

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für den Widerruf/die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Arzneimitteln, die ausschließlich Metoclopramid enthalten (siehe Anhang I)

Hintergrundinformationen

Metoclopramid ist ein substituiertes Benzamid, das aufgrund seiner prokinetischen und antiemetischen Eigenschaften angewendet wird. Es besitzt eine parasymphomimetische Wirkung und übt als Dopaminrezeptor (D2)-Antagonist eine direkte Wirkung auf die Chemorezeptor-Triggerzone aus. Es wirkt zudem antagonistisch auf Serotonin (5-HT₃)-Rezeptoren.

Metoclopramid ist in der Europäischen Union seit den 1960er Jahren zugelassen und derzeit liegen in allen Mitgliedstaaten sowie in Norwegen und Island Genehmigungen für das Inverkehrbringen vor. Es ist in mehreren Darreichungsformen (z. B. als Tablette, Retardtablette, orale Lösung, Suppositorium oder Injektionslösung) erhältlich. Darüber hinaus sind auch Kombinationspräparate zugelassen, jedoch konzentrierte sich dieses Verfahren auf die Beurteilung der Einzelpräparate.

Die genehmigten Anwendungsgebiete der betroffenen Arzneimittel sind zwar unterschiedlich, lassen sich jedoch grob wie folgt einteilen:

- Chemo- oder strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV: Chemotherapie-induzierte Nausea und Vomitus; RINV: Radiotherapie-induzierte Nausea und Vomitus)
- Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV: post-operative Nausea und Vomitus)
- Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit Migräne
- Übelkeit und Erbrechen sonstigen Ursprungs
- Gastrointestinale Motilitätsstörungen, einschließlich Gastroparese
- Gastroösophageale Refluxkrankheit (*gastroesophageal reflux disease*, GORD) und Dyspepsie
- Adjuvans für chirurgische und radiologische Verfahren

Die einzelnen Arzneimittel sind jeweils für eines oder mehrere dieser Anwendungsgebiete zugelassen, und in einigen Fällen sind die Anwendungsgebiete spezifisch für Erwachsene und/oder Kinder. Es besteht keine eindeutige Korrelation zwischen Formulierungen und Anwendungsgebieten.

Metoclopramid passiert die Blut-Hirn-Schranke und ist mit extrapyramidalen Störungen und anderen ernsten neurologischen unerwünschten Ereignissen verbunden, die insbesondere bei Kindern besorgniserregend sind.

Neben dem neurologischen Risiko besteht zudem ein Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen, einschließlich seltener, jedoch potenziell ernster Reaktionen, wie beispielsweise Bradykardie, Atrioventrikularblock und Herzstillstand, welche überwiegend im Zusammenhang mit den Formulierungen zur intravenösen Anwendung berichtet werden.

Im Rahmen eines im Jahr 2010 zur Bewertung von Informationen aus pädiatrischen Studien zu Metoclopramid durchgeführten pädiatrischen Worksharing-Verfahrens gemäß Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006¹ wurde die Empfehlung ausgesprochen, dass die Mitgliedstaaten folgende Änderungen in die Produktinformationen aufnehmen sollten:

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

- Gegenanzeige bei Neugeborenen
- Ausschließlich die intravenösen Formulierungen bleiben weiterhin zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von >1 Jahr zugelassen, und zwar ausschließlich für das Anwendungsgebiet „Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen“.
- Einfügung von besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, insbesondere im Hinblick auf die extrapyramidalen unerwünschten Ereignisse.

Nach Abschluss des Verfahrens nach Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 führte der Zulassungsausschuss der zuständigen Behörde Frankreichs auf nationaler Ebene eine Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Metoclopramid bei Kindern durch und entschied im Oktober 2011, die Gegenanzeige bei allen Kindern im Alter von unter 18 Jahren auf alle Formulierungen zu erweitern. Grundlage dafür bildeten die unzureichenden Wirksamkeitsnachweise bei Kindern in den betroffenen Anwendungsgebieten sowie das Sicherheitsproblem hinsichtlich der neurologischen Symptome.

Aufgrund des Risikos für neurologische und kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse sowie der eingeschränkten Wirksamkeitsnachweise für alle zugelassenen Anwendungsgebiete leitete die zuständige Behörde Frankreichs ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den CHMP um eine Prüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Metoclopramid enthaltenden Arzneimitteln für alle Populationen, insbesondere für Kinder und ältere Patienten. Die zuständige Behörde Frankreichs erachtete es als besonders wichtig, die Anwendungsgebiete und Sicherheitsinformationen in allen Mitgliedstaaten zu vereinheitlichen.

Wirksamkeitsdaten

Zu den meisten der in der Europäischen Union zugelassenen Anwendungsgebiete liegen hochqualitative Daten zur Stützung der Wirksamkeit von Metoclopramid in sehr begrenztem Umfang vor. Viele der verfügbaren Daten stammen aus Studien, welche zur Untersuchung neuerer Wirkstoffe, wie etwa der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, ausgelegt waren und deshalb ist infolge eines fehlenden Vergleichs mit Placebo eine definitive Schlussfolgerung hinsichtlich der Wirkung von Metoclopramid nicht immer möglich. Die in diesen Studien angewendeten Dosen, Arten der Anwendung und Behandlungszeiträume von Metoclopramid sind nicht immer einheitlich und es wurde nur eine spezifische Dosisfindungsstudie (bei PONV) ermittelt.

Chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV)

In Ermangelung von Daten aus placebokontrollierten Studien ist eine Beurteilung der absoluten Wirksamkeit von Metoclopramid in diesen Anwendungsgebieten nicht möglich. Auf der Grundlage der bewerteten Daten muss die relative Wirksamkeit daher im Vergleich zu den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten bewertet werden.

Akute CINV

Auf der Grundlage von Daten aus der Metaanalyse von Jantunen und den beurteilten randomisierten klinischen Studien ist intravenös oder oral angewendetes Metoclopramid zur Prävention von akuter CINV bei einer stark oder moderat emetogenen Chemotherapie den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten stets unterlegen.

Ausgehend von den eingereichten Daten scheint Metoclopramid bei Anwendung gegen stark emetische Chemotherapien bei intravenöser Art der Anwendung in Dosen von 6-10 mg/kg/Tag wirksam zu sein. Bei Anwendung gegen mäßig emetische Chemotherapien scheinen Dosen von 30 bis 60 mg wirksam zu sein.

Anzumerken sei in diesem Zusammenhang, dass die Übersichtsarbeit von Jantunen *et al.* die angewendeten niedrigen Dosen von Metoclopramid (20-80 mg) als „unangemessen“ bezeichnet und

schlussfolgert, dass dieser Wirkstoff unter Umständen kein geeignetes Vergleichspräparat für 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ist.

Verzögerte CINV

Die im Zusammenhang mit der Prävention von verzögerter CINV vorgelegten Daten beziehen sich überwiegend auf Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie erhalten und orales Metoclopramid in Dosen von 10-20 mg drei oder vier Mal täglich anwenden. Dieses Datenmaterial ist einheitlicher und zeigt für diese oral angewendeten Dosen von Metoclopramid eine mit der von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten vergleichbare Wirkung.

Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen (RINV)

Zur Anwendung von Metoclopramid für die Prävention von RINV liegen nur begrenzt Daten vor. Allerdings sind hinsichtlich des Mechanismus keine spezifischen Unterschiede zwischen RINV und CINV bekannt und daher könnte es angemessen sein, Daten zu CINV auf RINV zu extrapolieren.

Während in einigen Fällen ein hohes Dosisregime (2-10 mg/kg/Tag) für die Prävention von akuter RINV zugelassen ist, sind Studien unter Anwendung einer Dosierung von 10 mg drei Mal täglich durchgeführt worden, deren Wirkung nicht angezweifelt wird.

Übelkeit und Erbrechen nach Operationen

Die zum Nachweis der Wirkung von Metoclopramid bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen vorgelegten Daten deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Metoclopramid der von anderen für dieses Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe ähnlich ist. Nahezu alle Daten beziehen sich auf die intravenöse Anwendung von Metoclopramid, und in der Mehrzahl der bewerteten Studien wurde eine Dosis von 10 mg angewendet.

Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit Migräne

Die vorgelegten Daten lassen darauf schließen, dass Metoclopramid aufgrund seiner antiemetischen Eigenschaften gegen akute migräneinduzierte Übelkeit und migräneinduziertes Erbrechen wirksam ist. Darüber hinaus kann Metoclopramid aufgrund seiner prokinetischen Eigenschaften auch bei oraler Anwendung in Kombination mit Analgetika von Bedeutung sein. Daten zur Dosierung scheinen darauf hinzuweisen, dass einzelne Dosen von über 10 mg Metoclopramid nicht zu einer erhöhten Wirksamkeit führen.

Übelkeit und Erbrechen sonstigen Ursprungs

Die vorgelegten Daten sind begrenzt und wurden bei unterschiedlichen Zuständen generiert, bei denen Übelkeit und Erbrechen auftreten können. Obwohl es schwierig ist, bei diesen unterschiedlichen Zuständen einen Schluss hinsichtlich der absoluten Wirksamkeit von Metoclopramid zu ziehen, weisen die Daten insgesamt auf eine Wirkung gegen Übelkeit und Erbrechen diversen Ursprungs hin.

Gastrointestinale Motilitätsstörungen

Die Arbeit von Lee *et al.* bietet eine komplette Übersicht über die Nachweise zur Wirksamkeit bei diabetischer Gastroparese. Obwohl im Vergleich zu Placebo nachgewiesen wurde, dass Metoclopramid im Rahmen einer kurzfristigen Behandlung die Magenentleerung verbessert und die Symptome diabetischer und idiopathischer Gastroparese lindert, ließ sich bei langfristiger Anwendung kein beständiger Nutzen beobachten. Oft handelt es sich bei der Gastroparese um eine chronische Störung, die einer langfristigen Behandlung bedarf, und daher können die vorliegenden Daten nicht als stützend für die Anwendung in dieser Indikation betrachtet werden.

Gastroösophageale Refluxkrankheit und Dyspepsie

Auf der Grundlage der vorgelegten Daten liegen für die Wirksamkeit von Metoclopramid in der Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit oder Dyspepsie nur wenige Nachweise vor, und die vorliegenden Daten sind im Hinblick auf die Wirkung nicht konsistent.

Darüber hinaus umfassten die vorliegenden Studien nur eine geringe Patientenzahl und konzentrierten sich auf einen kurzen Behandlungszeitraum. Es sei zudem anzumerken, dass für dieses Anwendungsgebiet andere gängige Wirkstoffe verfügbar sind, darunter Protonenpumpeninhibitoren und H₂-Rezeptorantagonisten, für die ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei akuter und chronischer Anwendung eindeutig nachgewiesen ist. Sowohl die gastroösophageale Refluxkrankheit als auch die Dyspepsie können chronische Erkrankungen sein und deshalb können die vorliegenden Daten zur Stützung der Anwendung in diesen Indikationen nicht als ausreichend betrachtet werden.

Adjuvans für chirurgische und radiologische Verfahren

Zur Stützung der Wirksamkeit von Metoclopramid in diesem Anwendungsgebiet liegen sehr begrenzte Daten vor, die zudem nicht konsistent sind. Die bewerteten Studien scheinen darauf hinzuweisen, dass Metoclopramid die Magenpassagezeit verkürzt, jedoch blieb die zum Abschluss der Untersuchung erforderliche Zeit davon unbeeinflusst. Auf der Grundlage derart begrenzter und widersprüchlicher Daten lässt sich im Hinblick auf die Wirksamkeit von Metoclopramid in diesem Anwendungsgebiet kein gültiger Schluss ziehen.

Kinder und Jugendliche

Die Mehrzahl der im Rahmen des aktuellen Verfahrens vorgelegten Wirksamkeitsdaten sind bereits im Zuge des vorangegangenen pädiatrischen Worksharing-Verfahrens gemäß Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 bewertet worden und die neuen Daten lieferten keine relevanten Ergänzungen zur vorangegangenen Beurteilung.

Es liegen ausreichende Nachweise für die Wirksamkeit von Metoclopramid in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei Kindern und Jugendlichen vor. Für dieses Anwendungsgebiet ist entsprechend des Ausgangs des Verfahrens gemäß Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 ausschließlich die intravenöse Formulierung von Bedeutung.

Im Hinblick auf die verzögerte CINV stimmte der Ausschuss der Auffassung aus der vorangegangenen Prüfung, dass die Daten begrenzt wären und die Unterlegenheit von Metoclopramid gegenüber den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten aufzeigten, zu. Er berücksichtigte allerdings auch die Empfehlungen aus dem Britischen Arzneimittelverzeichnis für Kinder (*British National Formulary for children*, BNFC), welches anhand von neuer Evidenz, Leitlinien zur besten Praxis und Ratschlägen eines Netzwerks klinischer Sachverständiger validiert ist. Gemäß dem BNFC ist bei Patienten mit geringem Risiko für Emesis eine Vorbehandlung mit Metoclopramid, die bis zu 24 Stunden lang nach der Chemotherapie fortgesetzt wird, oft wirksam. Für dieses Anwendungsgebiet wird gewöhnlich vor der Chemotherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten eingeleitet, auf welche über weitere 24-48 Stunden die Anwendung von Metoclopramid (gewöhnlich oral) folgt. Diese therapeutische Alternative kann aufgrund des Zusammenhangs zwischen der verlängerten Anwendung von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Nebenwirkungen in Form von Konstipation und Kopfschmerz, welche von starkem Ausmaß und schwer erträglich sein können, von besonderer Bedeutung sein. Angesichts der begrenzten therapeutischen Alternativen für Kinder und Jugendliche in diesem Anwendungsgebiet lässt es sich als annehmbar betrachten, die verzögerte CINV trotz fehlender aussagekräftiger Wirksamkeitsdaten als Zweitlinienoption beizubehalten. Für dieses spezielle Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen können sowohl die parenteralen als auch die oralen Darreichungsformen angemessen sein.

Nieren-und Leberinsuffizienz

Ein gesichertes Nierenversagen wird als $\text{ClCr} \leq 15 \text{ ml/min}$ definiert und daher sollte dieser Grenzwert in alle Dosisempfehlungen miteinbezogen werden. Bei dieser Patientengruppe hat sich auch anhand der vorgelegten Studien eine signifikant eingeschränkte Clearance von Metoclopramid gezeigt. Demnach wäre eine Dosisminderung um 75 % erforderlich. Für Patienten mit moderater bis schwerer Funktionseinschränkung ($\text{ClCr} 15\text{-}60 \text{ ml/min}$) bleibt eine Reduzierung der Dosis um 50 % weiterhin angemessen.

Die aus Einzeldosisstudien geringen Umfangs vorliegende Evidenz lässt darauf schließen, dass die Clearance von Metoclopramid bei Patienten mit Leberzirrhose erheblich eingeschränkt ist. Zur wiederholten Dosisgabe liegen anscheinend keine pharmakokinetischen Daten vor, und es existieren auch keine Vergleichsdaten zu unterschiedlichen Schweregraden der Leberinsuffizienz. In Ermangelung solcher Daten lässt sich keine spezielle Empfehlung im Hinblick auf niedrigere Schweregrade einer Leberinsuffizienz aussprechen. Für eine schwere Leberinsuffizienz ist die derzeitige Empfehlung einer Dosisreduzierung um 50 % angemessen.

Sicherheitsdaten

Metoclopramid wird seit Langem mit dem Risiko schwerer neurologischer Nebenwirkungen, wie etwa akuter extrapyramidaler Symptome und irreversibler tardiver Dyskinesie in Zusammenhang gebracht. Die beurteilten Daten legen den Schluss nahe, dass das Risiko einer akuten Dystonie bei Anwendung von hohen Dosen erhöht und bei Kindern höher als bei Erwachsenen ist. Ältere Patienten scheinen insbesondere dem Risiko zu unterliegen, nach einer langfristigen Behandlung eine tardive Dyskinesie zu entwickeln, die in einigen Fällen irreversibel sein kann. Durch die langsame Anwendung von intravenösen Dosen als langsame Bolusgaben über mindestens 3 Minuten wird das Risiko aller dystonischen Reaktionen gesenkt.

Hinsichtlich der Anwendung bei Kindern liegen zudem in beträchtlicher Anzahl Meldungen über Fälle von Überdosierungen vor. Es sei angemerkt, dass die Mehrzahl der Fälle die Anwendung von hoch konzentrierten oralen Flüssigformulierungen betrifft, die derzeit in mehreren unterschiedlichen Darreichungsformen (orale Tropfen, orale Lösung, Sirup) mit sehr unterschiedlichen Konzentrationen und einer Reihe von Applikationsgeräten zugelassen sind. Dies wirft Fragen hinsichtlich der Dosisgenauigkeit und –reproduzierbarkeit auf, insbesondere bei hoch konzentrierten Formulierungen, und kann mindestens teilweise den Grund für die Meldungen von versehentlichen Überdosierungen bei Kindern und Jugendlichen erklären. Es besteht möglicherweise ein unbeabsichtigter Missbrauch der hoch konzentrierten oralen Flüssigformulierungen, der zur unbeabsichtigten Anwendung von höheren als den vorgesehenen Dosen führt. Werden jedoch Maßnahmen zur Risikominimierung eingeführt, die eine präzise Dosierung ermöglichen und das Risiko einer Überdosierung ausschalten, bleiben orale Flüssigformulierungen weiterhin eine bedeutende und geeignete Alternative für pädiatrische Patienten.

Im Zusammenhang mit Metoclopramid (überwiegend bei intravenöser Anwendung) sind zwar schwere kardiovaskuläre Reaktionen gemeldet worden, jedoch ließen sich keine neuen signifikanten Signale ermitteln. Der Ausschuss prüfte den Vorschlag eines der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die intravenöse Anwendung ausschließlich auf Einrichtungen zu beschränken, in denen Wiederbelebungsgeräte zur Verfügung stehen, merkte jedoch an, dass die meisten Einrichtungen, in denen Arzneimittel intravenös angewendet werden, bereits mit einer solchen Ausrüstung ausgestattet sind.

Die veröffentlichten epidemiologischen Studien, die in unterschiedlichen Ländern zur Sicherheit von Metoclopramid während der Schwangerschaft durchgeführt wurden, zeigten übereinstimmend, dass kein Zusammenhang zwischen einer Exposition während der Schwangerschaft und dem Risiko

bedeutender kongenitaler Fehlbildungen besteht. Metoclopramid kann daher während der Schwangerschaft angewendet werden, sofern es klinisch gerechtfertigt ist. Es sind allerdings einige wenige Fälle extrapyramidaler Reaktionen bei Neugeborenen ermittelt worden, die vor ihrer Geburt gegenüber Metoclopramid exponiert waren. Deshalb ist das Risiko für Neugeborene nicht auszuschließen und Metoclopramid sollte folglich gegen Ende der Schwangerschaft vermieden werden.

Metoclopramid geht in die Muttermilch über, und obwohl die vorliegenden Daten keinen Grund zur Besorgnis liefern, können Wirkungen auf gestillte Kinder nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Metoclopramid nicht in der Stillzeit angewendet werden.

Das zu CYP2D6-Polymorphismen vorliegende Beweismaterial deutet im Zusammenhang mit den Daten zu Wechselwirkungen mit CYP2D6-Inhibitoren darauf hin, dass der CYP2D6-Metabolismus nicht der Hauptstoffwechselweg für Metoclopramid ist, die Blockierung dieses Stoffwechselwegs infolge von Polymorphismen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln jedoch klinisch signifikant sein kann. Obwohl die klinische Relevanz ungewiss ist, sollten Patienten auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Nach Prüfung der vorgelegten Daten gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass neben Änderungen der Produktinformationen, mit denen unter anderem auf die Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis und die Einschränkung der Behandlungsdauer hingewiesen werden soll, folgende Maßnahmen zur Risikominimierung für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels erforderlich sind:

- Einschränkung der maximalen Konzentration/Dosierung bestimmter Formulierungen, um sicherzustellen, dass die Patienten nicht unbeabsichtigt gegenüber höheren als der für das Arzneimittel empfohlenen Einzeldosis exponiert werden.
- Orale Flüssigformulierungen, welche zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, müssen zur Sicherstellung eines präzisen Abmessens der Dosis und Vermeidung einer versehentlichen Überdosierung mit einem geeigneten Messgerät (z. B. graduierte Spritze zur oralen Anwendung) geliefert werden.

Übergreifende Schlussfolgerung

Zur Wirksamkeit von Metoclopramid in den in der Europäischen Union zugelassenen unterschiedlichen Anwendungsgebieten liegen begrenzte Daten vor. Insgesamt lassen sie jedoch auf die Wirksamkeit des Arzneimittels bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen unterschiedlichen Ursprungs schließen. Zu der Mehrzahl der Anwendungsgebiete liegen klinische Daten vor, mit denen die Wirksamkeit der Dosierung von 10 mg drei Mal täglich evaluiert wurde. Obwohl in manchen Fällen derzeit höhere Dosen zugelassen sein können, deuten die vorliegenden Daten mit Ausnahme der Behandlung von akuter CINV nicht eindeutig darauf hin, dass höhere Dosen mit einer erhöhten Wirksamkeit einhergehen. Zudem lassen die Daten darauf schließen, dass die Belastung durch Nebenwirkungen mit steigender Dosis zunimmt. Zur Senkung des Risikos schwerer neurologischer Nebenwirkungen, wie etwa akute extrapyramidale Symptome und irreversible tardive Dyskinesie, sollte die Dosis auf die niedrigste wirksame Dosis beschränkt werden, die für Erwachsene auf 10 mg drei Mal täglich eingestuft wird.

Erwachsene

Im Hinblick auf Anwendungsgebiete wie etwa *verzögerte CINV, Prävention von RINV, Prävention von PONV und symptomatische Behandlung von Übelkeit und Erbrechen einschließlich migräneinduzierter Übelkeit und migräneinduziertem Erbrechen* lassen die Daten auf eine Wirksamkeit bei niedrigen Dosen (10 mg, drei Mal täglich) schließen, wodurch das Risiko schwerer neurologischer Nebenwirkungen minimiert wird. Daher erachtete der Ausschuss das Nutzen-Risiko-Verhältnis in diesen Anwendungsgebieten als positiv.

Zum Anwendungsgebiet *akute CINV* liegen einige Daten vor, welche auf eine Wirksamkeit hindeuten, jedoch ist hier die intravenöse Anwendung von Metoclopramid in hohen Dosen erforderlich, welche nicht nur mit einem erhöhten Risiko für neurologische, sondern auch für kardiovaskuläre Nebenwirkungen (einschließlich Herzstillstand) verbunden ist. Aus diesem Grund war der Ausschuss der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid in diesem Anwendungsgebiet negativ ist, und empfahl dessen Streichung.

In Anbetracht der neu empfohlenen Dosierung werden parenterale Formulierungen mit einer Konzentration von über 5 mg/ml, welche derzeit in der Europäischen Union (überwiegend für die Behandlung von akuter CINV) zugelassen sind, nicht für die Anwendung der 10-mg-Dosis geeignet sein, und deshalb ist man der Auffassung, dass sie ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen und deren Genehmigungen für das Inverkehrbringen widerrufen werden sollten.

Im Hinblick auf die Anwendungsgebiete *gastrointestinale Motilitätsstörungen einschließlich Gastroparese und gastroösophageale Refluxkrankheit und Dyspepsie* merkte der Ausschuss an, dass es sich bei diesen Erkrankungen im Grunde um chronische Leiden handelt, die oft einer langfristigen Behandlung bedürfen. Es wurden keine Daten zur Untermauerung der Wirksamkeit von Metoclopramid innerhalb der erforderlichen Behandlungsdauer vorgelegt. Es liegen jedoch Beweise dafür vor, dass die vorerwähnten Risiken im Zusammenhang mit einer verlängerten Behandlungsdauer erhöht sind. Daher erachtete der Ausschuss das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid in diesen Anwendungsgebieten als negativ.

Zum Anwendungsgebiet *Adjuvans für chirurgische und radiologische Verfahren* liegen sehr begrenzte Wirksamkeitsdaten vor, die zudem nicht konsistent sind. Die beurteilten Studien scheinen darauf hinzuweisen, dass Metoclopramid eine Verkürzung der Magenpassagezeit bewirkt, die aber zu keinem klinisch bedeutsamen Ergebnis (bis zum Abschluss der Untersuchung benötigte Zeit) führte. In Ermangelung eines nachgewiesenen Nutzens und in Anbetracht des Sicherheitsprofils von Metoclopramid erachtete der Ausschuss das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid in diesem Anwendungsgebiet als negativ.

Kinder

Zu der Mehrzahl der Anwendungsgebiete liegen sehr begrenzte Daten zur Untermauerung der Wirksamkeit von Metoclopramid bei Kindern und Jugendlichen vor. Eine Ausnahme stellt das Anwendungsgebiet *Behandlung von gesicherter Übelkeit und gesichertem Erbrechen nach Operationen* dar, dessen Aufrechterhaltung bereits in einem vorangegangenen Worksharing-Verfahren nach Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 empfohlen worden war. Der CHMP bestätigte die Schlussfolgerungen aus der vorangegangenen Beurteilung und berücksichtigte zudem die Tatsache, dass insbesondere für die Behandlung der verzögerten CINV, die durchaus ein schwächendes Leiden sein kann, begrenzte Behandlungsalternativen für Kinder und Jugendliche zur Verfügung stehen. Metoclopramid ist seit Langem im Britischen Arzneimittelverzeichnis für Kinder (*British National Formulary for children*, BNFC) angeführt, welches anhand von neuer Evidenz, Leitlinien zur besten Praxis und Ratschlägen eines Netzwerks klinischer Sachverständiger validiert ist. Daher war der Ausschuss der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid hinsichtlich der *Prävention von verzögerter CINV* bei Kindern und Jugendlichen auf der Grundlage der Langzeiterfahrungen mit der Anwendung und des klinischen Bedarfs an Behandlungsoptionen für Kinder und Jugendliche als positiv betrachtet werden kann. Für dieses Anwendungsgebiet und diese Patientengruppe wird die Verfügbarkeit von oralen Formulierungen als besonders wichtig erachtet.

Allerdings scheinen die Sicherheitsdaten darauf hinzuweisen, dass eine Methämoglobinämie nahezu ausschließlich bei Kindern auftritt und Kinder zudem verstärkt dem Risiko für schwere neurologische Nebenwirkungen unterliegen. Daher sollte die Anwendung von Metoclopramid für Fälle vorbehalten sein, in denen sich alternative Behandlungen als unwirksam erwiesen haben oder nicht angewendet

werden können. Folglich sollte die Anwendung von Metoclopramid sowohl für die *Behandlung von gesicherter Übelkeit und gesichertem Erbrechen nach Operationen* als auch die *Prävention von verzögerter CINV* bei Kindern als Zweitlinienoption vorbehalten werden.

Orale Flüssigformulierungen

Die Mehrzahl der Fälle einer versehentlichen Überdosierung sind bei Kindern aufgetreten und betreffen die Anwendung von hoch konzentrierten oralen Flüssigformulierungen. Dies lässt sich möglicherweise auf ein Problem hinsichtlich der Dosisgenauigkeit und –reproduzierbarkeit, auf unklare Informationen zur Dosierung und eventuelle Schwierigkeiten bei der Abmessung und Anwendung der korrekten Dosis zurückführen, insbesondere bei Anwendung von hoch konzentrierten Formulierungen und unzureichend validierten Geräten. Daher betrachtete der Ausschuss als wichtige Maßnahmen zur Risikominimierung, die maximale Konzentration von oralen Flüssigformulierungen auf 1 mg/ml zu beschränken und die Angabe von klaren Anweisungen hinsichtlich der Dosierung für Kinder und Jugendliche in den Produktinformationen sowie die Lieferung dieser oralen Flüssigformulierungen mit einem geeigneten Applikationsgerät, wie etwa einer graduierten Spritze zur oralen Anwendung, sicherzustellen.

Suppositorien

Der Ausschuss stellte fest, dass derzeit eine 20-mg-Suppositorienformulierung in einigen Mitgliedstaaten zugelassen ist. Wie zuvor dargelegt, liegen keine Beweise dafür vor, dass Dosen über 10 mg mit einer höheren Wirksamkeit einhergehen. Es besteht allerdings ein erhöhtes Risiko für schwere neurologische Nebenwirkungen. Angesichts der Tatsache, dass die empfohlene Dosis 10 mg drei Mal täglich beträgt und diese Darreichungsform keine Dosisanpassung erlaubt, gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der 20-mg-Suppositorien negativ ist.

Der CHMP befürwortete eine Mitteilung, also eine Mitteilung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe (*Dear Healthcare Professional Communication, DHPC*), um das Ergebnis der vorliegenden Prüfung rasch bekannt zu geben.

Nach Verabschiedung des CHMP-Gutachtens im Juli 2013 ging von einem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, der von diesem Verfahren betroffen ist, ein Antrag auf Überprüfung ein.

Überprüfungsverfahren

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sprach sich gegen die Empfehlung des CHMP aus, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von oralen Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von über 1 mg/ml zu widerrufen. Der MAH vertrat die Auffassung, dass orale Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von über 1 mg/ml für erwachsene Patienten im Hinblick auf die Dosierung (zur Erreichung der vorgesehenen Dosis ist bei einer höher konzentrierten Lösung eine geringere Tropfenzahl erforderlich) und im Hinblick auf die im Vergleich zu Tabletten einfache Anwendung nach wie vor nützlich sind. Darüber hinaus könnte die Wirkung der Lösung im Vergleich zu Tabletten schneller einsetzen, da Tabletten zunächst im Magen-Darm-Trakt aufgelöst werden müssen. Der MAH erachtete die Konzentration von 4 mg/ml als angemessen für Erwachsene, erkannte allerdings an, dass sie für Kinder zu stark ist, und schlug daher die Maßnahmen zur Vermeidung des Risikos einer Überdosis bei Kindern vor, einschließlich der Gegenanzeige bei dieser Patientengruppe.

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden keine Daten zur Stützung der oben angeführten Behauptungen vorgelegt.

Der CHMP empfahl in seinem Gutachten vom Juli 2013, dass die Einzeldosis für alle Anwendungsgebiete bei Erwachsenen 10 mg betragen sollte, die bis zu drei Mal täglich gegeben werden. Diese Dosierung gilt für alle oralen Formulierungen und ist nicht vom Körpergewicht abhängig.

Obwohl es zutreffend ist, dass orale Flüssigformulierungen einen Vorteil gegenüber festen Darreichungsformen bieten, weisen höhere Konzentrationen (wie etwa 4 mg/ml) im Hinblick auf die Dosisanpassung bei Nieren- und Leberinsuffizienz keine zusätzlichen Vorteile gegenüber der vorgeschlagenen Konzentration von 1 mg/ml auf. Die empfohlenen Dosisreduzierungen um 50 % und um 75 % bei Leber- bzw. Niereninsuffizienz sind mit den 1-mg/ml-Flüssigformulierungen einfach durchzuführen.

In seinem Gutachten vom Juli 2013 empfahl der CHMP zudem, orale Flüssigformulierungen mit einem geeigneten Messgerät, wie etwa einer graduierten Spritze zur oralen Anwendung, zu liefern. Bei der empfohlenen Anwendung eines geeigneten Messgeräts wird ein Abzählen der Tropfen nicht nötig sein. Die Anwendung eines solchen Geräts, wie etwa einer graduierten Spritze zur oralen Anwendung, kann durchaus praktischer als das Abzählen von Tropfen sein und stellt in allen Situationen eine präzise und reproduzierbare Dosierung sicher, auch dann, wenn die Dosen aufgrund einer Nieren- oder Leberinsuffizienz reduziert sind.

In seiner Begründung für eine Überprüfung argumentierte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zudem, dass bei Übelkeit Tropfen einfacher zu schlucken seien als Tabletten. Es liegen keine klinischen Daten vor, die zu diesem Aspekt eine Erörterung ermöglichen. Der CHMP vertrat die Auffassung, dass Formulierungen mit einer Konzentration von 1 mg/ml für Patienten geeignet sind, die eine orale Flüssigformulierung einer festen Darreichungsform vorziehen.

Über den Wirkeintritt von oralen Flüssigformulierungen im Vergleich zu Tabletten liegen im begrenzten Umfang Daten vor. Eine Bioäquivalenzstudie zur oralen Anwendung zeigte beim Vergleich von Metoclopramid-Tabletten mit Flüssigformulierungen im Hinblick auf C_{max} und T_{max} keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden oralen Formulierungen auf. Daher vertrat der CHMP die Auffassung, dass die Annahme, orale Flüssigformulierungen würden einen schnelleren Wirkeintritt als Tabletten aufweisen, durch das vorliegende Beweismaterial nicht gestützt wird.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berücksichtigte bei seiner Begründung, dass im Fall von oralen Flüssigformulierungen eine Konzentration von 4 mg/ml für Kinder zu hoch ist und dass bei dieser Patientengruppe das Risiko einer Überdosierung besteht. Um das Risiko einer Überdosierung bei Kindern zu minimieren, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, auf dem Etikett von oralen Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von > 1 mg/ml die Angabe „für Erwachsene“ hinzuzufügen und eine Gegenanzeige für Kinder und Jugendliche anzuführen. Der Ausschuss nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis, berücksichtigte dabei allerdings auch die Tatsache, dass hochkonzentrierte orale Flüssigformulierungen, auch wenn sie nicht speziell für die pädiatrische Anwendung zugelassen sind, mit Risiken für diese Patientengruppe verbunden sind. Nach der Zulassung erhobene Daten deuten auf einen unbeabsichtigten Missbrauch dieser Formulierungen (orale Tropfen, orale Lösung, Sirup) hin, die derzeit in mehreren unterschiedlichen Konzentrationen und mit einer Reihe von Applikationsgeräten zugelassen sind, welche zur versehentlichen Anwendung von höheren als den vorgesehenen Dosen führen können. Im Hinblick auf dieses Szenario, bei dem der unbeabsichtigte Missbrauch bereits stattfindet, wird die Aufnahme einer Gegenanzeige in den Produktinformationen in Verbindung mit einer Angabe auf dem Etikett wahrscheinlich nicht ausreichen, um die Anwendungsgewohnheiten zu ändern.

Abschließend war der Ausschuss der Ansicht, dass orale Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von 1 mg/ml für alle angeführten Situationen geeignet sind und dass die Verfügbarkeit von höheren Konzentrationen das Risiko einer Überdosis für Kinder und Jugendliche in sich birgt, welches sich durch die vorgeschlagenen Änderungen in den Produktinformationen wahrscheinlich nicht ausschalten lässt.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der Ausschuss gelangte daher zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid enthaltenden Arzneimitteln unter Berücksichtigung der empfohlenen Änderungen in den Produktinformationen und Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv bleibt.

Gründe für den Widerruf/die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss nahm das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Metoclopramid enthaltende Arzneimittel zur Kenntnis.
- Der Ausschuss prüfte die insgesamt zur Stützung der Wirksamkeit und Sicherheit von Metoclopramid eingereichten Daten.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass Metoclopramid mit einem Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse, einschließlich unerwünschter neurologischer Ereignisse wie extrapyramidale Symptome und irreversible tardive Dyskinesie, verbunden ist. Die Risiken sind bei Anwendung von hohen Dosen und während einer langfristigen Behandlung erhöht. Bei Kindern ist im Vergleich zu Erwachsenen insbesondere das Risiko für extrapyramidale Symptome erhöht.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass sich das Risiko für schwere unerwünschte neurologische Ereignisse durch die Anwendung von niedrigeren Dosen von Metoclopramid und die Einschränkung der Behandlungsdauer minimieren lässt. Der Ausschuss vertrat zudem die Auffassung, dass sich das Risiko einer versehentlichen Überdosierung und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse bei Kindern durch die Beschränkung der Höchstkonzentration von oralen Flüssigformulierungen senken lässt.
- Der Ausschuss merkte an, dass die vorliegenden Daten eine klinisch signifikante Wirksamkeit weder in den Anwendungsgebieten, welche eine langfristige Anwendung erfordern („gastrointestinale Motilitätsstörungen, einschließlich Gastroparese“, „gastroösophageale Refluxkrankheit und Dyspepsie“), noch in dem Anwendungsgebiet „Adjuvans für chirurgische und radiologische Verfahren“ untermauern.
- Der Ausschuss stellte zudem fest, dass die Daten, welche das Anwendungsgebiet „Prävention von akuter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ untermauern, zwar auf eine Wirksamkeit schließen lassen, aber dass dieses Anwendungsgebiet die Anwendung von hohen Dosen erfordert.
- Angesichts der verfügbaren Daten gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformationen und der Einführung der Maßnahmen zur Risikominimierung:
 - günstig bei Erwachsenen zur „Prävention von verzögerter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ (orale und rektale Art der Anwendung) ist;
 - günstig bei Erwachsenen zur „Prävention von strahlentherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ (parenterale, orale und rektale Art der Anwendung) ist;
 - günstig bei Erwachsenen zur „Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen“ (ausschließlich parenterale Art der Anwendung) ist;
 - günstig bei Erwachsenen zur „symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich akuter migräneinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ (parenterale Art der Anwendung) und „symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich akuter migräneinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ ist. Metoclopramid kann in Kombination mit oralen Analgetika zur Verbesserung der Resorption von Analgetika bei akuter Migräne (orale Art der Anwendung) angewendet werden;
 - günstig bei Kindern im Alter zwischen 1 und 18 Jahren zur „Prävention von verzögerter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen, als Zweitlinienoption“ (parenterale und orale Art der Anwendung) ist;

- günstig bei Kindern im Alter zwischen 1 und 18 Jahren zur „Behandlung von gesicherter Übelkeit und gesichertem Erbrechen nach Operationen, als Zweitlinienoption“ (ausschließlich parenterale Art der Anwendung) ist;
- Angesichts der vorliegenden Daten gelangte der Ausschuss zudem zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid enthaltenden Arzneimitteln:
 - bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr ungeachtet des Anwendungsgebiets nicht günstig ist;
 - nicht günstig für die „Prävention von akuter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen“ ist;
 - nicht günstig bei „gastrointestinalen Motilitätsstörungen, einschließlich Gastroparese“ ist;
 - nicht günstig bei „gastroösophagealer Refluxkrankheit und Dyspepsie“ ist;
 - nicht günstig für orale Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von über 1 mg/ml ist;
 - nicht günstig für parenterale Formulierungen mit einer Konzentration von über 5 mg/ml ist;
 - nicht günstig für rektale 20-mg-Formulierungen ist –

empfiehlt der CHMP im Einklang mit Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG:

- Den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von
 - oralen Flüssigformulierungen mit einer Konzentration von über 1 mg/ml
 - parenteralen Formulierungen mit einer Konzentration von über 5 mg/ml
 - rektalen 20-mg-Formulierungen
- Die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der übrigen Metoclopramid enthaltenden Arzneimittel, die in Anhang I angeführt sind. Die relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage sind in Anhang III des CHMP-Gutachtens dargelegt. Orale Flüssigformulierungen sind mit einem geeigneten Messgerät, wie etwa einer graduierten Spritze zur oralen Anwendung, zu liefern.

Der Ausschuss gelangte daher zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metoclopramid enthaltenden Arzneimitteln unter Berücksichtigung der empfohlenen Änderungen in den Produktinformationen und Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv bleibt.