



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 June 2016
EMA/190948/2016
Procedure Management and Committees Support Division

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: metoclopramide

Procedure no. : PSUSA/00002036/201510



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for metoclopramide, the scientific conclusions are as follows:

A total of 40 cases in patients with no phaeochromocytoma were retrieved in the safety database of one of the MAH. Of these cases, in 13, blood pressure increase was the main reaction observed, the time-to-onset was compatible with a causal association and no alternative explanation was reported. In most of those cases high increases of blood pressure were reported (systolic pressure up to 200-290 mmHg), and in 6 out of the 8 cases where this information was available patients had underlying hypertension, 5 out of 8 experienced symptoms related to hypertension and positive dechallenge was observed in 5 out of 8 cases. A study demonstrated a small (but statistically significant) transient increase in systolic blood pressure in 20 hypertensive patients administered metoclopramide (Kuchel, 1985). Although the evidence of a causal association may be limited, the PRAC considered that a causal relationship with a transient increase in blood pressure was at least a reasonable possibility. The PRAC considered that this risk should be reflected in the product information for practitioners' awareness.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing metoclopramide, were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for metoclopramide the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing metoclopramide is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing metoclopramide are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Summary of Product Characteristics

- Section 4.8

[The following adverse reaction should be added under the SOC Vascular disorder with a frequency not known, for all formulations]

Transient increase in blood pressure

Package Leaflet

- Section 4

[The following adverse event should already be included for all formulations under the frequency “not known”, further to the implementation of the European commission decision on EMEA/H/A-31/1321]

Very high blood pressure

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

| | |
|--|------------------------|
| Adoption of CMDh position: | June 2016 CMDh meeting |
| Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position : | 6 August 2016 |
| Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder): | 5 October 2016 |

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за метоклопрамид, научните заключения са, както следва:

Общо 40 случая при пациенти, които нямат феохромоцитом са съобщени от базата данни на един от ПРУ. При 13 от тези случаи, повишаването на кръвното налягане е основната наблюдавана реакция, времето за поява е в съответствие с причинно-следствената връзка и не се съобщава за алтернативно обяснение. При повечето от тези случаи се съобщава за значително повишаване на кръвното налягане (систолично налягане до 200-290 mmHg), а при 6 от 8-те случая, при които тази информация е налице, пациентите са имали придружаваща хипертония, 5 от 8 са получили симптоми, свързани с хипертония, а отшумяване на нежеланата реакция при спиране на лекарството е наблюдавано при 5 от 8 случая. Едно проучване показва слабо (но статистически значимо) преходно повишаване на систоличното кръвно налягане при 20 пациенти с хипертония, на които е прилаган метоклопрамид (Kuchel, 1985). Въпреки, че данните за причинно-следствена връзка са ограничени, PRAC счита, че при преходното повишаване на кръвното налягане има причинно-следствена връзка, която е най-малко приемливо възможна. PRAC счита, че този риск трябва да бъде отразен в продуктовата информация за осведоменост на практикуващите лекари.

Следователно, с оглед на наличните данни, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи метоклопрамид, са основателни.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за метоклопрамид CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи метоклопрамид, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СMDh стига до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи метоклопрамид, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, СMDh препоръчва да бъде направена съответна промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (нов текст подчертан и с удебелен шрифт, изтрит текст ~~задрасан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.8

[Трябва да се добави следната нежелана реакция под СОК Съдови нарушения, с неизвестна честота, за всички лекарствени форми]

Преходно повишаване на кръвното налягане

Листовка

- Точка 4

[В допълнение към прилагането на решението на Европейската комисия относно ЕМЕА/Н/А-31/1321, следната нежелана реакция трябва да бъде включена за всички лекарствени форми, с неизвестна честота]

Много високо кръвно налягане

Приложение Ш

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

| | |
|--|-----------------------------------|
| Приемане на становището на CMDh: | юни 2016 г., на заседание на CMDh |
| Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи: | 6 август 2016 г. |
| Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба): | 5 октомври 2016 г. |

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) metoklopramidů byly přijaty tyto vědecké závěry:

V bezpečnostní databázi jednoho z držitelů bylo nalezeno celkem 40 případů u pacientů bez feochromocytomu. Z toho, ve 13 případech bylo hlavní pozorovanou reakcí zvýšení krevního tlaku, čas do nástupu byl kompatibilní s kauzální příčinou a nebylo zaznamenáno žádné jiné vysvětlení. Ve většině těchto případů bylo zaznamenáno zvýšení krevního tlaku (systolický tlak až do 200 – 290 mmHg), a v 6 případech z 8, u kterých byla tato informace dostupná, měli pacienti základní hypertenzi, 5 z 8 pocíťovalo symptomy související s hypertenzí a u 5 z 8 byl pozorován pozitivní „dechallenge“. Studie prokázala u 20 hypertenzních pacientů, kterým byl podáván metoklopramid, malé (ale statisticky významné) přechodné zvýšení systolického krevního tlaku (Kuchel, 1985). Přestože důkaz kauzální příčiny může být omezený, výbor PRAC usoudil, že příčinná souvislost s přechodným zvýšením krevního tlaku byla alespoň opodstatněnou možností. Výbor PRAC se domnívá, že toto riziko má být zmíněno v písemné informaci o přípravku z důvodu informování praktických lékařů.

Na základě dat prezentovaných v revidované zprávě PSUR výbor PRAC usoudil, že je třeba provést změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících metoklopramid.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se metoklopramidů skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku metoklopramid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem metoklopramidů nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované
na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, odstraněný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

[Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Cévní poruchy, s frekvencí není známo, pro všechny lékové formy]

Přechodné zvýšení krevního tlaku

Příbalová informace

- Bod 4

[Následující nežádoucí účinek má být zahrnut pro všechny lékové formy s frekvencí není známo, v návaznosti na implementaci rozhodnutí Evropské komise EMEA/H/A-31/1321]

Velmi vysoký krevní tlak

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

| | |
|---|--|
| Schválení závěrů skupinou CMDh: | na zasedání skupiny CMDh v březnu 2016 |
| Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům: | 6. srpna 2016 |
| Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci): | 5. října 2016 |

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for metoclopramid blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Hos patienter uden fæokromocytom blev i alt 40 tilfælde fundet i en sikkerhedsdatabase, som tilhører en af indehaverne af markedsføringstilladelsen. I 13 af disse tilfælde var forhøjet blodtryk det vigtigste fund, tidspunktet for hændelsen var kompatibel med årsagssammenhæng og ingen alternativ forklaring var rapporteret. I de fleste tilfælde var et væsentligt forhøjet blodtryk rapporteret (systolisk tryk op til 200-290 mmHg) og i 6 ud af 8 tilfælde, hvor disse oplysninger var tilgængelige, havde patienterne underliggende hypertension; 5 ud af 8 oplevede symptomer relateret til hypertension, og positiv dechallenge blev observeret i 5 ud af 8 tilfælde. Et studium viste en lille (men statistisk signifikant) forbigående forøgelse af systolisk blodtryk hos 20 hypertensive patienter, som fik metoclopramid (Kuchel, 1985). Selvom beviset for en årsagssammenhæng er begrænset, vurderede PRAC, at en årsagssammenhæng med forbigående forøgelse af blodtrykket var en sandsynlig mulighed. PRAC vurderede, at risikoen bør afspejles i produktinformationen for at gøre de praktiserende læger opmærksomme på det.

I lyset af data præsenteret i den redegørende PSUR(erne) vurderede PRAC, at ændringerne til produktinformationen af lægemidler indeholdende metoclopramid derfor var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for metoclopramid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder metoclopramid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende metoclopramid allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelse for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Punkt 4.8

[Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Vaskulære sygdomme med frekvensen Ikke kendt, for alle formuleringer]

Forbigående forøgelse af blodtrykket

Indlægsseddel

- Punkt 4

[Følgende bivirkning bør allerede være inkluderet for alle formuleringer under frekvensen "Ikke kendt", som følge af implementeringen af den Europæiske Kommissions beslutning for EMEA/H/A-31/1321]

Meget højt blodtryk

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

| | |
|---|---------------------|
| Vedtagelse af CMDh's indstilling: | CMDh-møde juni 2016 |
| Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder: | 06/08/2016 |
| Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): | 05/10/2016 |

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Metoclopramid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In der Sicherheitsdatenbank von einem der Zulassungsinhaber wurden insgesamt 40 Fälle von Patienten ohne Phäochromozytom erfasst. Bei 13 von diesen Fällen wurde die Blutdruckerhöhung als Hauptreaktion beobachtet, die Zeit bis zum Einsetzen deutete auf einen kausalen Zusammenhang hin und keine alternative Erklärung wurde berichtet. In den meisten dieser Fälle wurde ein hoher Anstieg des Blutdrucks berichtet (systolischer Druck von bis zu 200 - 290 mmHg). In 6 von den 8 Fällen, bei denen die Information vorlag, hatten die Patienten eine bereits bestehende Hypertonie, 5 von 8 entwickelten Symptome im Zusammenhang mit Bluthochdruck, eine positive Reaktion auf das Absetzen (Dechallenge) wurde in 5 von 8 Fällen beobachtet. Bei 20 hypertensiven Patienten, die mit Metoclopramid behandelt wurden, zeigte eine Studie einen geringen (aber statistisch signifikanten) vorübergehenden Anstieg des systolischen Blutdrucks (Kuchel, 1985). Obwohl die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang begrenzt ist, kommt der PRAC zu der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang mit einem vorübergehenden Anstieg des Blutdrucks zumindest möglich ist. Der PRAC ist der Auffassung, dass der Arzt durch die Produktinformation auf dieses Risiko aufmerksam gemacht werden sollte.

Im Hinblick auf die Daten, die im Rahmen der PSUR-Bewertung vorgelegt wurden, kommt der PRAC zu der Auffassung, dass Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die Metoclopramid enthalten, gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Metoclopramid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Metoclopramid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Metoclopramid enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

[Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Gefäßerkrankungen, mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ für alle Formulierungen aufgenommen werden]

Vorübergehender Anstieg des Blutdrucks

Packungsbeilage

- Abschnitt 4

[Die folgende Nebenwirkung sollte bereits für alle Formulierungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ im Rahmen der Umsetzung der Entscheidung der Europäischen Kommission EMEA/H/A-31/1321 aufgenommen worden sein]

Sehr hoher Blutdruck

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

| | |
|--|-------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh: | Sitzung der CMDh im Juni 2016 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden: | 06. August 2016 |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 05. Oktober 2016 |

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη μετοκλοπραμίδη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Ανακτήθηκαν συνολικά 40 περιπτώσεις ασθενών χωρίς φαιοχρωμοκύτωμα στη βάση δεδομένων ασφάλειας ενός από τους ΚΑΚ. Σε 13 από αυτές τις περιπτώσεις, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ήταν η μόνη αντίδραση που παρατηρήθηκε, ενώ ο χρόνος έως την εμφάνιση ήταν συμβατός με την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης και δεν αναφέρθηκε εναλλακτική εξήγηση. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις αναφέρθηκαν υψηλές αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης (συστολική πίεση έως 200-290 mmHg) και σε 6 από τις 8 περιπτώσεις στις οποίες οι πληροφορίες αυτές ήταν διαθέσιμες οι ασθενείς είχαν υποκείμενη υπέρταση, οι 5 από τους 8 εμφάνισαν συμπτώματα σχετιζόμενα με υπέρταση, ενώ σε 5 από τις 8 περιπτώσεις παρατηρήθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Μία μελέτη έδειξε μία μικρή (αλλά στατιστικά σημαντική) παροδική αύξηση στη συστολική αρτηριακή πίεση σε 20 υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μετοκλοπραμίδη (Kuchel, 1985). Παρότι τα αποδεικτικά στοιχεία για την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μπορεί να είναι περιορισμένα, η PRAC θεώρησε ότι η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης με την παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης ήταν τουλάχιστον ευλόγως πιθανή. Η PRAC θεώρησε ότι αυτός ο κίνδυνος θα έπρεπε να αναφέρεται στις πληροφορίες του προϊόντος προς γνώση των γιατρών.

Επομένως, εν όψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στις αξιολογηθείσες ΕΠΠΑ, η PRAC θεώρησε ότι είναι απαραίτητο να γίνουν αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μετοκλοπραμίδη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη μετοκλοπραμίδη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων) που περιέχει (-ουν) μετοκλοπραμίδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. *Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μετοκλοπραμίδη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.*

Παράρτημα II

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με ~~διακριτή διαγραφή~~)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

[Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί υπό την SOC «Αγγειακές διαταραχές» με συχνότητα «μη γνωστές», για όλα τα σκευάσματα]

Παροδική αύξηση αρτηριακής πίεσης

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 4

[Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει ήδη να συμπεριλαμβάνεται για όλα τα σκευάσματα στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές», ως απόρροια της εφαρμογής της απόφασης της Ευρωπαϊκής επιτροπής σχετικά με το EMEA/H/A-31/1321]

Πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

| | |
|---|---|
| Έγκριση της σύστασης της CMDh: | Συνεδρίαση της CMDh τον Ιούνιο του 2016 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της σύστασης της CMDh στις Εθνικές Αρχές: | 6 Αυγούστου 2016 |
| Εφαρμογή της σύστασης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 5 Οκτωβρίου 2016 |

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para metoclopramida, las conclusiones científicas son las siguientes:

En la base de datos de seguridad de uno de los TACs se observaron un total de 40 casos en pacientes sin feocromocitoma. De estos casos, en 13 de ellos la principal reacción adversa observada, fue el aumento de la presión arterial, el tiempo-de-latencia resultó ser compatible con una asociación causal y no se encontró ninguna explicación alternativa. En la mayoría de los casos se notificaron aumentos de la presión arterial grandes (presión sistólica hasta 200-290 mmHg), y en 6 de los 8 casos en los que había información disponible los pacientes tenían hipertensión subyacente, 5 de los 8 experimentaron síntomas relacionados con la hipertensión y se observó retirada positiva en 5 de los 8 casos. Un estudio mostró un pequeño (pero estadísticamente significativo) aumento transitorio de la presión arterial sistólica en 20 pacientes hipertensos a los que se les había administrado metoclopramida (Kuchel, 1985). Aunque la evidencia de una asociación causal puede ser limitada, el PRAC consideró que una relación causal con un aumento transitorio de la presión arterial era al menos una posibilidad razonable. El PRAC consideró que se debería reflejar este riesgo en la información del producto para concienciar a los médicos.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos presentados en los IPS(s) revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información de los medicamentos que contengan metoclopramida estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para metoclopramida, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) metoclopramida no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen metoclopramida y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del Producto
(texto nuevo **subrayado y negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)

Ficha técnica o Resumen de las características del producto

- Sección 4.8

[Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) “trastornos vasculares” con frecuencia no conocida, para todas las presentaciones]

Aumento transitorio de la presión arterial

Prospecto

- Sección 4

[El siguiente efecto adverso debe estar ya incluido para todas las presentaciones bajo la frecuencia “no conocida”, tras la implementación de la Decisión de Comisión Europea EMEA/H/A-31/1321]

Presión arterial muy elevada

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

| | |
|---|--------------------------------|
| Adopción del dictamen del CMDh: | Reunión del CMDh en junio 2016 |
| Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen: | 06/08/2016 |
| Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización): | 05/10/2016 |

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet metoklopramiidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Ühe müügilohoidja ohutusteabe andmebaasis leiti kokku 40 kõrvaltoimejuhtu patsientidel, kellel ei olnud feokromotsütoomi. Neist 13 juhul oli vererõhu tõus peamine täheldatud reaktsioon, mille algusaeg oli kokkusobiv põhjusliku seosega ning alternatiivset selgitust teatistes ei olnud. Enamikul neist juhtudest teatati vererõhu suurest tõusust (süstoolne rõhk kuni 200...290 mmHg) ning 6 juhul 8-st, mille kohta vastav teave oli olemas, oli patsientidel kaasuv hüpertensioon, 5 juhul 8-st olid patsientidel hüpertensiooniga seotud sümptomid ning 5 juhul 8-st kõrvaltoime taandus pärast ravimi manustamise lõpetamist. Uuringus on täheldati vähest (kuid statistiliselt olulist) lühiajalist süstoolse vererõhu tõusu 20 hüpertensiooniga patsiendil, kellele manustati metoklopramiidi (Kuchel, 1985). Ehkki tõendid põhjusliku seose kohta võivad olla piiratud, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et põhjuslik seos lühiajalist vererõhu tõusuga on põhjendatult vähemalt tõenäoline. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et see oht peab kajastuma ravimiteabes, et arstid oleksid sellest teadlikud.

Seega peab ravimiohutuse riskihindamise komitee kõnealuses perioodilises ohutusaruandes esitatud andmete põhjal vajalikuks teha metoklopramiidi sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatused. Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Metoklopramiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et metoklopramiidi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks muutu, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele metoklopramiidi sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.8

[Kõikidel ravimvormidel tuleb lisada järgnev kõrvaltoime organsüsteemi klassi Vaskulaarsed häired, esinemissagedus teadmata]

Lühiajaline vererõhu tõus

Pakendi infoleht

- Lõik 4

[Kõikidel ravimvormidel peab järgnev kõrvaltoime juba olema nimetatud, esinemissagedus teadmata, tulenevalt Euroopa Komisjoni otsusest EMEA/H/A-31/1321]

Väga kõrge vererõhk

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

| | |
|--|--|
| Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine: | Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek juuni 2016 |
| Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele: | 6. august 2016 |
| Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse): | 5. oktoober 2016 |

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt metoklopramidia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Yhteensä 40 potilastapausta, joilla ei ollut feokromosytoomaa, haettiin yhden myyntiluvan haltijan lääketurvatielokannasta. Näistä tapauksista 13:ssa verenpaineen nousu oli pääasiallinen havaittu reaktio, reaktion alkamiseen kulunut aika oli yhteensopiva syy-yhteyden kanssa eikä vaihtoehtoista selitystä ollut raportoitu. Suurimmassa osassa näistä tapauksista raportoitiin merkittävää verenpaineen nousua (systolinen verenpaine enimmillään 200–290 mmHg) ja tapauksista, joissa tämä tieto oli saatavilla, kuudella potilaalla kahdeksasta oli perussairautena hypertensio, viidellä potilaalla kahdeksasta ilmeni hypertensioon liittyviä oireita ja viidellä potilaalla kahdeksasta haittavaikutus hävisi lääkityksen lopettamisen jälkeen. Eräässä tutkimuksessa on osoitettu pieni (mutta tilastollisesti merkitsevä) ohimenevä systolisen verenpaineen nousu 20:llä hypertensiivisellä potilaalla, jolle annettiin metoklopramidia (Kuchel, 1985). Siitä huolimatta, että näyttö syy-yhteydestä saattaa olla vähäistä, PRAC katsoo, että syy-yhteys ohimenevään verenpaineen nousuun oli vähintään kohtalaisesti mahdollista. PRAC katsoo, että tämä riski tulee olla valmistetiedoissa, jotta lääkärit ovat tästä tietoisia.

Tästä syystä, määräaikaisissa turvallisuusraporteissa esitetyn tiedon arvioinnin seurauksena, PRAC katsoo, että muutokset metoklopramidia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin ovat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Metoklopramidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että metoklopramidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin metoklopramidia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

<Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)>

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.8

[Seuraava hättävä vaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokituksen kohtaan "Verisuonisto", yleisyys tuntematon, kaikille lääkemuodoille]

Ohimenevä verenpaineen nousu

Pakkausseloste

- Kohta 4

[Seuraava hättävä vaikutus tulisi jo sisältyä kaikille lääkemuodoille yleisyyden "tuntematon" alla, viitaten Euroopan komission päätöksen EMEA/H/A-31/1321 implementointiin]

Erittäin korkea verenpaine

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

| | |
|--|----------------------------|
| CMDh:n lausunnon hyväksyminen: | CMDh:n kokous kesäkuu 2016 |
| Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille: | 6.8.2016 |
| Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 5.10.2016 |

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le métoclopramide, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Un total de 40 cas de patients sans phéochromocytome a été retrouvé dans la base de données de pharmacovigilance de l'un des titulaires d'autorisation de mise sur le marché. Parmi ces cas, chez 13 patients l'augmentation de la pression artérielle a été la réaction principale observée, le délai de survenue étant compatible avec une relation de cause à effet et aucune autre explication n'a été rapportée. Dans la plupart de ces cas des augmentations importantes de la pression artérielle ont été rapportées (pression systolique jusqu'à 200-290 mmHg), et dans 6 cas sur 8 pour lesquels l'information était disponible, les patients avaient une hypertension sous-jacente, 5 cas sur 8 ont ressenti des symptômes liés à l'hypertension et un déchallenge positif été observé dans 5 cas sur 8. Une étude a montré une petite (mais statistiquement significative) augmentation transitoire de la pression artérielle systolique chez 20 patients hypertendus ayant reçu du métoclopramide (Kuchel, 1985). Bien que la preuve d'une relation de cause à effet soit limitée, le PRAC a considéré qu'une relation de cause à effet avec une augmentation transitoire de la pression artérielle était une possibilité envisageable. Le PRAC a considéré que ce risque devait être ajouté dans les informations sur le produit pour l'information des professionnels de santé.

Par conséquent, compte-tenu des données présentées dans le(s) PSUR (s) examinés, le PRAC a considéré que les modifications de l'information produit de médicaments contenant du métoclopramide étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au métoclopramide, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du métoclopramide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'/les autorisation(s) de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du métoclopramide sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification

des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

[L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans le SOC « Affections vasculaires » avec une fréquence indéterminée, pour toutes les formulations]

Augmentation transitoire de la pression artérielle

Notice

- Rubrique 4

[L'effet indésirable suivant doit déjà être présent dans toutes les formulations sous la fréquence “non connue”, suite à la mise en œuvre de la décision de la commission européenne EMEA/H/A-31/1321]

Tension artérielle très élevée

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

| | |
|---|------------------------------|
| Adoption de l'avis du CMDh: | Réunion du CMDh de juin 2016 |
| Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes: | 6 août 2016 |
| Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché): | 5 octobre 2016 |

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za metoklopramid, znanstveni zaključci su sljedeći:

Sveukupno 40 slučajeva s bolesnicima bez feokromocitoma izvučeno je iz sigurnosne baze podataka jednog od nositelja odobrenja. Od tih slučajeva, u 13 je opaženo povećanje krvnog tlaka kao glavna reakcija, vrijeme pojave odgovaralo je uzročnoj povezanosti s primjenom lijeka te nije bilo prijavljeno nijedno alternativno objašnjenje. U većini od tih slučajeva prijavljena su velika povećanja krvnog tlaka (sistolčki tlak do 200-290 mmHg), a u 6 od 8 slučajeva, gdje je ovaj podatak bio dostupan, bolesnici su imali već postojeću hipertenziju, 5 od 8 osjetilo je simptome povezane uz hipertenziju, dok je pozitivni *dechallenge* opažen u 5 od 8 slučajeva. Ispitivanje je pokazalo malen (ali statistički značajan) prolazni porast sistoličkog krvnog tlaka u 20 bolesnika s hipertenzijom koji su primili metoklopramid (Kuchel, 1985.). Iako dokazi o uzročno-posljedičnoj povezanosti mogu biti ograničeni, PRAC je smatrao da je uzročno-posljedična veza s prolaznim porastom krvnog tlaka razumna mogućnost. Kako bi se ovaj rizik osvijestio kod liječnika, PRAC je smatrao da ga je potrebno odraziti u informacijama o lijeku.

Stoga, u pogledu podataka prikazanih u pregledanim PSUR-evima, PRAC je smatrao da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže metoklopramid opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za metoklopramid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) metoklopramid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže metoklopramid trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8

[Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Krvožilni poremećaji“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „Nepoznato“, za sve oblike]

Prolazno povećanje krvnog tlaka

Uputa o lijeku

- Dio 4

[Sljedeći štetni događaj već treba biti uključen za sve oblike s učestalošću „Nepoznato“, u skladu s provedbom odluke Europske komisije EMEA/H/A-31/1321]

Vrlo visok krvni tlak

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

| | |
|---|--------------------------------|
| Usvajanje stajališta CMDh-a: | sastanak CMDh-a u lipnju 2016. |
| Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima: | 6. kolovoza 2016. |
| Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju): | 5. listopada 2016. |

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a metoklopramidra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az egyik forgalomba hozatali engedély jogosultjának gyógyszerbiztonsági adatbázisában összesen 40, nem pheochromocytomás betegnél előforduló esetet kerestek vissza.

Ezek közül, 13 esetben a legfontosabb megfigyelt mellékhatás a vérnyomás emelkedés volt, a megjelenésig eltelt idő összhangban volt az ok-okozati összefüggéssel és nem számoltak be alternatív magyarázatról. Azon esetek többségében magas vérnyomás emelkedésről számoltak be (200-290 mmHg-ig terjedő szisztolés vérnyomás), és 8 esetből 6-ban, ahol ez az információ rendelkezésre állt, a betegek alapbetegsége magasvérnyomás-betegség volt, 8-ból 5-ben tapasztaltak magas vérnyomásra utaló tüneteket, ami 8-ból 5 esetben a terápia felfüggesztésével megszűnt. Egy vizsgálat kismértékű (de statisztikailag szignifikáns) átmeneti szisztolés vérnyomás emelkedést mutatott 20, magasvérnyomás-betegségben szenvedő metoklopramidot alkalmazó betegnél (Kuchel, 1985). Habár az ok-okozati összefüggés bizonyítékai lehet, hogy korlátozottak, a PRAC úgy ítélte meg, hogy az átmeneti vérnyomás emelkedéssel kapcsolatos ok-okozati összefüggés legalábbis egy reális lehetőség. Következésképpen, a PRAC úgy ítélte meg, hogy ennek a kockázatnak szerepelnie kell a kísérőiratokban, hogy felhívják rá a szakemberek figyelmét.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben bemutatott adatok tükrében a PRAC úgy vélte, hogy a metoklopramidot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A metoklopramidra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a metoklopramid hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az e PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, metoklopramidot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.8 pont

[A következő mellékhatással kell kiegészíteni az „Érbetegségek és tünetek” szervrendszeri kategória (SOC) alatti felsorolást nem ismert gyakorisággal, minden gyógyszerforma esetén]

Átmeneti vérnyomás-emelkedés

Betegtájékoztató

- 4. pont

[A következő mellékhatást „nem ismert” gyakorisági kategóriában már mindegyik gyógyszerformára vonatkozó kísérőiratnak tartalmaznia kell, az EMEA/H/A-31/1321 számú Európai Bizottsági Határozata alapján]

Nagyon magas vérnyomás

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

| | |
|---|------------------------|
| A CMDh álláspont elfogadása: | 2016. június CMDh ülés |
| Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz: | 2016. augusztus 6. |
| Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által): | 2016. október 5. |

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir metoclopramid eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í öryggisgagnagrunni hjá einum markaðsleyfishafanum voru alls 40 tilvik tekin upp aftur hjá sjúklingum án krómfíklaæxlis. Af 13 þessara tilvika var blóðþrýstingshækkun aðalaukaverkunin sem kom fram, tími fram að aukaverkun samræmdist orsakatengslum og önnur skýring var ekki fyrir hendi. Í flestum þessara tilvika var greint frá mikilli blóðþrýstingshækkun (slagbilsþrýstingur allt að 200-290 mmHg) og af 6 tilvikum af 8 þar sem þessar upplýsingar lágu fyrir höfðu sjúklingar undirliggjandi háþrýsting, 5 af 8 fundu fyrir einkennum sem tengjast háþrýstingi, og aukaverkunin hvarf þegar notkun lyfsins var hætt í 5 tilvikum af 8. Í rannsókn var sýnt fram á litla (en tölfræðilega marktæka) tímabundna aukningu á slagbilsþrýstingi hjá 20 sjúklingum með háþrýsting sem höfðu fengið metoclopramid (Kuchel, 1985). Þótt vísbendingar um orsakatengsl kunni að vera takmarkaðar, telur PRAC að orsakasamband við tímabundna blóðþrýstingshækkun sé að a.m.k. raunhæfur möguleiki. PRAC telur að þessi hætta eigi að endurspeglast í lyfjaupplýsingunum til þess að læknað sé meðvitaðir um hana.

Því telur PRAC, byggt á niðurstöðum sem lagðar hafa verið fram við skoðun á PSUR skýrslum, að breytingar á lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda metoclopramid séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir metoclopramid telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem inniheldur virka efnið metoclopramid, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda metoclopramid og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til í samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingum (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.8

[Eftirfarandi aukaverkun á að bæta við undir líffærakerfi, Æðar, með tíðni ekki þekkt, fyrir öll lyfjaform]

Tímabundin blóðþrýstingshækkun

Fylgiseðill

- Kafli 4

[Eftirfarandi aukaverkun á nú þegar að vera talin upp fyrir öll lyfjaform með „tíðni ekki þekkt“, í samræmi við innleiðingu á ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar um EMEA/H/A-31/1321]

Mjög hár blóðþrýstingur

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

| | |
|---|--------------------------|
| Samþykki CMDh á niðurstöðunni: | CMDh fundur í júní 2016. |
| Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum: | 6. ágúst 2016 |
| Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa): | 5. október 2016 |

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per la metoclopramide, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Dal database di safety di uno dei MAH è stato estratto un totale di 40 casi di pazienti senza feocromocitoma. In 13 di questi casi la principale reazione osservata è stata l'aumento della pressione sanguigna, il tempo di insorgenza era compatibile con un'associazione causale e non veniva riportata nessuna spiegazione alternativa. Nella maggior parte di questi casi sono stati segnalati elevati incrementi della pressione arteriosa (pressione sistolica fino a 200-290 mmHg), in 6 degli 8 casi in cui questa informazione era disponibile i pazienti avevano un'ipertensione sottostante, 5 su 8 manifestavano sintomi legati all'ipertensione e un dechallenge positivo è stato osservato in 5 casi su 8. Uno studio ha dimostrato un piccolo (ma statisticamente significativo) aumento transitorio della pressione sanguigna sistolica in 20 pazienti ipertesi trattati con metoclopramide (Kuchel, 1985). Sebbene l'evidenza di un'associazione causale possa essere limitata, il PRAC considera che un rapporto causale con un aumento transitorio della pressione sanguigna sia almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ritiene che tale rischio debba riflettersi nelle informazioni sul prodotto per la consapevolezza dei medici.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nello PSUR esaminato, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto di medicinali contenenti metoclopramide siano giustificate.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla metoclopramide il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti metoclopramide sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti metoclopramide, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

[La seguente reazione avversa deve essere aggiunta all'interno della classificazione per sistemi e organi Patologie vascolari con una frequenza non nota, per tutte le formulazioni]

Aumento transitorio della pressione sanguigna

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4

[Il seguente evento avverso deve essere già incluso per tutte le formulazioni all'interno della frequenza "non nota", in seguito all'implementazione della Decisione della Commissione Europea EMEA/H/A-31/1321]

Pressione del sangue molto alta

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

| | |
|---|-----------------------------------|
| Adozione del parere del CMDh: | riunione del CMDh di giugno 2016} |
| Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti: | 06/08/2016 |
| Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio): | 05/10/2016 |

I priedas
Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto metoklopramido periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Vieno registruotojo saugumo duomenų bazėje buvo peržiūrėta informacija apie 40 atvejų pacientams, kuriems nebuvo diagnozuota feochromocitoma. 13 iš šių atvejų pagrindinė stebėta reakcija buvo kraujospūdžio padidėjimas, ir buvo priežastiniam ryšiui būdinga laiko sąsaja su reakcijos atsiradimo laiku bei nebuvo jokio kito paaiškinimo. Dauguma šių atvejų buvo pranešta apie labai didelį kraujospūdžio padidėjimą (sistolinis kraujospūdis iki 200 - 290 mmHg), 6 iš 8 atvejų pacientai jau sirgo hipertenzija, 5 iš 8 pacientams pasireiškė su hipertenzija susiję simptomai ir 5 iš 8 atvejų buvo teigiamas deprovokacijos mėginys. Tyrimas parodė mažą (bet statistiškai reikšmingą) laikiną 20 hipertenzija sergančių pacientų, vartojančių metoklopramidą, sistolinio kraujospūdžio padidėjimą (*Kuchel*, 1985). Nors priežastinio ryšio įrodymai gali būti riboti, *PRAC* nusprendė, kad priežastinis ryšys su trumpalaikiu kraujospūdžio padidėjimu vertinamas bent jau kaip galimas. *PRAC* nusprendė, kad ši rizika turi būti įtraukta į preparato informacinius dokumentus, atkreipiant sveikatos priežiūros specialistų dėmesį.

Todėl, atsižvelgiant į turimus įvertintų *PASP* duomenis, *PRAC* nusprendė, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, preparato informaciją.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl metoklopramido, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra metoklopramido, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimų sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra įregistruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metoklopramido, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas
Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir parvyškintas**, išbraukiamas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

[Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos į visų farmacinių formų organų sistemų klasės (OSK) „Kraujagyslių sutrikimai“ skyrelį, nurodant dažnį „dažnis nežinomas“]

Praeinantis kraujospūdžio padidėjimas

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius

[Toliau išvardytas šalutinis poveikis turi būti įtrauktas į visų farmacinių formų pakuotės lapelį, nurodant dažnį „dažnis nežinomas“, įgyvendinant Europos Komisijos sprendimą EMEA/H/A-31/1321]

Labai aukštas kraujospūdis

III priedas
Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

| | |
|--|---|
| Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i> : | 2016 m. birželio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis |
| Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms: | 2016 m. rugpjūčio mėn. 6 d. |
| Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas): | 2016 m. spalio mėn. 5 d. |

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par metoklopramīda periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Viena no RAĪ drošuma datubāzē iegūta informācija par kopumā 40 gadījumiem pacientiem bez feohromocitomas. No tiem 13 gadījumos galvenā novērotā reakcija bija asinsspiediena paaugstināšanās, un laiks līdz tās sākumam bija atbilstošs cēloņsakarības noteikšanai, un nebija ziņots par alternatīvu izskaidrojumu. Vairumā šādu gadījumu ziņots par izteiktu asinsspiediena paaugstināšanos (sistoliskais asinsspiediens līdz 200-290 mmHg), un 6 no 8 gadījumiem, par kuriem bija pieejama šī informācija, pacientiem iepriekš bija hipertensija, 5 no 8 gadījumiem pacientiem bija ar hipertensiju saistīti simptomi, un 5 no 8 gadījumiem novēroja pozitīvu reakciju atkārtotas provokācijas gadījumā. Pētījumā pierādīta neliela (bet statistiski nozīmīga) pārejoša sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanās 20 pacientiem ar hipertensiju, kam lietots metoklopramīds (*Kuchel*, 1985). Lai gan pierādījumi par cēloņsakarību var būt ierobežoti, *PRAC* uzskatīja, ka cēloņsakarība ar pārejošu asinsspiediena paaugstināšanos ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* uzskatīja, ka ārstu informētības nolūkā informācija par šo risku jāatspoguļo zāļu informācijā.

Tāpēc, ņemot vērā pārskatītajā(-os) PADZ minētos datus, *PRAC* uzskatīja, ka nepieciešamas izmaiņas metoklopramīdu saturošu zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par metoklopramīdu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu metoklopramīdu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur metoklopramīdu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

[Tālāk minētā blakusparādība visām zāļu formām jāpievieno SOK "Asinsvadu sistēmas traucējumi", biežums "nav zināmi"]

Asinsspiediena pārejoša paaugstināšanās

Lietošanas instrukcija

- 4. punkts

[Saskaņā ar Eiropas Komisijas lēmumu EMEA/H/A-31/1321 šai blakusparādībai visām zāļu formām jābūt jau iekļautai biežuma sadaļā "nav zināmi"]

Ļoti augsts asinsspiediens

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

| | |
|---|--|
| CMDh vienošanās pieņemšana: | 2016. gada jūnija <i>CMDh</i> sanāksme |
| Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm | 2016. gada 6. augusts |
| Vienošānās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu) | 2016. gada 5. oktobris |

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal metoclopramide, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Total ta' 40 każ ta' pazjenti li ma kellhomx phaeochromocytoma ġew irkuprati mid-dejtabejż ta' wiehed mill-MAH. Minn dawn il-każijiet, f' 13, iż-żieda fil-pressjoni tad-demmi kienet l-aktar reazzjoni osservata, iż-żmien sa meta bdiet kien kompatibbli ma' assoċjazzjoni kawżali u ma giet irrapportata ebda spjegazzjoni alternattiva. Fil-parti l-kbira ta' dawn il-każijiet ġew irrapportati żidiet għoljin fil-pressjoni tad-demmi (pressjoni sistolika sa 200-290 mmHg) u f' 6 mit-8 każijiet fejn din l-informazzjoni kienet disponibbli, il-pazjenti diġà kellhom l-ipertensjoni, 5 minn 8 kellhom sintomi li kellhom x'jaqsmu mal-ipertensjoni u f' 5 minn 8 każijiet kellhom eżitu pozittiv wara li twaqfet il-medicina. Studju wera żieda temporanja żgħira (iżda statistikament sinifikanti) fil-pressjoni sistolika tad-demmi f' 20 pazjent ipertensiv li nġhataw metoclopramide (Kuchel, 1985). Għalkemm l-evidenza ta' assoċjazzjoni kawżali hija limitata, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali b'żieda temporanja fil-pressjoni sistolika kienet, biex tgħid l-inqas, possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC jikkunsidra li dan ir-riskju għandu jiġi rifless fl-informazzjoni tal-prodott sabiex ikunu jafu dwaru it-tobba.

Għalhekk, skont dejta ppreżentata fil-PSUR(s) riveduti, il-PRAC jikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom metoclopramide, kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konkluzjonijiet xjentifiċi għal metoclopramide s-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih(om) metoclopramide mhux mibdul soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti fl-ambitu ta' din il-valutazzjoni singola tal-PSUR għandha(hom) tiġi(jiġu) varjata(i). Tant li għal prodotti mediċinali oħra li fihom metoclopramide attwalment awtorizzati fl-UE jew li huma suġġetti għal proċeduri futuri ta' awtorizzazzjoni fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn għandhom jiġu varjati skont dan.

Anness II

Emendi fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) b' mod nazzjonali

Emendi li għandhom jiġu inklużi fit-taqsimiet rilevanti tal-Informazzjoni tal-Prodott (kitba ġdida **b'sing taħtha u tipa grassa**, kitba mhassra ~~ingassata~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Taqsima 4.8

[Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) Disturbi vaskulari b'frekwenza mhux magħrufa , għall-formulazzjonijiet kollha]

Żieda temporanja fil-pessjoni tad-demmm

Fuljett ta' tagħrif

- Taqsima 4

[L-avveniment avvers li ġej għandu diġà jkun inkluż f'kull formulazzjoni taħt il-frekwenza "mhux magħrufa", b'referenza għall-implimentazzjoni tad-deċisjoni tal-Kummissjoni Ewropea EMEA/H/A-31/1321]

Pressjoni għolja hafna tad-demmm

Anness III

Skeda għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim

| | |
|---|--------------------------------|
| Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh: | Laqgħa tas-CMDh ta' Ġunju 2016 |
| Trasmissjoni tat-traduzzjonijiet tal-annessi tal-ftehim lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti: | 6 ta' Awwissu 2016 |
| Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq): | 5 ta' Ottubru 2016 |

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor metoclopramide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Een totaal van 40 gevallen bij patiënten zonder feochromocytoom werden gevonden in de veiligheidsdatabank van een van de vergunninghouders. Bij 13 van deze gevallen was verhoging van de bloeddruk de belangrijkste geobserveerde reactie, was de tijd tot aanvang compatibel met een causaal verband en werd een alternatieve verklaring niet gegeven. In de meeste van die gevallen werden grote verhogingen van de bloeddruk gemeld (systolische druk tot 200-290 mmHg). Bij 6 van de 8 gevallen waar deze informatie beschikbaar was, hadden patiënten een onderliggende hypertensie, 5 van de 8 ervoeren symptomen gerelateerd aan hypertensie en een positieve dechallenge werd gezien in 5 van de 8 gevallen. Een onderzoek toonde een kleine (maar statistisch significante), tijdelijke verhoging van de systolische bloeddruk aan bij 20 hypertensieve patiënten die metoclopramide kregen toegediend (Kuchel, 1985). Hoewel het bewijs voor een causaal verband misschien beperkt is, was het PRAC van mening dat een causale relatie met een tijdelijke verhoging van de bloeddruk op zijn minst een aannemelijke mogelijkheid is. Het PRAC was van mening dat dit risico dient te worden weergegeven in de productinformatie ter bewustwording van de arts.

In het licht van de gegevens gepresenteerd in de beoordeelde PSUR('s) was het PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die metoclopramide bevatten, gerechtvaardigd zijn.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor metoclopramide is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) metoclopramide bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die metoclopramide bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie
(nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

*[De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse
Bloedvataandoeningen met frequentie niet bekend, voor alle formuleringen]*

Tijdelijke verhoging van de bloeddruk

Bijsluiter

- Rubriek 4

*[De volgende bijwerking dient al opgenomen te zijn voor alle formuleringen met frequentie 'niet bekend',
volgend op de implementatie van de beslissing van de Europese Commissie EMEA/H/A-31/1321]*

Zeer hoge bloeddruk

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

| | |
|---|--------------------------------------|
| Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling: | Juni 2016, bijeenkomst van de CMD(h) |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties: | 06/08/2016 |
| Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 05/10/2016 |

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for metoklopramid er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Til sammen 40 tilfeller hos pasienter uten feokromocytom ble hentet fra bivirkningsdatabasen til en av innehaverne av markedsføringstillatelsen. Av disse sakene var blodtrykksøkning hovedreaksjonen hos 13 av tilfellene. Tidspunktet for hendelsen var forenlig med en årsakssammenheng, og ingen alternativ forklaring ble rapportert. I de fleste av disse tilfellene var store blodtrykksøkninger rapportert (systolisk trykk opptil 200-290 mmHg). I 6 av de 8 tilfellene hvor denne informasjonen var tilgjengelig, hadde pasientene underliggende hypertensjon. 5 av 8 opplevde symptomer relatert til hypertensjonen. «Positiv dechallenge» ble observert i 5 av 8 tilfeller. En studie viste en liten (men statistisk signifikant) forbigående økning i systolisk blodtrykk hos 20 hypertensive pasienter som fikk metoklopramid (Kuchel, 1985). Selv om bevis for en årsakssammenheng kan være begrenset, betraktet PRAC at en årsakssammenheng med en forbigående økning i blodtrykket var i det minste en rimelig mulighet. PRAC mente at denne risikoen bør gjenspeiles i produktinformasjonen for forskrivers oppmerksomhet.

I lys av data forelagt i den gjennomgåtte PSUR, anser PRAC det nødvendig med endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder metoklopramid.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for metoklopramid mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder metoklopramid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder metoklopramid er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.8

[Følgende bivirkning skal legges til under System Organklasse Karsykdommer med frekvens ikke kjent, for alle formuleringer]

Forbigående blodtrykksøkning

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 4

[Følgende bivirkninger skal allerede være inkludert med frekvens «ikke kjent», etter implementering av Kommisjonsvedtaket EMEA/H/A-31/1321]

Veldig høyt blodtrykk

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

| | |
|---|---------------------|
| Godkjenning av CMDh-vedtak: | Juni 2016 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 06/08/2016 |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 05/10/2016 |

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając ocenę komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji metoklopramid, wnioski naukowe są następujące:

Łącznie uzyskano informacje o 40 przypadkach pacjentów bez guza chromochłonnego, pochodzące z bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania od jednego z podmiotów odpowiedzialnych. W 13 spośród tych przypadków zwiększenie ciśnienia tętniczego było główną obserwowaną reakcją, czas do wystąpienia objawów wskazywał na związek przyczynowy oraz nie zgłoszono innego wyjaśnienia. W większości spośród tych przypadków zgłaszano znaczne zwiększenie ciśnienia krwi (ciśnienie skurczowe do 200-290 mmHg) oraz w 6 spośród 8 przypadków, w których ta informacja była dostępna, u pacjentów występowało wcześniej stwierdzone nadciśnienie tętnicze, u 5 spośród 8 pacjentów wystąpiły objawy związane z nadciśnieniem oraz u 5 spośród 8 pacjentów zaobserwowano ustąpienie objawów po zaprzestaniu stosowania leku. Badanie wykazało niewielkie (jednak istotne statystycznie) zwiększenie ciśnienia skurczowego u 20 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którym podawano metoklopramid (Kuchel, 1985). Choć dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowego mogą być ograniczone, komitet PRAC uznał, że związek przyczynowy z przemijającym zwiększeniem ciśnienia krwi można uznać za uzasadniony. Komitet PRAC uznał, że to ryzyko powinno być odzwierciedlone w drukach informacyjnych produktów leczniczych, dla świadomości lekarzy praktyków.

W oparciu o dane przedstawione w raporcie (raportach) PSUR, komitet PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających metoklopramid.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących metoklopramid, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających metoklopramid jest korzystny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR, powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające metoklopramid są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych produktu leczniczego (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8

[Następujące działanie niepożądane należy dodać w punkcie „Zaburzenia naczyniowe” klasyfikacji układów i narządów z częstością określoną jako „częstość nieznana”, dla wszystkich postaci leku]

Przemijające zwiększenie ciśnienia krwi

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 4

[Następujące działania niepożądane powinny być już zawarte, dla wszystkich postaci leku, w punkcie ‘częstość nieznana’, zgodnie z implementacją decyzji Komisji Europejskiej EMEA/H/A-31/1321]

Bardzo wysokie ciśnienie krwi

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

| | |
|---|---------------------------------|
| Przyjęcie postanowienia przez CMDh: | posiedzenie CMDH w czerwcu 2016 |
| Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym: | 6 sierpnia 2016 |
| Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny): | 5 października 2016 |

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação PRAC no PSUR para a metoclopramida, as conclusões científicas são as seguintes:

Um total de 40 casos em doentes sem feocromocitoma foi extraído da base de dados de segurança de um dos titulares da Autorização de Introdução no Mercado. Destes casos, em 13, o aumento da pressão arterial foi a principal reação observada, o tempo ao aparecimento foi compatível com uma associação causal e não foi notificada nenhuma explicação alternativa. Na maioria daqueles casos foram notificados grandes aumentos da pressão arterial (pressão sistólica até 200-290 mmHg), e em 6 dos 8 casos em que esta informação estava disponível os doentes tinham hipertensão subjacente, 5 em 8 tiveram sintomas relacionados com hipertensão e foi observada uma reexposição positiva em 5 dos 8 casos. Um estudo demonstrou um pequeno (mas estatisticamente significativo) aumento transitório na pressão arterial em 20 doentes hipertensos a quem tinha sido administrada metoclopramida (Kuchel, 1985). Embora as evidências de associação causal possam ser limitadas, o PRAC considerou que uma relação causal com um aumento transitório na pressão arterial era pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC considerou que este risco deve estar refletido na informação do medicamento para alertar os profissionais de saúde.

Por conseguinte, perante os dados disponíveis no PSUR revisto, o PRAC considerou que as alterações às informações de produto dos medicamentos contendo metoclopramida se justificavam.

O CHMP concorda com as conclusões científicas feitas pelo PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à metoclopramida, o CHMP considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo metoclopramida permanece inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP entende que os termos das Autorizações de Introdução de Mercado dos medicamentos no âmbito deste PSUR particular devem ser alterados. Na medida em que há mais medicamentos contendo metoclopramida atualmente autorizados na UE ou que estão sujeitos a futuros processos de autorizações na UE, o CHMP recomenda que os termos das Autorizações de Introdução no Mercado devem ser alterados.

Anexo II

Alterações à informação do produto dos medicamentos autorizados a nível nacional

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a bold**, texto apagado ~~rasurado~~).

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.8

[As seguintes reações adversas devem ser adicionadas à lista das Classes de Sistemas e Órgãos como vasculopatias com frequência desconhecida para todas as formulações]

Aumento transitório na pressão arterial

Folheto Informativo

- Secção 4

[As seguintes reações adversas já devem estar incluídas para todas as formulações com a frequência “desconhecido”, na sequência da implementação da decisão da Comissão Europeia EMEA/H/A-31/1321]

Pressão arterial muito alta

Anexo III

Calendário para a implementação da presente decisão

Calendário para a implementação da presente decisão

| | |
|--|-------------------------------|
| Adoção da posição do CHMP: | Reunião CHMP de junho de 2016 |
| Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição: | 6 agosto 2016 |
| Implementação da posição pelos Estados-Membros: (submissão da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 5 outubro 2016 |

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru metoclopramidă, concluziile științifice sunt următoarele:

Din baza de date de siguranță a unui deținător al autorizației de punere pe piață (DAPP), au fost extrase în total 40 de cazuri de administrare la pacienți fără feocromocitom. Dintre aceste cazuri, în 13 cazuri creșterea tensiunii arteriale a fost principala reacție observată, timpul până la debut a fost compatibil cu o relație de cauzalitate și nu s-a raportat o explicație alternativă. În cele mai multe dintre aceste cazuri, au fost raportate creșteri mari ale tensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică până la 200-290 mmHg), iar în 6 din 8 cazuri în care această informație a fost disponibilă pacienții aveau hipertensiune arterială preexistentă, 5 din 8 au prezentat simptome legate de hipertensiunea arterială, iar în 5 din 8 cazuri s-a observat ameliorarea simptomelor la întreruperea administrării (*dechallenge* pozitiv). Într-un studiu, s-a demonstrat o creștere tranzitorie mică (dar semnificativă statistic) a tensiunii arteriale sistolice la 20 de pacienți cu hipertensiune arterială preexistentă, cărora li s-a administrat metoclopramidă (Kuchel, 1985). Cu toate că dovezile unei relații de cauzalitate pot fi limitate, PRAC consideră că o relație de cauzalitate cu creșterea tranzitorie a tensiunii arteriale a fost, cel puțin, o posibilitate rezonabilă. PRAC consideră că acest risc trebuie transpus în informațiile despre medicament pentru a fi aduse la cunoștința medicilor practicieni.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS revizuite, PRAC consideră că modificările la informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin metoclopramidă au fost necesare.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru metoclopramidă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin metoclopramidă este neschimbat, cu condiția includerii modificărilor propuse în informațiile despre medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin metoclopramidă sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este ~~țaiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.8

[Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la categoria „Tulburări vasculare” a clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”, pentru toate formulările]

Creștere tranzitorie a tensiunii arteriale

Prospect

- Pct. 4

[Următorul eveniment advers trebuie să fi fost deja adăugat, pentru toate formulările, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”, ca urmare a implementării deciziei Comisiei europene pentru procedura EMEA/H/A-31/1321]

Tensiune arterială foarte mare

Anexa IV

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

| | |
|---|-------------------------------|
| Adoptarea poziției CMDh: | Reuniunea CMDh din iunie 2016 |
| Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente: | 6 august 2016 |
| Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață): | 5 octombrie 2016 |

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre metoklopramid sú vedecké závery nasledovné:

Celkovo bolo v bezpečnostnej databáze jedného z držiteľov vyhládaných 40 prípadov u pacientov bez feochromocytómu. Z toho, v 13 prípadoch bolo zvýšenie krvného tlaku hlavnou pozorovanou reakciou, čas do nástupu bol kompatibilný s príčinnou súvislosťou a nebolo zaznamenané žiadne alternatívne vysvetlenie. Vo väčšine týchto prípadov bolo zaznamenané zvýšenie krvného tlaku (systolický tlak až do 200 – 290 mmHg) a v 6 prípadoch z 8, u ktorých bola táto informácia dostupná, mali pacienti základnú hypertenziu, 5 z 8 pociťovalo symptómy súvisiace s hypertenziou a v 5 z 8 bol pozorovaný pozitívny dechallenge. Štúdia preukázala malé (ale štatisticky významné) prechodné zvýšenie systolického krvného tlaku u 20 hypertenzných pacientov, ktorým bol podávaný metoklopramid (Kuchel, 1985). Hoci dôkaz príčinnej súvislosti môže byť obmedzený, PRAC si myslí, že príčinná súvislosť s prechodným zvýšením krvného tlaku bola aspoň opodstatnenou možnosťou. PRAC si myslí, že toto riziko sa má odraziť v písomnej informácii kvôli upovedomeniu praktických lekárov.

Preto, vzhľadom na údaje v hodnotenom PSURe(och) považuje PRAC zmeny v písomnej informácii o liekoch s obsahom metoklopramidu za oprávnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre metoklopramid je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) metoklopramid je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce metoklopramid, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Eruópskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácie o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.8

[Nasledovný nežiaduci účinok sa má pridať do triedy orgánových systémov Poruchy ciev, s frekvenciou neznámou, pre všetky liekové formy]

Prechodné zvýšenie tlaku krvi

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 4

[Nasledovný nežiaduci účinok sa má už zahrnúť pre všetky liekové formy s frekvenciou neznámou, v nadväznosti na implementáciu rozhodnutia Európskej komisie EMEA/H/A-31/1321]

Veľmi vysoký krvný tlak

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie stanoviska

| | |
|---|-----------------------------|
| Prijatie stanoviska CMDh: | Zasadnutie CMDh v júni 2016 |
| Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom: | 6. augusta 2016 |
| Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii): | 5. októbra 2016 |

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za metoklopramid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V varnostni podatkovni bazi enega od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom je bilo skupno najdenih 40 primerov neželenih učinkov pri bolnikih brez feokromocitoma. V 13 od teh primerov je bilo zvišanje krvnega tlaka glavna opažena reakcija, čas do njenega pojava je bil združljiv z vzročno povezanostjo in možna alternativna razlaga ni bila zabeležena. V večini teh primerov so poročali o velikem zvišanju krvnega tlaka (sistoličnega krvnega tlaka vse do 200–290 mmHg). V 6 od 8 primerov, za katere je bila informacija na voljo, so bolniki že predhodno imeli hipertenzijo, v 5 od 8 primerov so se pojavili s hipertenzijo povezani simptomi in v 5 od 8 primerov so opazili pozitivno deprovokacijo. Študija je pokazala majhno, toda statistično značilno prehodno zvišanje sistoličnega krvnega tlaka pri 20 hipertenzivnih bolnikih, ki so dobili metoklopramid (Kuchel, 1985). Čeprav je dokazov o vzročni povezanosti malo, je odbor PRAC ocenil, da je vzročna povezanost s prehodnim zvišanjem krvnega tlaka vsaj smiselna možnost. Odbor PRAC meni, da mora biti to tveganje razvidno iz informacij o zdravilu, tako da se ga zdravniki zavedajo.

Odbor PRAC zato glede na podatke, predstavljene v pregledanem PSUR/pregledanih PSUR, meni, da so utemeljene spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo metoklopramid.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za metoklopramid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) metoklopramid nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo metoklopramid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)>

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.8

[Naslednji neželeni učinek je treba dodati pri organskem sistemu "Žilne bolezni" s pogostnostjo neznana, za vse formulacije]

Prehodno zvišanje krvnega tlaka

Navodilo za uporabo

- Poglavje 4

[Naslednji neželeni učinek bi moral že biti vključen za vse formulacije s pogostnostjo "neznana", kot posledica implementacije Odločbe Evropske komisije o postopku EMEA/H/A-31/1321]

Zelo visok krvni tlak

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

| | |
|---|------------------------------------|
| Sprejetje stališča skupine CMDh: | Zasedanje skupine CMDh junija 2016 |
| Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom: | 6. avgust 2016 |
| Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 5. oktober 2016 |

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för metoklopramid dras följande vetenskapliga slutsatser:

Totalt 40 fall med patienter utan feokromocytom återfanns i säkerhetsdatabasen hos ett medlemsland. Hos 13 av dessa fall var ett förhöjt blodtryck den huvudsakliga reaktionen som observerades. Tid till symtomdebut var förenlig med ett orsakssamband och ingen alternativ förklaring rapporterades. I de flesta fall rapporterades stora förhöjningar av blodtrycket (systoliskt blodtryck upp till 200-290 mm Hg) och hos 6 av 8 fall, där denna information var tillgänglig, hade patienterna en underliggande hypertoni. 5 av dessa 8 fall upplevde symtom som kunde relateras till hypertoni och en positiv utsättning av läkemedlet observerades hos 5 av 8 fall. En studie visade en liten (men statistiskt signifikant) övergående förhöjning av systoliskt blodtryck hos 20 hypertensiva patienter som behandlades med metoklopramid (Kuchel, 1985). Även om belegg för ett orsakssamband kan vara begränsat, ansåg PRAC att ett orsakssamband med en övergående förhöjning av blodtrycket åtminstone var en rimlig möjlighet. PRAC ansåg att denna risk bör återspeglas i produktinformationen för att öka medvetenheten hos förskrivare.

Därför, med hänsyn till de data som presenterades i de granskade periodiska säkerhetsrapporterna ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller metoklopramid var berättigade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för metoklopramid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller den aktiva substansen metoklopramid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller metoklopramid för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~överstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

[Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Blodkärl med frekvensen Ingen känd frekvens, för alla beredningsformer]

Övergående ökning av blodtrycket

Bipacksedel

- Avsnitt 4

[Följande biverkning bör redan ingå för alla beredningsformer med frekvensen “Ingen känd frekvens”, enligt Europeiska kommissionens beslut EMEA/H/A-31/1321]

Mycket högt blodtryck

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

| | |
|---|-----------------------|
| Antagande av CMD(h):s ställningstagande: | Juni 2016 CMD(h)-möte |
| Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter: | 6 augusti 2016 |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 5 oktober 2016 |