά και, τον Οκτώβριο του 2011, εισηγήθηκε την επέκταση της αντένδειξης σε όλα τα παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για όλα τα σκευάσματα. Η απόφαση αυτή βασίστηκε στις ανεπαρκείς αποδείξεις αποτελεσματικότητας για τις υπό εξέταση ενδείξεις στα παιδιά, καθώς και στο ζήτημα ασφάλειας που αφορούσε νευρολογικά συμπτώματα.

Βάσει του κινδύνου εμφάνισης νευρολογικών και καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων, καθώς και των περιορισμένων αποδείξεων αποτελεσματικότητας για όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις, η αρμόδια αρχή της Γαλλίας κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και ζήτησε από τη CHMP να επανεξετάσει τη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μετοκλοπραμίδη για όλους τους πληθυσμούς, ιδίως για τα παιδιά και τους ηλικιωμένους. Η αρμόδια αρχή της Γαλλίας έκρινε ότι είναι εξαιρετικά σημαντικό οι θεραπευτικές ενδείξεις και οι πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια να παρουσιάζουν συνοχή σε όλα τα κράτη μέλη.

Δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα υψηλής ποιότητας που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της μετοκλοπραμίδης για την πλειονότητα των ενδείξεων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Πολλά από τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από δοκιμές που έχουν σχεδιαστεί για τη διερεύνηση νέων παραγόντων, όπως των ανταγωνιστών των υποδοχέων 5-HT₃. Συνεπώς, λόγω της απουσίας σύγκρισης με εικονικό φάρμακο, δεν επιτρέπουν πάντα την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με τη δράση της μετοκλοπραμίδης. Η δοσολογία, η οδός χορήγησης και η διάρκεια θεραπείας για τη μετοκλοπραμίδη δεν παρουσιάζουν πάντα συνοχή στις εν λόγω μελέτες, εντοπίστηκε δε μία μόνο ειδική μελέτη προσδιορισμού δόσης (για τη ΓΟΠ).

Ναυτία και έμεση επαγόμενη από χημειοθεραπεία

Η έλλειψη δεδομένων από δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν επιτρέπει την αξιολόγηση της απόλυτης αποτελεσματικότητας της μετοκλοπραμίδης για τις συγκεκριμένες ενδείξεις. Έτσι, βάσει των αξιολογηθέντων δεδομένων, η σχετική αποτελεσματικότητα πρέπει να αξιολογηθεί συγκριτικά με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-HT₃.

Οξεία ναυτία και έμεση επαγόμενη από χημειοθεραπεία

Βάσει των δεδομένων που προέρχονται τόσο από τη μετα-ανάλυση Jantunen όσο και από τις τυχαioποιημένες κλινικές μελέτες που εξετάστηκαν, η ενδοφλέβια ή η πόσιμη μετοκλοπραμίδη είναι πάντα κατώτερη από τους ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-HT₃ στην πρόληψη της οξείας ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από χημειοθεραπεία για έντονα ή μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία.

Βάσει των υποβληθέντων δεδομένων, σχετικά με τη χορήγηση για έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία, η μετοκλοπραμίδη φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική όταν χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις που

κυμαίνονται μεταξύ 6 και 10 mg/kg/ημερησίως. Όταν χορηγείται για μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία, οι αποτελεσματικές δόσεις φαίνεται ότι κυμαίνονται μεταξύ 30 και 60mg.

Επισημαίνεται ότι στην επισκόπηση των Jantunen *et al.* οι χαμηλές δόσεις μετοκλοπραμίδης (20-80mg) που χρησιμοποιήθηκαν περιγράφονται ως «ανεπαρκείς» και συμπεραίνεται ότι η μετοκλοπραμίδη δεν αποτελεί ενδεχομένως κατάλληλο φάρμακο σύγκρισης των ανταγωνιστών των υποδοχέων 5-HT₃.

Όψιμη ναυτία και έμεση επαγόμενη από χημειοθεραπεία

Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν σε σχέση με την πρόληψη της όψιμης ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από χημειοθεραπεία αφορούν κυρίως ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία και οι οποίοι έλαβαν δόσεις πόσιμης μετοκλοπραμίδης 10-20 mg τρεις ή τέσσερις φορές ημερησίως. Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζουν μεγαλύτερη συνεκτικότητα και υποδεικνύουν παρόμοια αποτελεσματικότητα για τις συγκεκριμένες δόσεις πόσιμης μετοκλοπραμίδης με αυτήν των ανταγωνιστών των υποδοχέων 5-HT₃.

Ναυτία και έμεση επαγόμενη από ακτινοθεραπεία

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μετοκλοπραμίδης για την πρόληψη της ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από ακτινοθεραπεία είναι περιορισμένα. Ωστόσο, επειδή δεν έχουν διαπιστωθεί ιδιαίτερες διαφορές στον μηχανισμό της ναυτίας και έμεσης από ακτινοθεραπεία έναντι της χημειοθεραπείας, κρίνεται αποδεκτή η χρήση των ίδιων δεδομένων.

Ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις για την πρόληψη της οξείας ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από ακτινοθεραπεία έχει εγκριθεί σχήμα υψηλής δοσολογίας (2-10mg/kg/ημερησίως), οι μελέτες που έχουν διενεργηθεί με χορήγηση 10 mg τρεις φορές ημερησίως δεν θέτουν υπό αμφισβήτηση την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης δοσολογίας.

Μετεγχειρητική ναυτία και έμεση

Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν προς τεκμηρίωση της δράσης της μετοκλοπραμίδης στη μετεγχειρητική ναυτία και έμεση υποδεικνύουν ότι παρουσιάζει παρόμοια αποτελεσματικότητα με άλλες δραστικές ουσίες που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Το σύνολο σχεδόν των δεδομένων αφορά την ενδοφλεβίως χορηγούμενη μετοκλοπραμίδη και στην πλειονότητα των μελετών που αξιολογήθηκαν χορηγήθηκε δόση των 10mg.

Ναυτία και έμεση συνδεδεμένη με την ημικρανία

Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της μετοκλοπραμίδης στη ναυτία και έμεση επαγόμενη από οξεία ημικρανία, λόγω των αντιεμετικών της ιδιοτήτων. Επιπροσθέτως, λόγω των προκινητικών της ιδιοτήτων, η μετοκλοπραμίδη ενδέχεται να έχει και ευεργητική δράση όταν χορηγείται από το στόμα σε συνδυασμό με αναλγητικά. Τα δεδομένα σχετικά με τη δοσολογία φαίνεται να υποδεικνύουν ότι μεμονωμένες δόσεις μετοκλοπραμίδης υψηλότερες από 10mg δεν συνεπάγονται αυξημένη αποτελεσματικότητα.

Ναυτία και έμεση άλλης αιτιολογίας

Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν είναι περιορισμένα και αφορούν τη ναυτία και έμεση ποικίλης αιτιολογίας. Παρόλο που είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την απόλυτη αποτελεσματικότητα της μετοκλοπραμίδης για τις επιμέρους αιτιολογίες, στο σύνολό τους τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι επιδρά στη ναυτία και έμεση ποικίλης αιτιολογίας.

Διαταραχές γαστρεντερικής κινητικότητας

Η επισκόπηση των Lee *et al.* παρέχει ολοκληρωμένη εικόνα των αποδείξεων σχετικά με την αποτελεσματικότητα στη διαβητική γαστροπάρεση. Παρόλο που καταδείχθηκε ότι η βραχυχρόνια θεραπεία με μετοκλοπραμίδη βελτιώνει τη γαστρική κένωση και ανακουφίζει από τα συμπτώματα της

διαβητικής και ιδιοπαθούς γαστροπάρεσης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκε μακροπρόθεσμα σταθερό όφελος. Συχνά, η γαστροπάρεση είναι χρόνια διαταραχή για την οποία απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία και, άρα, τα υφιστάμενα δεδομένα δεν θεωρείται ότι τεκμηριώνουν τη χρήση της ουσίας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) και δυσπεψία

Βάσει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν, υπάρχουν λίγες αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα της μετοκλοπραμίδης στη θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ή της δυσπεψίας, τα δε υφιστάμενα δεδομένα σε ό,τι αφορά τη δράση της δεν παρουσιάζουν συνοχή.

Επιπλέον, οι υφιστάμενες μελέτες αφορούσαν πολύ μικρό αριθμό ασθενών και επικεντρώνονταν στη βραχυχρόνια θεραπεία. Επισημαίνεται επίσης ότι διατίθενται και άλλοι, ήδη καθιερωμένοι παράγοντες για τη συγκεκριμένη ένδειξη, συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών της αντλίας πρωτονίων και των ανταγωνιστών των υποδοχέων H₂, για τους οποίους έχει καταδειχθεί σαφώς θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για χρήση σε οξείες και χρόνιες περιπτώσεις. Τόσο η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση όσο και η δυσπεψία μπορεί να είναι χρόνιες ασθένειες και, κατά συνέπεια, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν θεωρούνται επαρκή για την τεκμηρίωση της χρήσης της ουσίας για τις συγκεκριμένες ενδείξεις.

Ενισχυτικό σε χειρουργικές και ακτινολογικές επεμβάσεις

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα προς στήριξη της αποτελεσματικότητας της μετοκλοπραμίδης για τη συγκεκριμένη ένδειξη και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν παρουσιάζουν συνοχή. Οι μελέτες που αξιολογήθηκαν φαίνεται να υποδεικνύουν ότι η μετοκλοπραμίδα μειώνει τον χρόνο γαστρικής διέλευσης, όμως το γεγονός αυτό δεν επηρέασε τον χρόνο που απαιτήθηκε για την ολοκλήρωση της εξέτασης. Συνεπώς, βάσει των περιορισμένων και ανομοιογενών δεδομένων, δεν είναι εφικτή η εξαγωγή θετικών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μετοκλοπραμίδης για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η πλειονότητα των δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας είχαν ήδη αξιολογηθεί κατά τη διάρκεια παλαιότερης διαδικασίας συνεργασίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό δυνάμει του άρθρου 45 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006. Τα νέα δεδομένα δεν πρόσθεσαν νέα στοιχεία στην παλαιότερη αξιολόγηση.

Υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μετοκλοπραμίδης στη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και έμεσης στον παιδιατρικό πληθυσμό. Σύμφωνα με το πόρισμα της διαδικασίας του άρθρου 45 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006, για τη συγκεκριμένη ένδειξη εξετάζεται μόνο το ενδοφλέβιο σκεύασμα.

Σε ό,τι αφορά την όψιμη ναυτία και έμεση επαγόμενη από χημειοθεραπεία, η επιτροπή συμφώνησε με την παλαιότερη αξιολόγηση, ότι δηλαδή τα δεδομένα είναι περιορισμένα και δείχνουν ότι η μετοκλοπραμίδα είναι κατώτερη έναντι των ανταγωνιστών των υποδοχέων 5-HT₃. Ωστόσο, έλαβε επίσης υπόψη τις συστάσεις του Βρετανικού Εθνικού Δελτίου για Παιδιά, το οποίο έχει εγκριθεί από δίκτυο κλινικών εμπειρογνομόνων βάσει σύγχρονων αποδείξεων, οδηγιών βέλτιστης πρακτικής και συμβουλών. Σύμφωνα με το εν λόγω δελτίο, για ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο έμεσης, η προθεραπεία με μετοκλοπραμίδα που συνεχίζεται έως και 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία είναι συνήθως αποτελεσματική. Για τη συγκεκριμένη ένδειξη, η προφύλαξη ξεκινά συνήθως με τη χορήγηση ανταγωνιστή των υποδοχέων 5-HT₃-πριν από τη χημειοθεραπεία και συνεχίζεται με μετοκλοπραμίδα (συνήθως από το στόμα) για άλλες 24-48 ώρες. Αυτή η εναλλακτική θεραπεία μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία λόγω του συσχετισμού μεταξύ της παρατεταμένης χρήσης των ανταγωνιστών των υποδοχέων 5-HT₃ και των ανεπιθύμητων ενεργειών της δυσκοιλιότητας και της κεφαλαλγίας που ενδέχεται να είναι σοβαρές και δύσκολα ανεκτές. Εν προκειμένω, δεδομένων των περιορισμένων εναλλακτικών θεραπειών

για τον παιδιατρικό πληθυσμό, θα ήταν ίσως αποδεκτό να διατηρηθεί η χρήση της μετοκλοπραμίδης για την ένδειξη «όψιμη ναυτία και έμεση επαγόμενη από χημειοθεραπεία» ως δευτερεύουσας εναλλακτικής παρά την έλλειψη πειστικών δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα. Για τη συγκεκριμένη ένδειξη στον παιδιατρικό πληθυσμό, θεωρείται κατάλληλη τόσο η παρεντερική όσο και η πόσιμη φαρμακοτεχνική μορφή.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η εγκατεστημένη νεφρική ανεπάρκεια ορίζεται ως $ClCr \leq 15$ ml/min και, άρα, αυτή η οριακή τιμή πρέπει να περιλαμβάνεται σε οιαδήποτε σύσταση δοσολογίας. Στον συγκεκριμένο πληθυσμό, και βάσει των μελετών που υποβλήθηκαν, η κάθαρση της μετοκλοπραμίδης αποδείχθηκε ότι είναι σημαντικά μειωμένη. Δεδομένων των ανωτέρω, απαιτείται μείωση της δόσης κατά 75%. Ωστόσο, για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή δυσλειτουργία ($ClCr$ 15-60 ml/min), θεωρείται επαρκής η μείωση κατά 50%.

Τα διαθέσιμα δεδομένα από μικρές μελέτες εφάπαξ δόσης υποδεικνύουν ότι η κάθαρση της μετοκλοπραμίδης είναι σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση. Φαίνεται ότι δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα σχετικά με πολλαπλές δόσεις, ούτε συγκριτικά δεδομένα για τα διαφορετικά επίπεδα ηπατικής δυσλειτουργίας. Ελλείπει ανάλογων δεδομένων, δεν μπορεί να διατυπωθεί ειδική σύσταση για ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα ηπατικής δυσλειτουργίας. Για τη σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, κρίνεται επαρκής η ισχύουσα σύσταση για μείωση της δοσολογίας κατά 50%.

Δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια

Η μετοκλοπραμίδα έχει εδώ και καιρό συσχετιστεί με κίνδυνο σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως οξέων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και μη αναστρέψιμης όψιμης δυσκινησίας. Βάσει των δεδομένων που αξιολογήθηκαν, φαίνεται ότι ο κίνδυνος των οξέων μορφών δυστονίας αυξάνεται με τη χρήση υψηλών δόσεων, είναι δε πιο αυξημένος στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Οι ηλικιωμένοι φαίνεται ότι διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο εμφάνισης όψιμης δυσκινησίας μετά από μακροπρόθεσμη θεραπεία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να είναι μη αναστρέψιμη. Η αργή χορήγηση ενδοφλέβιων δόσεων bolus ελάχιστης διάρκειας 3 λεπτών μειώνει τον κίνδυνο όλων των δυστονικών αντιδράσεων.

Με τη χρήση σε παιδιά έχει επίσης αναφερθεί σημαντικός αριθμός περιστατικών υπερδοσολογίας. Επισημαίνεται ότι στην πλειονότητα των περιστατικών αναφέρθηκε η χρήση υγρών πόσιμων σκευασμάτων υψηλής συγκέντρωσης, τα οποία είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα με τη μορφή διαφόρων σκευασμάτων (πόσιμων σταγόνων, πόσιμου διαλύματος, σιροπιού) με πολύ διαφορετικές συγκεντρώσεις και ποικίλες διατάξεις χορήγησης. Προκύπτει συνεπώς ζήτημα ακρίβειας και επαναληψιμότητας της δοσολογίας, ιδίως για τα σκευάσματα υψηλής συγκέντρωσης, κάτι το οποίο εξηγεί ενδεχομένως, εν μέρει τουλάχιστον, τον λόγο για τον οποίο αναφέρθηκαν τυχαία περιστατικά υπερδοσολογίας στον παιδιατρικό πληθυσμό. Είναι πιθανόν να γίνεται ακούσια εσφαλμένη χρήση των υγρών πόσιμων σκευασμάτων υψηλής συγκέντρωσης, η οποία συνεπάγεται την εκ παραδρομής χορήγηση δόσεων υψηλότερων από τις προβλεπόμενες. Εάν όμως εφαρμοστούν μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου με τα οποία θα καθίσταται εφικτή η ακριβής δοσολογία και θα αντιμετωπίζεται ο κίνδυνος υπερδοσολογίας, τα υγρά πόσιμα σκευάσματα θα συνεχίζουν να αποτελούν σημαντική και κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Παρόλο που έχουν αναφερθεί σοβαρές καρδιαγγειακές αντιδράσεις με τη μετοκλοπραμίδα (κυρίως σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση), δεν προέκυψαν νέες σημαντικές ενδείξεις. Η επιτροπή έλαβε υπόψη την πρόταση ενός ΚΑΚ για τον ρητό περιορισμό της ενδοφλέβιας χορήγησης σε χώρους όπου διατίθεται εξοπλισμός ανάνηψης, όμως επεσήμανε ότι οι περισσότεροι χώροι όπου χορηγούνται ενδοφλέβια φάρμακα διαθέτουν ήδη ανάλογο εξοπλισμό.

Οι δημοσιευμένες επιδημιολογικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε διάφορες χώρες σχετικά με την ασφάλεια χρήσης της μετοκλοπραμίδης κατά την εγκυμοσύνη κατέδειξαν την απουσία συσχετισμού

μεταξύ της έκθεσης κατά την εγκυμοσύνη και του κινδύνου μειζόνων συγγενών παραμορφώσεων. Η μετοκλοπραμίδη μπορεί συνεπώς να χρησιμοποιηθεί κατά την εγκυμοσύνη, εφόσον αιτιολογείται βάσει κλινικών ενδείξεων. Ωστόσο, έχουν διαπιστωθεί ορισμένα περιστατικά εξωπυραμидικών αντιδράσεων σε νεογνά που εκτέθηκαν στη μετοκλοπραμίδη πριν από τον τοκετό. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά και, άρα, η μετοκλοπραμίδη πρέπει να αποφεύγεται στα τελικά στάδια της εγκυμοσύνης.

Η μετοκλοπραμίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και, παρόλο που τα διαθέσιμα δεδομένα δεν εγείρουν ανησυχίες, δεν μπορούν να αποκλειστούν επιπτώσεις στο βρέφος που θηλάζει. Συνεπώς, δεν κρίνεται κατάλληλη η χρήση της μετοκλοπραμίδης κατά τον θηλασμό.

Οι διαθέσιμες αποδείξεις σε σχέση με τους πολυμορφισμούς του CYP2D6, εάν συνδυαστούν με τα δεδομένα σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις με τους αποκλειστές του CYP2D6 υποδεικνύουν ότι παρόλο που ο μεταβολισμός του CYP2D6 δεν είναι η κύρια μεταβολική οδός για τη μετοκλοπραμίδη, ο αποκλεισμός της εν λόγω οδού λόγω του πολυμορφισμού του ή των φαρμακοκινητικών αντιδράσεων με άλλα φάρμακα ενδέχεται να αποδειχθεί κλινικά σημαντικός. Παρόλο που η κλινική σημασία είναι αβέβαιη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Η CHMP, έχοντας εξετάσει όλα τα υποβληθέντα δεδομένα, διατυπώνει τη γνώμη ότι εκτός των τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος, οι οποίες περιλαμβάνουν τη χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης και τον περιορισμό της διάρκειας θεραπείας, για την ασφάλη και αποτελεσματική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος απαιτούνται οι ακόλουθες ενέργειες ελαχιστοποίησης κινδύνου:

- Περιορισμός της μέγιστης συγκέντρωσης/δοσολογίας ορισμένων σκευασμάτων ώστε να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς δεν εκτίθενται τυχαία σε δοσολογίες υψηλότερες από την εφάπαξ συνιστώμενη δόση του προϊόντος.
- Τα πόσιμα υγρά σκευάσματα που προορίζονται για χρήση σε παιδιά πρέπει να διαθέτουν κατάλληλη δοσιμετρική διάταξη (π.χ. διαβαθμισμένη σύριγγα για χορήγηση από το στόμα) ώστε να διασφαλίζεται η ακριβής μέτρηση της δοσολογίας και να αποφεύγεται η τυχαία υπερδοσολογία.

Γενικό συμπέρασμα

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μετοκλοπραμίδης για τις διάφορες θεραπευτικές ενδείξεις που έχουν εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Ωστόσο, συνδυαστικά υποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του προϊόντος στη διαχείριση της ναυτίας και της έμεσης ποικίλης αιτιολογίας. Για την πλειονότητα των ενδείξεων υπάρχουν κλινικά δεδομένα τα οποία αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της δοσολογίας των 10 mg τρεις φορές ημερησίως. Μολονότι σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται επί του παρόντος να υπάρχουν εγκεκριμένες υψηλότερες δοσολογίες, εκτός της ένδειξης της ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από χημειοθεραπεία, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν με σαφήνεια ότι οι υψηλότερες δοσολογίες συνεπάγονται αυξημένη αποτελεσματικότητα. Επιπροσθέτως, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το φορτίο των ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται ανάλογα με τη δοσολογία. Συνεπώς, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως των οξέων εξωπυραμидικών συμπτωμάτων και της μη αναστρέψιμης όψιμης δυσκινησίας, η δοσολογία πρέπει να περιορίζεται στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση, η οποία για τους ενήλικες θεωρείται ότι είναι 10 mg τρεις φορές ημερησίως.

Ενήλικες

Για τις θεραπευτικές ενδείξεις όπως «*όψιμη ναυτία και έμεση επαγόμενη από χημειοθεραπεία*», «*πρόληψη ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από ακτινοθεραπεία*», «*πρόληψη μετεγχειρητικής ναυτίας και έμεσης*» και «*συμπτωματική θεραπεία ναυτίας και έμεσης συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας και έμεσης*

επαγόμενης από ημικρανία», τα δεδομένα υποδεικνύουν αποτελεσματικότητα σε χαμηλές δοσολογίες (10 mg, τρεις φορές ημερησίως) γεγονός που ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνεπώς, για τις εν λόγω ενδείξεις η επιτροπή έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου.

Για την ένδειξη *«οξεία ναυτία και έμεση επαγόμενη από χημειοθεραπεία»*, παρόλο που υπάρχουν ορισμένα δεδομένα που καταδεικνύουν αποτελεσματικότητα, απαιτείται ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων μετοκλοπραμίδης, γεγονός που συνεπάγεται πιο αυξημένο κίνδυνο όχι μόνο νευρολογικών αλλά και καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανακοπής). Για τον λόγο αυτό, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της μετοκλοπραμίδης για τη συγκεκριμένη ένδειξη είναι αρνητική και εισηγήθηκε τη διαγραφή της.

Έχοντας υπόψη τις νέες συστάσεις δοσολογίας, τα παρεντερικά σκευάσματα με συγκεντρώσεις υψηλότερες των 5mg/ml που επί του παρόντος είναι εγκεκριμένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση (κυρίως για τη διαχείριση της οξείας ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από χημειοθεραπεία) κρίνονται ακατάλληλα για τη χορήγηση της δόσης των 10mg και, άρα, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων αυτών θεωρείται αρνητική και πρέπει να ανακληθούν.

Για τις ενδείξεις *«διαταραχές γαστρεντερικής κινητικότητας συμπεριλαμβανομένης της γαστροπάρεσης» και «γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και δυσπεψία»* η επιτροπή επεσήμανε ότι πρόκειται κυρίως για χρόνιες ασθένειες για τις οποίες απαιτείται συχνά μακροχρόνια χρήση. Δεν έχουν υποβληθεί δεδομένα τα οποία να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της μετοκλοπραμίδης στην απαιτούμενη διάρκεια θεραπείας, όμως υπάρχουν αποδείξεις ότι οι προαναφερόμενοι κίνδυνοι αυξάνονται αναλογικά προς τη διάρκεια της θεραπείας. Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της μετοκλοπραμίδης για τις συγκεκριμένες ενδείξεις είναι αρνητική.

Για την ένδειξη *«ενισχυτικό σε χειρουργικές και ακτινολογικές επεμβάσεις»*, υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, το σύνολο δε των διαθέσιμων δεδομένων δεν παρουσιάζει συνοχή. Οι μελέτες που αξιολογήθηκαν υποδεικνύουν ότι η μετοκλοπραμίδα μειώνει τον χρόνο γαστρικής διέλευσης, όμως το γεγονός αυτό δεν μεταφράστηκε σε κλινικά αξιόλογο αποτέλεσμα (χρόνος που απαιτήθηκε για την ολοκλήρωση της εξέτασης). Ελλείψει τεκμηριωμένου οφέλους και λαμβανομένης υπόψη της εικόνας ασφάλειας της μετοκλοπραμίδης, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της μετοκλοπραμίδης για τη συγκεκριμένη ένδειξη είναι αρνητική.

Παιδιά

Υπάρχουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της μετοκλοπραμίδης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την πλειονότητα των ενδείξεων. Εξάιρεση αποτελεί η ένδειξη *«θεραπεία εγκαθιδρυμένης μετεγχειρητικής ναυτίας και έμεσης»* για τη διατήρηση της οποίας είχε ήδη εκδοθεί σχετική σύσταση σε παλαιότερη διαδικασία συνεργασίας δυνάμει του άρθρου 45 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006. Μολονότι αποδέχεται τα πορίσματα της παλαιότερης αξιολόγησης, η CHMP έλαβε επίσης υπόψη το γεγονός ότι, ιδίως για τη θεραπεία της όψιμης ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από χημειοθεραπεία, η οποία μπορεί να καταβάλλει προοδευτικά τον οργανισμό, διατίθενται περιορισμένες εναλλακτικές θεραπείες για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Ωστόσο, έλαβε επίσης υπόψη τις συστάσεις του Βρετανικού Εθνικού Δελτίου για Παιδιά το οποίο έχει εγκριθεί από δίκτυο κλινικών εμπειρογνομόνων βάσει σύγχρονων αποδείξεων, οδηγιών βέλτιστης πρακτικής και συμβουλών. Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι, βάσει της μακροχρόνιας εμπειρίας στη χρήση και της κλινικής ανάγκης για εναλλακτικές θεραπείες στον παιδιατρικό πληθυσμό, η σχέση οφέλους-κινδύνου της μετοκλοπραμίδης για την *«πρόληψη της όψιμης ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από χημειοθεραπεία»* στον παιδιατρικό πληθυσμό μπορεί να κριθεί ως θετική. Για τη συγκεκριμένη ένδειξη και πληθυσμό είναι ιδιαίτερα σημαντική η διάθεση πόσιμων σκευασμάτων.

Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια υποδεικνύουν ότι η μεθαιμοσφαιριναιμία εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στα παιδιά και ότι, συνεπώς, τα παιδιά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Συνεπώς, η μετοκλοπραμίδη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε περιπτώσεις στις οποίες οι διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές ή ακατάλληλες. Ως εκ τούτου, για τις ενδείξεις «*θεραπεία εγκαθιδρυμένης μετεγχειρητικής ναυτίας και έμεσης*» και «*πρόληψη της όψιμης ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από χημειοθεραπεία*» στα παιδιά, η χρήση της μετοκλοπραμιδής πρέπει να αποτελεί δευτερεύουσα θεραπευτική επιλογή.

Πόσιμα υγρά σκευάσματα

Τα περισσότερα περιστατικά τυχαίας υπερδοσολογίας αφορούσαν παιδιά τα οποία είχαν λάβει υγρά πόσιμα σκευάσματα υψηλής συγκέντρωσης. Αυτό οφείλεται ενδεχομένως σε ελλιπή ακρίβεια και επαναληψιμότητα της δοσολογίας, σε ασαφείς πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και σε πιθανές δυσκολίες μέτρησης και χορήγησης της σωστής δόσης, ιδίως για σκευάσματα υψηλής συγκέντρωσης που διαθέτουν αμφιβόλου ποιότητας δοσιμετρικές διατάξεις. Συνεπώς, η επιτροπή έκρινε ως σημαντικό μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου τον περιορισμό της μέγιστης συγκέντρωσης των πόσιμων υγρών σκευασμάτων σε 1 mg/ml, τη διασφάλιση της αναγραφής σαφών πληροφοριών στις πληροφορίες του προϊόντος σχετικά με τη δοσολογία για παιδιατρικούς ασθενείς, καθώς και τη χορήγηση των εν λόγω πόσιμων υγρών σκευασμάτων με κατάλληλη δοσιμετρική διάταξη, όπως διαβαθμισμένη σύριγγα για χορήγηση από το στόμα.

Υπόθετα

Η επιτροπή επεσήμανε ότι σε ορισμένα κράτη μέλη υπάρχει επί του παρόντος εγκεκριμένο σκεύασμα των 20 mg σε μορφή υποθέτων. Όπως προαναφέρθηκε, δεν υπάρχουν αποδείξεις για την επίτευξη μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας με δοσολογίες άνω των 10mg. Αντιθέτως, αυξάνεται ο κίνδυνος σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Έχοντας υπόψη τη σύσταση σχετικά με τη δοσολογία η οποία ορίζεται σε 10 mg τρεις φορές ημερησίως, καθώς και το γεγονός ότι η συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή δεν επιτρέπει την προσαρμογή της δόσης, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα υπόθετα των 20mg είναι αρνητική.

Η CHMP ενέκρινε την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) με σκοπό την ταχεία κοινοποίηση του πορίσματος της παρούσας επανεξέτασης.

Μετά την έκδοση της γνώμης της CHMP τον Ιούλιο του 2013, ένας από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) που μετείχαν στη διαδικασία παραπομπής απέστειλε αίτημα επανεξέτασης.

Διαδικασία επανεξέτασης

Ο ΚΑΚ ήταν αντίθετος με τη σύσταση της CHMP περί ανάκλησης των αδειών για τα πόσιμα υγρά σκευάσματα με συγκέντρωση υψηλότερη του 1mg/ml. Ο ΚΑΚ ενέμεινε στη χρησιμότητα των πόσιμων υγρών σκευασμάτων με συγκέντρωση υψηλότερη του 1mg/ml για τους ενήλικες ασθενείς, τόσο από άποψη δοσολογίας (λιγότερες σταγόνες για την επίτευξη της προβλεπόμενης δοσολογίας με διάλυμα υψηλότερης συγκέντρωσης) όσο και από άποψη ευκολίας στη χορήγηση σε σύγκριση με τα δισκία. Επίσης, η δράση του διαλύματος μπορεί να ξεκινά ταχύτερα από ό,τι η δράση των δισκίων, καθότι τα δισκία πρέπει πρώτα να διαλυθούν στη γαστρεντερική οδό. Η συγκέντρωση των 4 mg/ml κρίθηκε από τον ΚΑΚ κατάλληλη για τους ενήλικες, πλην όμως υπερβολικά υψηλή για τα παιδιά. Για τον λόγο αυτό, ο ΚΑΚ πρότεινε μέτρα για την αποφυγή του κινδύνου υπερδοσολογίας στα παιδιά, στα οποία περιλαμβάνεται και η αντένδειξη για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Ο ΚΑΚ δεν υπέβαλε δεδομένα προς τεκμηρίωση των παραπάνω ισχυρισμών.

Στη γνώμη που εξέδωσε τον Ιούλιο του 2013, η CHMP εισηγήθηκε για όλες τις ενδείξεις στους ενήλικες τη χορήγηση μίας δόσης των 10 mg έως και τρεις φορές την ημέρα. Η δοσολογία αυτή ισχύει για όλα τα πόσιμα σκευάσματα και δεν εξαρτάται από το βάρος.

Σε ό,τι αφορά την προσαρμογή της δόσης σε περιπτώσεις νεφρικής και ηπατικής δυσλειτουργίας, είναι μεν γεγονός ότι τα πόσιμα υγρά σκευάσματα υπερτερούν σε όφελος των στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών, όμως η αύξηση της συγκέντρωσής τους (π.χ. 4 mg/ml) δεν συνεπάγεται μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι της προτεινόμενης δόσης του 1 mg/ml. Οι συνιστώμενες μειώσεις της δόσης κατά 50% στην ηπατική και κατά 75% στη νεφρική δυσλειτουργία μπορούν κάλλιστα να επιτευχθούν με τα υγρά σκευάσματα του 1 mg/ml.

Στη γνώμη που εξέδωσε τον Ιούλιο του 2013, η CHMP εισηγήθηκε επίσης τη χορήγηση των πόσιμων υγρών σκευασμάτων με κατάλληλη δοσιμετρική διάταξη, όπως διαβαθμισμένη σύριγγα για χορήγηση από το στόμα. Εάν χρησιμοποιηθεί η κατάλληλη δοσιμετρική διάταξη σύμφωνα με τη σύσταση, δεν θα είναι απαραίτητο το μέτρημα των σταγόνων. Ο σκοπός αυτός μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση διαβαθμισμένης σύριγγας για χορήγηση από το στόμα, η οποία διασφαλίζει επίσης τον επακριβή επαναυπολογισμό της δόσης σε κάθε περίπτωση, ακόμη και όταν πρόκειται για τις μειωμένες δόσεις σε περίπτωση νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

Στους λόγους που προέβαλε για την επανεξέταση, ο ΚΑΚ υποστήριξε, μεταξύ άλλων, ότι σε περίπτωση ναυτίας είναι πιο εύκολη η κατάποση των σταγόνων από την κατάποση των δισκίων. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα που να επιτρέπουν την αξιολόγηση του παραπάνω επιχειρήματος. Η CHMP έκρινε ότι τα σκευάσματα με συγκέντρωση 1mg/ml είναι κατάλληλα για τους ασθενείς που ενδεχομένως προτιμούν τα πόσιμα υγρά σκευάσματα από τις στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές.

Τα δεδομένα σχετικά με την έναρξη της δράσης των πόσιμων υγρών σκευασμάτων σε σύγκριση με την έναρξη της δράσης των δισκίων είναι περιορισμένα. Από μια μελέτη σύγκρισης της βιοϊσοδυναμίας των δισκίων και των υγρών σκευασμάτων μετοκλοπραμίδης από το στόμα προέκυψε ότι η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης (T_{max}) των δύο από το στόμα χορηγούμενων σκευασμάτων δεν διαφέρουν σημαντικά. Συνεπώς, κατά την επιτροπή, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν επαληθεύουν την υπόθεση ότι η δράση των πόσιμων υγρών σκευασμάτων ξεκινά ταχύτερα από ό,τι η δράση των δισκίων.

Στους λόγους που προέβαλε, ο ΚΑΚ υποστήριξε ότι η συγκέντρωση 4 mg/ml πόσιμου υγρού διαλύματος είναι υπερβολικά υψηλή για τα παιδιά και ότι υπάρχει κίνδυνος υπερδοσολογίας στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας στα παιδιά, ο ΚΑΚ πρότεινε την προσθήκη της ένδειξης «για ενήλικες» στην ετικέτα των πόσιμων υγρών σκευασμάτων με συγκέντρωση άνω του 1 mg/ml, καθώς και τη συμπερίληψη αντένδειξης για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Η επιτροπή έλαβε υπό σημείωση την πρόταση του ΚΑΚ, λαμβάνοντας επίσης υπόψη το γεγονός ότι, ακόμη και όταν δεν είναι εγκεκριμένα ειδικά για παιδιατρική χρήση, τα πόσιμα υγρά σκευάσματα υψηλής συγκέντρωσης συνδέονται με κινδύνους για τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Τα μετεγκριτικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι γίνεται ακούσια εσφαλμένη χρήση των συγκεκριμένων σκευασμάτων (πόσιμες σταγόνες, πόσιμο διάλυμα, σιρόπι), τα οποία είναι εγκεκριμένα σε πολύ διαφορετικές συγκεντρώσεις και για χορήγηση με ποικίλες διατάξεις, η οποία έχει πιθανώς ως αποτέλεσμα την εκ παραδρομής χορήγηση δόσεων υψηλότερων από τις προβλεπόμενες. Σε περίπτωση, λοιπόν, που έχει ήδη προηγηθεί ακούσια εσφαλμένη χρήση, η συμπερίληψη αντένδειξης στις πληροφορίες του προϊόντος σε συνδυασμό με δήλωση στην επισήμανση είναι απίθανο να επηρεάσει τις συνήθειες χορήγησης.

Εν κατακλείδι, η επιτροπή έκρινε ότι τα πόσιμα υγρά σκευάσματα συγκέντρωσης 1 mg/ml είναι κατάλληλα για όλες τις αναφερθείσες περιπτώσεις και ότι η διαθεσιμότητα σκευασμάτων υψηλότερων συγκεντρώσεων ενέχει κίνδυνο υπερδοσολογίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό, ο οποίος είναι απίθανο να αποσοβηθεί μέσω των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Συνεπώς, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μετοκλοπραμίδη παραμένει θετική, υπό τον όρο τροποποίησης των πληροφοριών προϊόντος και εφαρμογής των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου σύμφωνα με τις συστάσεις.

Λόγοι για την ανάκληση / τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μετοκλοπραμίδη.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μετοκλοπραμιδής.
- Η επιτροπή έκρινε ότι η μετοκλοπραμίδη συνδέεται με κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων όπως εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και μη αναστρέψιμης όψιμης δυσκινησίας. Οι κίνδυνοι αυξάνονται με τη χρήση υψηλής δοσολογίας ή κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας και, ιδίως για τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα, ο κίνδυνος είναι πιο αυξημένος σε παιδιά από ό,τι σε ενήλικες.
- Η επιτροπή έκρινε ότι ο κίνδυνος σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων συμβάντων μπορεί να ελαχιστοποιηθεί μέσω της χρήσης χαμηλότερων δόσεων μετοκλοπραμιδής και του περιορισμού της διάρκειας θεραπείας. Η επιτροπή έκρινε επίσης ότι ο κίνδυνος ακούσιας υπερδοσολογίας και τα συναφή ανεπιθύμητα συμβάντα στα παιδιά μπορούν να περιοριστούν μέσω της μείωσης της μέγιστης συγκέντρωσης των πόσιμων υγρών σκευασμάτων.
- Η επιτροπή επεσήμανε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν κλινικά σημαντική αποτελεσματικότητα για τις ενδείξεις που απαιτούν μακροχρόνια χρήση («διαταραχές γαστρεντερικής κινητικότητας συμπεριλαμβανομένης της γαστροπάρεσης», «γαστρεντερική παλινδρόμηση και δυσπεψία») και για την ένδειξη «ενισχυτικό σε χειρουργικές και ακτινολογικές επεμβάσεις».
- Η επιτροπή επεσήμανε επίσης ότι τα δεδομένα που τεκμηριώνουν τη θεραπευτική ένδειξη «πρόληψη της οξείας ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από χημειοθεραπεία» υποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, ωστόσο απαιτείται η χρήση υψηλής δοσολογίας.
- Εκτιμώντας όλα τα διαθέσιμα δεδομένα η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, υπό τον όρο των τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος και της εφαρμογής μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μετοκλοπραμίδη:
 - ο Είναι θετική για την «πρόληψη της όψιμης ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από χημειοθεραπεία» στους ενήλικες (από το στόμα και το ορθό)
 - ο Είναι θετική για την «πρόληψη της ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από ακτινοθεραπεία» στους ενήλικες (παρεντερικά, από το στόμα και το ορθό)
 - ο Είναι θετική για την «πρόληψη της μετεγχειρητικής ναυτίας και έμεσης» στους ενήλικες (μόνο παρεντερικά)
 - ο Είναι θετική για τη «συμπτωματική θεραπεία της ναυτίας και έμεσης, συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από οξεία ημικρανία» (παρεντερικά) και τη «συμπτωματική θεραπεία της ναυτίας και έμεσης, συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από οξεία ημικρανία» στους ενήλικες. Η μετοκλοπραμίδη μπορεί να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πόσιμα αναλγητικά για τη βελτίωση της απορρόφησης των αναλγητικών στην οξεία ημικρανία (από το στόμα)
 - ο Είναι θετική για παιδιά ηλικίας 1-18 ετών για την «πρόληψη της όψιμης ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από χημειοθεραπεία, ως δευτερεύουσα θεραπεία» (παρεντερικά και από το στόμα)
 - ο Είναι θετική για παιδιά ηλικίας 1-18 ετών για τη «θεραπεία της εγκαθιδρυμένης μετεγχειρητικής ναυτίας και έμεσης, ως δευτερεύουσα θεραπεία» (μόνο παρεντερικά)
- Έχοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, η επιτροπή κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα που περιέχουν μετοκλοπραμίδη:

- ο Δεν είναι θετική για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους για οιαδήποτε ένδειξη.
- ο Δεν είναι θετική για την «πρόληψη της οξείας ναυτίας και έμεσης επαγόμενης από χημειοθεραπεία»
- ο Δεν είναι θετική για τις «διαταραχές γαστρεντερικής κινητικότητας, συμπεριλαμβανομένης της γαστροπάρεσης»
- ο Δεν είναι θετική για τη «γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και τη δυσπεψία»
- ο Δεν είναι θετική για τα πόσιμα υγρά σκευάσματα με συγκέντρωση υψηλότερη του 1mg/ml
- ο Δεν είναι θετική για τα παρεντερικά σκευάσματα με συγκέντρωση υψηλότερη των 5mg/ml
- ο Δεν είναι θετική για σκευάσματα των 20mg χορηγούμενα από το ορθό

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CHMP εισηγείται:

- Την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας για:
 - πόσιμα υγρά σκευάσματα με συγκέντρωση υψηλότερη του 1mg/ml
 - παρεντερικά σκευάσματα με συγκέντρωση υψηλότερη των 5mg/ml
 - σκευάσματα των 20mg χορηγούμενα από το ορθό
- Την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μετοκλοπραμίδη και αναφέρονται στο Παράρτημα Ι. Οι σχετικές παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο Παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης της CHMP. Τη χορήγηση των πόσιμων υγρών σκευασμάτων με κατάλληλη δοσιμετρική διάταξη, όπως διαβαθμισμένη σύριγγα για χορήγηση από το στόμα.

Συνεπώς, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μετοκλοπραμίδη παραμένει θετική, υπό τον όρο της τροποποίησης των πληροφοριών προϊόντος και της εφαρμογής των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου σύμφωνα με τις συστάσεις.