

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for inddragelse af
markedsføringstilladelse/ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelse**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler med metoclopramid som eneste aktive indholdsstof (se bilag I)

Baggrund

Metoclopramid er et substitueret benzamid, der anvendes på grund af sine prokinetiske og antiemetiske egenskaber. Det har parasympatomimetisk aktivitet og er desuden en dopaminreceptor- (D2-) antagonist med direkte virkning på kemoreceptorens aktiveringsområde. Det har derudover egenskaber som serotoninreceptor- (5-HT3-) antagonist.

Metoclopramid har været godkendt i EU siden 1960'erne og er omfattet af markedsføringstilladelser i alle medlemsstaterne foruden Norge og Island. Det dispenseres som en række forskellige lægemiddelformer (f.eks. tablet, depottablet, oral opløsning, suppositorium, injektionsvæske). Også kombinationsprodukter er godkendt, men ved denne procedure omfatter vurderingen kun monokomponentprodukterne.

De godkendte indikationer for de berørte produkter er forskellige, man kan bredt inddeles således:

- Kemoterapi- eller stråleterapiinduceret kvalme og opkastning
- Postoperativ kvalme og opkastning
- Kvalme og opkastning ved migræne
- Kvalme og opkastning af andre årsager
- Gastrointestinale motilitetsforstyrrelser, herunder gastroparese
- Gastroøsofagealt refluks sygdom og dyspepsi
- Adjuvans til kirurgiske og radiologiske procedurer

Hvert produkt er godkendt til en eller flere af disse indikationer, og i nogle tilfælde er indikationen begrænset til voksne og/eller børn. Der er ingen klar sammenhæng mellem formuleringer og indikationer.

Metoclopramid krydser blod-hjernebarrieren og er forbundet med ekstrapyramidale forstyrrelser og andre alvorlige neurologiske bivirkninger, der navnlig er et problem hos børn.

Ud over den neurologiske risiko er der risiko for kardiovaskulære bivirkninger, herunder sjældne, men potentielt alvorlige reaktioner som bradykardi, atrioventrikulært blok og hjertestop, der hovedsagelig beskrives i forbindelse med intravenøse formuleringer.

En pædiatrisk arbejdsdelingsprocedure i henhold til artikel 45 i forordning (EF) nr. 1901/2006¹ til vurdering af oplysninger fra pædiatriske undersøgelser med metoclopramid blev afsluttet i 2010 med en anbefaling af, at medlemsstaterne indførte følgende ændringer i produktoplysningerne:

- Kontraindikation hos nyfødte
- Kun de intravenøse formuleringer skal fortsat være godkendt til pædiatriske patienter > 1 år, og kun til indikationen "behandling af postoperativ kvalme og opkastning"

¹ Rapporteur's public paediatric assessment report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No. 1901/2006, as amended, on Primperan (and others) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001), (2010). Retrieved from http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf

- Indførelse af særlige advarsler og forsigtighedsregler, hovedsagelig vedrørende ekstrapyramidale bivirkninger

Efter afslutning af proceduren i medfør af artikel 45 i forordning (EF) nr. 1901/2006 foretog de franske kompetente myndigheders udvalg vedrørende markedsføringstilladelser en national vurdering af benefit/risk-forholdet for metoclopramid hos børn og besluttede i oktober 2011 at udvide kontraindikationen til at omfatte alle børn under 18 år for alle formuleringer. Dette var baseret på utilstrækkeligheden af evidensen for virkning hos børn til de berørte indikationer og sikkerhedsproblemet bestående i neurologiske symptomer.

På baggrund af risikoen for neurologiske og kardiovaskulære bivirkninger og den begrænsede evidens for virkning ved alle godkendte indikationer indledte de franske kompetente myndigheder en indbringelse i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede CHMP om at gennemgå benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende metoclopramid til alle populationer, navnlig børn og ældre. De franske kompetente myndigheder fandt det navnlig vigtigt, at de terapeutiske indikationer og sikkerhedsoplysninger blev bragt i indbyrdes overensstemmelse i alle medlemsstater.

Data vedrørende virkning

For størstedelen af de i EU godkendte indikationer foreligger der kun meget begrænsede data af høj kvalitet om virkningen af metoclopramid. En stor del af de foreliggende data er udledt af undersøgelser med nyere midler såsom 5-HT₃-receptorantagonister og giver derfor ikke altid mulighed for en endelig konklusion om virkningen af metoclopramid på grund af manglende sammenligning med placebo. Doser, administrationsveje og behandlingsvarigheder for metoclopramid i disse undersøgelser er ikke altid overensstemmende, og der blev kun fundet én særlig dosisfastsættelsesundersøgelse (ved postoperativ kvalme og opkastning).

Kemoterapiinduceret kvalme og opkastning

I mangel af placebokontrollerede undersøgelser er det ikke muligt at vurdere den absolutte virkning af metoclopramid til disse indikationer. Den relative virkning må som sådan vurderes ved sammenholdelse med 5-HT₃-receptorantagonisterne.

Akut kemoterapiinduceret kvalme og opkastning

Både Jantunen-metaanalysen og de vurderede randomiserede kliniske undersøgelser viser, at hvad enten metoclopramid administreres intravenøst eller oralt, er det vedholdende inferiørt i forhold til 5-HT₃-receptorantagonister til forebyggelse af akut kemoterapiinduceret kvalme og opkastning ved stærkt eller moderat emetogen kemoterapi.

De forelagte data synes at vise, at metoclopramid er effektivt ved stærkt emetisk kemoterapi, når det gives intravenøst i doser fra 6 til 10 mg/kg/dag. Når det anvendes ved moderat emetisk kemoterapi synes det at være effektivt i doser fra 30 til 60 mg.

Det bemærkes, at oversigten udarbejdet af Jantunen *et al.* beskriver de anvendte lave doser af metoclopramid (20-80 mg) som "utilstrækkelige" og konkluderer, at dette muligvis ikke er velegnet som sammenligningsstof til 5-HT₃-receptorantagonister.

Forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning

De forelagte data vedrørende forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning omfatter hovedsagelig patienter, der fik moderat emetogen kemoterapi og orale doser af metoclopramid på 10-20 mg tre eller fire gange dagligt. Disse data er mere overensstemmende og viser, at metoclopramid i disse orale doser har en virkning svarende til 5-HT₃-receptorantagonisters.

Stråleterapiinduceret kvalme og opkastning

Der findes kun meget begrænsede data om anvendelse af metoclopramid til forebyggelse af stråleterapiinduceret kvalme og opkastning. Der vides imidlertid ikke at være særlige forskelle i den udløsende mekanisme ved stråleterapiinduceret i forhold til kemoterapiinduceret kvalme og opkastning, hvorfor det kan være hensigtsmæssigt at ekstrapolere data fra kemoterapiinduceret til stråleterapiinduceret kvalme og opkastning.

Skønt der i nogle tilfælde er godkendt et højdosisregime (2-10 mg/kg/dag) til forebyggelse af akut stråleterapiinduceret kvalme og opkastning, er der også udført undersøgelser med en dosering på 10 mg tre gange dagligt, og virkningen af denne dosering bliver ikke betvivlet.

Postoperativ kvalme og opkastning

De forelagte data om virkningen af metoclopramid ved postoperativ kvalme og opkastning viser sammenlignelig virkning med andre aktive stoffer, der er godkendt til denne indikation. Næsten samtlige data vedrører intravenøs administration af metoclopramid, og i størstedelen af de vurderede undersøgelser blev der anvendt en dosis på 10 mg.

Kvalme og opkastning ved migræne

De forelagte data viser, at metoclopramid som følge af sine antiemetiske egenskaber har virkning ved kvalme og opkastning ved akut migræne. Desuden kan metoclopramid på grund af sine prokinetiske egenskaber også spille en rolle, når det gives oralt i kombination med analgetika. Data om doseringen synes at vise, at virkningen ikke øges ved enkeltdoser af metoclopramid ud over 10 mg.

Kvalme og opkastning af andre årsager

De forelagte data er begrænsede og blev genereret i forskellige scenarier, hvor der kan optræde kvalme og opkastning. Det er vanskeligt at drage konklusioner om den absolutte virkning af metoclopramid i hvert af disse scenarier, men tilsammen viser dataene, at metoclopramid har virkning på kvalme og opkastning af forskellig årsag.

Gastrointestinale motilitetsforstyrrelser

En oversigtsartikel af Lee *et al.* giver en dækkende sammenfatning af evidensen for virkningen ved diabetisk gastroparese. Metoclopramid fandtes at forbedre ventrikeltømningen og lindre symptomerne ved korttidsbehandling af diabetisk og idiopatisk gastroparese mere end placebo, men på langt sigt sås ikke vedholdende gavnlige virkning. Gastroparese er i mange tilfælde en kronisk sygdom, der kræver langvarig behandling, hvorfor de eksisterende data ikke findes at underbygge anvendelsen til denne indikation.

Gastroøsofageal refluks sygdom og dyspepsi

De forelagte data giver kun ringe evidens for virkningen af metoclopramid til behandling af gastroøsofageal refluks sygdom eller dyspepsi og er ikke samstemmende hvad angår virkningen.

Desuden omfattede de eksisterende undersøgelser kun et meget lille antal patienter og en kort behandlingsperiode. Det bemærkes endvidere, at der til denne indikation findes andre anerkendte midler, herunder protonpump hæmmere og H₂-receptorantagonister, for hvilke der er påvist et klart positivt benefit/risk-forhold ved akut og kronisk anvendelse. Både gastroøsofageal refluks sygdom og dyspepsi kan være kroniske sygdomme, hvorfor de eksisterende data ikke kan anses for fyldestgørende at underbygge anvendelsen ved disse indikationer.

Adjuvans til kirurgiske og radiologiske procedurer

Der findes kun meget begrænsede data til støtte for virkningen af metoclopramid til denne indikation, og de eksisterende data er ikke samstemmende. De vurderede undersøgelser synes at vise, at metoclopramid afkorter den gastriske passagetid. Dette havde imidlertid ingen indflydelse på den tid, det tog at foretage undersøgelsen. Sådanne begrænsede og usammenhængende data

giver ikke mulighed for en positiv konklusion om virkningen af metoclopramid ved denne indikation.

Pædiatrisk population

Størstedelen af de data om virkning, der er forelagt under denne procedure, var i forvejen vurderet under den tidligere pædiatriske arbejdsdelingsprocedure i medfør af artikel 45 i forordning (EF) nr. 1901/2006, og de nye oplysninger bibragte ikke relevante nye elementer til den tidligere vurdering.

Der er tilstrækkelig evidens for virkningen af metoclopramid til behandling af postoperativ kvalme og opkastning hos den pædiatriske population. Til denne indikation er kun den intravenøse formulering relevant, hvilket er på linje med udfaldet af proceduren i medfør af artikel 45 i forordning (EF) nr. 1901/2006.

Vedrørende forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning tilsluttede udvalget sig den tidligere vurdering: De begrænsede data viser, at metoclopramid er inferior i forhold til 5-HT₃-receptorantagonister. Udvalget tog dog også anbefalingerne fra British National Formulary for children (BNFc) i betragtning, der er valideret i forhold til ny evidens, retningslinjer for bedste praksis og rådgivning fra et net af kliniske eksperter. For patienter med lav risiko for emese er det ifølge BNFc ofte effektivt at fortsætte forbehandlingen med metoclopramid i op til 24 timer efter kemoterapi. Til denne indikation indledes forebyggende behandling før kemoterapi sædvanligvis med en 5-HT₃-receptorantagonist, efterfulgt af metoclopramid (sædvanligvis oralt) i yderligere 24-48 timer. Dette behandlingsalternativ kan være særlig relevant på grund af sammenhængen mellem langvarig anvendelse af 5-HT₃-receptorantagonister og bivirkninger i form af konstipation og hovedpine, som kan være svære og dårligt tolererede. På baggrund af de begrænsede behandlingsalternativer for den pædiatriske population i dette scenarie kan det være acceptabelt at bibeholde indikationen forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning som andetvalgsbehandling trods de manglende pålidelige data om virkning. Til denne særlige indikation hos den pædiatriske population kan både de parenterale og orale lægemiddelformer være egnede.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Manifest nyresvigt er defineret som $\text{ClCr} \leq 15 \text{ ml/min}$, hvorfor dette afskæringspunkt bør indgå i alle doseringsanbefalinger. Der er påvist væsentligt nedsat clearance af metoclopramid hos denne population i de forelagte undersøgelser. I dette tilfælde vil en dosisreduktion på 75 % være påkrævet. For patienter med moderat til svær nyrefunktionsnedsættelse ($\text{ClCr} 15\text{-}60 \text{ ml/min}$) vil en reduktion på 50 % dog fortsat være passende.

Den foreliggende evidens fra små enkeltdosisundersøgelser tyder på, at clearance af metoclopramid er væsentligt nedsat hos patienter med levercirrose. Der synes ikke at foreligge farmakokinetiske data om gentagen dosering, og der er heller ingen sammenlignende data for leverfunktionsnedsættelse af forskellig grad. I mangel af sådanne data kan der ikke fremsættes særlige anbefalinger for leverfunktionsnedsættelse af lavere grader. Ved svær leverfunktionsnedsættelse er den eksisterende anbefaling om 50 % dosisreduktion passende.

Sikkerhedsdata

Metoclopramid er længe blevet sat i forbindelse med risiko for alvorlige neurologiske bivirkninger såsom akutte ekstrapyramidale symptomer og irreversibel tardiv dyskinesi. Af de vurderede data fremgår det, at risikoen for akutte dystonier øges ved anvendelse af høje doser og er større hos børn end hos voksne. Ældre synes ved lang tids behandling at være særlig udsat for at udvikle tardiv dyskinesi, som i nogle tilfælde kan være irreversibel. Langsom intravenøs administration af dosis som en bolus i løbet af mindst 3 minutter mindsker risikoen for alle dystoniske reaktioner.

For børn er der desuden indberettet et betydeligt antal tilfælde af overdosering. Det konstateres, at der i de fleste af tilfældene er anvendt flydende orale formuleringer med høj koncentration, der er

godkendt som en række forskellige formuleringer (orale dråber, oral opløsning, sirup) med meget forskellig koncentration og en række forskellige administrationsanordninger. Heraf fremgår, at doseringens nøjagtighed og reproducerbarhed er et problem navnlig ved formuleringer med høj koncentration og i det mindste delvis kan forklare indberetningerne om accidentel overdosering hos den pædiatriske population. De orale flydende formuleringer med høj koncentration giver mulighed for utilsigtet fejlansøgelse ved administration af højere doser end den tilsigtede. Hvis der indføres tiltag til sikring af nøjagtig dosering og mindske af risikoen for overdosering, er orale flydende formuleringer imidlertid fortsat et vigtigt og velegnet alternativ til anvendelse hos den pædiatriske population.

Trods de indberettede alvorlige kardiovaskulære reaktioner med metoclopramid (hovedsagelig ved intravenøs administration) er der ikke registreret nye signaler af betydning. Udvalget overvejede forslaget fra en markedsføringstilladelsesindehaver om eksplicit at begrænse intravenøs administration til centre, der råder over genoplivningsudstyr, men bemærkede, at sådant udstyr i forvejen forefindes på de fleste behandlingssteder, hvor der gives intravenøse lægemidler.

De publicerede epidemiologiske undersøgelser, der i en række lande er udført vedrørende sikkerheden af metoclopramid under graviditet, viste samstemmende, at der ikke var sammenhæng mellem eksponering under graviditet og risiko for alvorlige medfødte misdannelser. Metoclopramid kan derfor anvendes under graviditet, hvis det er klinisk begrundet. Der er imidlertid konstateret enkelte tilfælde af ekstrapyramidale reaktioner hos nyfødte, som blev eksponeret for metoclopramid før fødslen. Risiko for nyfødte kan derfor ikke udelukkes, og metoclopramid bør undgås i den sidste del af graviditeten.

Metoclopramid udskilles i modermælk, og skønt de foreliggende data ikke giver grund til betænkelighed, kan påvirkning af brystbarnet ikke udelukkes. Det er derfor hensigtsmæssigt at undgå anvendelse af metoclopramid under amning.

Den foreliggende evidens vedrørende CYP2D6-polymorfier tyder sammen med data om interaktioner med CYP2D6-hæmmere på, at hæmning af denne metaboliseringsvej som følge af polymorfier eller farmakokinetisk interaktion med andre lægemidler kan have potentiel klinisk betydning, selv om CYP2D6-metabolisering ikke er den vigtigste metaboliseringsvej for metoclopramid. Skønt den kliniske betydning heraf er usikker, bør patienterne overvåges for bivirkninger.

Foranstaltninger til risikominimering

Efter gennemgang af de forelagte data finder CHMP, at der foruden ændringer af produktinformationen med henblik på anvendelse af mindste effektive dosis og begrænset behandlingsvarighed er behov for følgende tiltag for at sikre risikofri og effektiv anvendelse af lægemidlet:

- Begrænsning af den maksimale koncentration/dosering for visse formuleringer for at sikre, at patienterne ikke utilsigtet udsættes for højere doser end den anbefalede enkeltdosis af produktet.
- Orale flydende formuleringer til anvendelse hos børn skal være forsynet med en egnet doseringsenhed (f.eks. en oral sprøjte med målestreger) for at sikre en nøjagtigt afmålt dosis og undgå accidentel overdosering.

Samlet konklusion

Der foreligger kun begrænsede data om virkningen af metoclopramid ved de forskellige terapeutiske indikationer, der er godkendt i EU, men tilsammen viser dataene, at produktet er effektivt til behandling af kvalme og opkastning af forskellige årsager. For størstedelen af indikationerne foreligger der kliniske data til vurdering af doseringen 10 mg tre gange dagligt. Skønt der i nogle tilfælde er godkendt højere doser, fremgår det ikke klart af de eksisterende data,

at højere doser resulterer i øget virkning. Desuden tyder dataene på, at bivirkningsbelastningen øges med dosis. For at minimere risikoen for alvorlige neurologiske bivirkninger såsom akutte ekstrapyramidale symptomer og irreversibel tardiv dyskinesi bør dosis derfor begrænses til den mindste effektive dosis, der for voksne anses at være 10 mg tre gange dagligt.

Voksne:

Til terapeutiske indikationer såsom *forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning, forebyggelse af stråleterapiinduceret kvalme og opkastning, forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning* samt *symptomatisk behandling af kvalme og opkastning, herunder kvalme og opkastning ved migræne*, viser dataene virkning ved lave doser (10 mg tre gange dagligt), hvilket minimerer risikoen for alvorlige neurologiske bivirkninger. For disse indikationer anså udvalget derfor benefit/risk-forholdet for at være positivt.

For indikationen *akut kemoterapiinduceret kvalme og opkastning* foreligger der en del data, der viser virkning, men der kræves høje intravenøse doser af metoclopramid, som indebærer højere risici ikke kun for neurologiske, men også kardiovaskulære bivirkninger (herunder hjertestop). Udvalget fandt derfor, benefit/risk-forholdet for denne indikation er negativt, og anbefalede, at den slettes.

De parenterale formuleringer med større koncentration end 5 mg/ml, der på nuværende tidspunkt er godkendt i EU (hovedsagelig til behandling af akut kemoterapiinduceret kvalme og opkastning), er ikke egnede til administration af en dosis på 10 mg. I betragtning af den nye doseringsanbefaling anses de derfor for at have et negativt benefit/risk-forhold og bør afregistreres.

Vedrørende indikationerne *gastrointestinale motilitetsforstyrrelser, herunder gastroparese og gastroøsofageal refluks sygdom og dyspepsi*, bemærkede udvalget, at de i det væsentlige er kroniske tilstande, der ofte kræver langvarig behandling. Der er ikke forelagt data til dokumentation af virkningen af metoclopramid i den nødvendige behandlingstid, men der er evidens for, at ovennævnte risici øges ved langvarig behandling. Udvalget konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for <X> til disse indikationer er negativt.

For indikationen *adjuvans til kirurgiske og radiologiske procedurer* findes der kun meget begrænsede data om virkning, og de eksisterende data er ikke samstemmende. De vurderede undersøgelser synes at vise, at metoclopramid reducerer den gastriske passagetid, men dette resulterede ikke i et klinisk meningsfyldt udfald (den tid, der medgår til at udføre undersøgelsen). I fravær af en godtgjort gavnlig virkning og i betragtning af sikkerhedsprofilen af metoclopramid anså udvalget benefit/risk-forholdet for metoclopramid til denne indikation for at være negativt.

Børn

For størstedelen af indikationerne foreligger der kun meget begrænsede data om virkningen af metoclopramid hos den pædiatriske population. Undtagelsen er *behandling af manifest postoperativ kvalme og opkastning*, der allerede anbefalede opretholdt i en tidligere arbejdsdelingsprocedure i medfør af artikel 45 i forordning (EF) nr. 1901/2006. CHMP tilsluttede sig konklusionerne fra den tidligere vurdering, men noterede sig desuden, at der hos den pædiatriske population kun findes begrænsede behandlingsalternativer, navnlig ved forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning, som kan være en invaliderende tilstand.

Metoclopramid har længe været optaget i British National Formulary for children (BNFc), der er blevet valideret med ny evidens, retningslinjer for bedste praksis og rådgivning fra et net af kliniske eksperter. Udvalget fandt derfor, at benefit/risk-forholdet kan anses for positivt for metoclopramid til *forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning* hos den pædiatriske population baseret på de langvarige erfaringer med anvendelsen og det kliniske behov for behandlingsmuligheder til den pædiatriske population. Til denne indikation og population anses det for særlig vigtigt at råde over orale formuleringer.

Data vedrørende sikkerheden synes imidlertid at vise, at methæmoglobinæmi næsten udelukkende forekommer hos børn, og at børn også har højere risiko for alvorlige neurologiske bivirkninger. Derfor bør anvendelsen af metoclopramid forbeholdes situationer, hvor andre behandlinger ikke har været effektive eller ikke kan anvendes. Til indikationerne *behandling af manifest postoperativ kvalme og opkastning* og *forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning hos børn* bør metoclopramid derfor kun være andetvalgsbehandling.

Orale flydende formuleringer

De fleste tilfælde af accidentel overdosering fandt sted hos børn ved anvendelse af flydende orale formuleringer med høj koncentration. Dette problem kan skyldes, at doseringen er unøjagtig eller ikke reproducerbar, uklar information om doseringen og muligvis vanskelighed ved at måle og administrere den korrekte dosis, navnlig af formuleringer med høj koncentration og med utilstrækkeligt validerede doseringsanordninger. Udvalget fandt derfor, at det er en vigtig risikominimeringsforanstaltning at begrænse den maksimale koncentration af flydende orale formuleringer til 1 mg/ml, at sørge for klare anvisninger i produktinformationen om doseringen til pædiatriske patienter og for, at sådanne flydende orale formuleringer leveres med en velegnet doseringsanordning såsom en oral sprøjte med målestreger.

Suppositorier

Udvalget konstaterede, at en formulering som suppositorier med styrken 20 mg er godkendt i visse medlemsstater. Som nævnt er der ingen evidens for, at doser over 10 mg resulterer i større virkning. Derimod øges risikoen for alvorlige neurologiske bivirkninger. I betragtning af, at den anbefalede dosering er 10 mg tre gange dagligt, og at denne lægemiddelform ikke giver mulighed for dosisjustering, fandt udvalget benefit/risk-forholdet for suppositorier i styrken 20 mg negativt.

CHMP godkendte en direkte meddelelse til sundhedspersoner (DHPC) med henblik på en hurtig formidling af resultatet af denne gennemgang.

Efter vedtagelsen af CHMP's udtalelse i juli 2013 modtoges en anmodning om fornyet overvejelse fra en af de markedsføringstilladelsesindehavere, som var involveret i proceduren.

Fornyet overvejelserprocedure

Indehaveren af markedsføringstilladelsen tilsluttede sig ikke CHMP's anbefalinger om tilbagekaldelse af orale væskeformige formuleringer med en koncentration over 1 mg/ml. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt, at orale flydende formuleringer med koncentration over 1 mg/ml fortsat er nyttige til voksne patienter hvad angår doseringen (med en mere koncentreret opløsning kræves færre dråber for at opnå den tilsigtede dosis) og hvad angår bekvem administration sammenlignet med tabletter. Desuden kan virkningen være hurtigere indsættende med opløsningen end med tabletterne, da tabletterne først skal opløses i mave-tarmkanalen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt koncentrationen 4 mg/ml velegnet til voksne, men vedgik, at den er for høj til børn, og foreslog derfor foranstaltninger til undgåelse af overdosering af børn, herunder en kontraindikation hos denne patientpopulation.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde ikke data til støtte for ovenstående påstande.

I sin udtalelse fra juli 2013 anbefalede CHMP for alle indikationer til voksne en enkeltdosis på 10 mg op til tre gange dagligt. Denne dosering gælder alle orale formuleringer og er ikke afhængig af legemsvægt.

I forbindelse med dosisjustering ved nedsat nyrefunktion og leverfunktion er det korrekt, at orale flydende formuleringer har en fordel frem for faste lægemiddelformer, men højere koncentrationer (såsom 4 mg/ml) har ingen yderligere fordel i forhold til den foreslåede koncentration på 1 mg/ml. De anbefalede dosisreduktioner på 50 % og 75 % ved henholdsvis nedsat leverfunktion og nedsat nyrefunktion kan begges let opnås med flydende formuleringer i styrken 1 mg/ml.

I sin udtalelse fra juli 2013 anbefalede CHMP desuden, at orale flydende formuleringer leveres med en egnet doseringsanordning såsom en oral sprøjte med målestreger. Når en egnet doseringsanordning anvendes som anbefalet, er det ikke nødvendigt at tælle dråber. En anordning såsom en oral sprøjte med målestreger kan være endnu mere bekvem i brug end at tælle dråber og sikrer nøjagtig og reproducerbar dosering i enhver situation, herunder reduceret dosis ved nedsat nyre- eller leverfunktion.

I sin begrundelse for fornyet overvejelse hævdede indehaveren af markedsføringstilladelsen desuden, at det ved kvalme er lettere at indtage dråber end tabletter. Der findes ikke kliniske data, der giver mulighed for diskussion af dette punkt. CHMP fandt, at formuleringer med koncentrationen 1 mg/ml er egnede til de patienter, der foretrækker en oral flydende formulering frem for en fast lægemiddelform.

Der findes begrænsede data om virkningen af orale flydende formuleringer sammenlignet med tabletter. En oral bioækvivalensundersøgelse af metoclopramid-tabletter sammenlignet med væske viste, at C_{max} og T_{max} ikke afviger væsentligt mellem de to orale formuleringer. Udvalget fandt derfor, at den foreliggende evidens ikke støtter antagelsen om, at orale flydende formuleringer har hurtigere indsættende virkning end tabletter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt i sin begrundelse, at for orale opløsninger er en koncentration på 4 mg/ml for høj for børn, og at der er risiko for overdosering hos denne population. For at minimere risikoen for overdosering hos børn foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at tilføje anvisningen "til voksne" på etiketten til orale flydende formuleringer med koncentration > 1 mg samt en kontraindikation hos den pædiatriske population. Udvalget tog forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til efterretning, men hæftede sig ved, at skønt orale flydende formuleringer med høj koncentration ikke er specielt godkendt til pædiatrisk anvendelse, er de forbundet med risici for denne population. Data efter markedsføring tyder på utilsigtet fejlansvendelse af disse formuleringer (orale dråber, oral opløsning, sirup), som er godkendt i en række høje koncentrationer og med en række doseringsanordninger, der potentielt kan medføre administration af utilsigtet høje doser. I dette scenarie, hvor utilsigtet fejlansvendelse allerede finder sted, vil tilføjelse af en kontraindikation i produktinformationen sammen med en anvisning i mærkningen næppe være tilstrækkelig til at ændre administrationsmønsteret.

Som konklusion fandt udvalget, at orale flydende formuleringer med koncentration 1 mg/mg er egnet til alle de nævnte situationer, og at rådighed over højere koncentrationer for den pædiatriske population medfører risiko for overdosering, som næppe kan forventes ophævet ved de foreslåede ændringer i produktinformationen.

Benefit/risk-forhold

Udvalget konkluderede som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende metoclopramid fortsat er positivt under forudsætning af de anbefalede ændringer af produktinformationen og risikominimeringsforanstaltninger.

Begrundelse for inddragelse af markedsføringstilladelsen/ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende metoclopramid,
- udvalget vurderede samtlige forelagte data om virkningen og sikkerheden af metoclopramid,
- udvalget tog i betragtning, at metoclopramid er forbundet med risiko for alvorlige neurologiske bivirkninger såsom akutte ekstrapyramidale symptomer og irreversibel tardiv dyskinesi. Risiciene øges ved anvendelse af høje doser eller ved langvarig behandling, og navnlig for ekstrapyramidale symptomer er risikoen for børn større end for voksne,
- udvalget tog i betragtning, at risikoen for alvorlige neurologiske bivirkninger kan minimeres ved at anvende lavere doser af metoclopramid og begrænse behandlingsvarigheden. Udvalget tog desuden i betragtning, at risikoen for accidental overdosering og tilknyttede bivirkninger hos børn kan mindskes ved begrænsning af den maksimale koncentration af orale flydende formuleringer,
- udvalget bemærkede, at de foreliggende data ikke underbygger klinisk betydningsfuld virkning ved indikationer, der kræver langvarig anvendelse ("gastrointestinale motilitetsforstyrrelser, herunder gastroparese" og "gastroøsofageal refluks sygdom og dyspepsi") eller ved indikationen "adjuvans til kirurgiske og radiologiske procedurer",
- udvalget bemærkede desuden, at den terapeutiske indikation "forebyggelse af akut kemoterapiinduceret kvalme og opkastning" er underbygget med data, der viser virkning, men kræver brug af høje doser,
- i betragtning af de foreliggende data konkluderede udvalget, at under forudsætning af følgende ændringer af produktinformationen og risikominimeringsforanstaltninger er benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende metoclopramid:
 - positivt hos voksne til "forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning" (ved oral og rektal administration)
 - positivt hos voksne til "forebyggelse af stråleterapiinduceret kvalme og opkastning" (ved parenteral, oral og rektal administration)
 - positivt hos voksne til "forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning" (kun parenteral administration)
 - positivt hos voksne til "symptomatisk behandling af kvalme og opkastning ved migræne" (parenteral administration) og "symptomatisk behandling af kvalme og opkastning ved migræne, herunder kvalme og opkastning ved akut migræne. metoclopramid kan anvendes i kombination med orale analgetika for at forbedre absorptionen af analgetika ved akut migræne" (ved oral administration)
 - positivt hos børn mellem 1 og 18 år til "som andetvalg til forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning" (ved parenteral og oral administration)
 - positivt hos børn mellem 1 og 18 år til "som andetvalgsbehandling af manifest postoperativ kvalme og opkastning" (kun parenteral administration)
- I betragtning af de foreliggende data konkluderede udvalget desuden, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende metoclopramid:
 - ikke er positivt hos børn under 1 år, uanset indikation
 - ikke er positivt til "forebyggelse af akut kemoterapiinduceret kvalme og opkastning"
 - ikke er positivt til "forstyrrelser i den gastrointestinale motilitet, herunder gastroparese"