

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy do cofnięcia / zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## Wnioski naukowe

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających wyłącznie metoklopramid (patrz Aneks I)

#### Informacje podstawowe

Metoklopramid jest podstawionym benzamidem stosowanym ze względu na swoje właściwości prokinetyczne i przeciwwymiotne. Posiada działanie parasympatykomimetyczne, a także jest antagonistą receptora dopaminowego (D2) z bezpośrednim wpływem na chemoreceptorową strefę wyzwalającą. Ma również właściwości antagonistyczne względem receptora serotonergicznego (5-HT3).

Metoklopramid jest dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej od lat 60. XX wieku i obecnie istnieją pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wszystkich państwach członkowskich, a także w Norwegii i Islandii. Metoklopramid jest dostępny w wielu postaciach farmaceutycznych (np. tabletki, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, roztwory doustne, czopki, roztwory do wstrzykiwań). Zatwierdzone są również produkty złożone, ale niniejsza procedura koncentruje się na ocenie produktów jednoskładnikowych.

Omawiane produkty są zatwierdzone do stosowania w różnych wskazaniach, ale wskazania te można ogólnie podzielić w następujący sposób:

- nudności i wymioty wywołane chemioterapią lub radioterapią (ang. chemotherapy/radiotherapy induced nausea and vomiting, CINV/RINV),
- pozabiegowe nudności i wymioty (ang. post-operative nausea and vomiting, PONV),
- nudności i wymioty związane z migreną,
- nudności i wymioty innego pochodzenia,
- zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego z uwzględnieniem gastroparezy,
- refluks żołądkowo-przełykowy (ang. gastroesophageal reflux disease, GORD) i dyspepsja,
- jako leczenie adiuwantowe w zabiegach chirurgicznych i radiologicznych.

Każdy z produktów jest dopuszczony do stosowania w co najmniej jednym z tych wskazań, przy czym w niektórych przypadkach określono, że wskazanie dotyczy osób dorosłych i/lub dzieci. Nie ma wyraźnej korelacji pomiędzy rodzajem produktu a wskazaniami.

Metoklopramid przekracza barierę krew–mózg i jest związany z zaburzeniami pozapiramidowymi oraz innymi poważnymi neurologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, które budzą szczególne obawy u dzieci.

Poza ryzykiem neurologicznym istnieje również ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym rzadkich, ale potencjalnie poważnych reakcji takich jak bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy i nagłe zatrzymanie krążenia, zgłaszanych głównie w przypadku produktów do podawania dożylnego.

Pediatryczna procedura podziału pracy zgodnie z art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006<sup>1</sup>, mająca na celu ocenę informacji z badań pediatrycznych z użyciem metoklopramidu, została zakończona w

---

<sup>1</sup> *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). Uzyskano z [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Paediatric\\_Regulation/Assessment\\_Reports/Article\\_45\\_work-sharing/Metoclopramid\\_Art.45\\_PdAR\\_Update.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf)

2010 r. z zaleceniem, aby państwa członkowskie wprowadziły następujące zmiany do informacji o produkcie:

- przeciwwskazanie do stosowania u noworodków,
- jedynie produkty dożylnie są w dalszym ciągu zatwierdzone do stosowania u dzieci >1 roku życia i tylko we wskazaniu „leczenie pozabiegowych nudności i wymiotów”,
- uwzględnienie określonych ostrzeżeń i środków ostrożności, głównie dotyczących pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych.

Po zakończeniu procedury na mocy art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 komitet ds. pozwoleń na dopuszczenie do obrotu właściwego francuskiego urzędu krajowego przeprowadził krajową ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania metoklopramidu u dzieci i w październiku 2011 r. zdecydował o rozszerzeniu przeciwwskazania do stosowania wszystkich produktów na wszystkie dzieci poniżej 18. roku życia. Decyzja ta była oparta na niewystarczających dowodach na skuteczność leku w omawianych wskazaniach u dzieci, a także na problemach związanych z bezpieczeństwem w postaci objawów neurologicznych.

W związku z ryzykiem wystąpienia neurologicznych i sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oraz ograniczonymi dowodami skuteczności leku we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach właściwy organ narodowy Francji wszczął procedurę arbitrażową na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwrócił się do CHMP o ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających metoklopramid we wszystkich grupach pacjentów, a zwłaszcza u dzieci i osób starszych. Właściwy francuski urząd krajowy uznał za szczególnie ważne, aby wskazania terapeutyczne i informacje dotyczące bezpieczeństwa były spójne we wszystkich państwach członkowskich.

### **Dane dotyczące skuteczności**

Istnieje bardzo ograniczona ilość wysokiej jakości danych wykazujących skuteczność metoklopramidu w większości wskazań dopuszczonych w Unii Europejskiej. Wiele z dostępnych danych pochodzi z badań mających na celu testowanie nowszych środków, takich jak antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub>, w związku z czym nie zawsze pozwalają one na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących działania metoklopramidu z uwagi na brak porównania z placebo. Dawki, drogi podania i czas trwania leczenia z użyciem metoklopramidu w tych badaniach nie zawsze jest zbliżony i zidentyfikowano tylko jedno badanie, które miało na celu optymalizację dawki (w leczeniu PONV).

### Nudności i wymioty wywołane chemioterapią

W związku z brakiem danych z badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo niemożliwa jest ocena bezwzględnej skuteczności metoklopramidu w tych wskazaniach. Z tego powodu w oparciu o oceniane dane należy ocenić względną skuteczność w porównaniu z antagonistami receptora 5-HT<sub>3</sub>.

### *Ostre postaci CINV*

Na podstawie danych z metaanalizy autorstwa Jantunen oraz wyników poddanych ocenie randomizowanych badań klinicznych metoklopramid podawany dożylnie lub doustnie jest w każdym przypadku mniej skuteczny od antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> w zapobieganiu ostrym postaciom CINV w przypadku chemioterapii o silnym lub umiarkowanym działaniu wymiotnym.

Na podstawie przedłożonych danych metoklopramid podawany w przypadku chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym wydaje się skuteczny wtedy, gdy jest podawany dożylnie w dawkach od 6 do 10 mg/kg/dobę. Natomiast w przypadku chemioterapii o umiarkowanym działaniu wymiotnym skuteczne wydają się dawki od 30 do 60 mg na dobę.

Warto zauważyć, że artykuł przeglądowy autorstwa Jantunen i wsp. opisuje stosowanie niskich dawek metoklopramidu (20–80 mg) jako „niewystarczające” i stwierdza, że może to nie być odpowiedni produkt porównawczy dla antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### Opóźnione postaci CINV

Dane przedstawione w odniesieniu do zapobiegania opóźnionym postaciom CINV pochodzą głównie od pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym i doustny metoklopramid w dawkach 10–20 mg, trzy lub cztery razy na dobę. Ten zbiór danych jest bardziej spójny i wskazuje na podobną skuteczność tych dawek metoklopramidu podawanych doustnie jak w przypadku antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### Nudności i wymioty wywołane radioterapią

Dane dotyczące stosowania metoklopramidu w zapobieganiu RINV są ograniczone. Jednak nie są znane żadne swoiste cechy mechanizmu powodującego wystąpienie RINV w porównaniu z CINV, w związku z czym ekstrapolacja danych dotyczących CINV na RINV mogłaby być właściwa.

Podczas gdy w niektórych przypadkach podawanie wysokich dawek (2–10 mg/kg/dobę) jest zatwierdzone w zapobieganiu ostrym postaciom RINV, zostały również przeprowadzone badania z użyciem dawki 10 mg podawanej trzy razy na dobę i skuteczność tego dawkowania nie jest kwestionowana.

#### Pozabiegowe nudności i wymioty

Przedstawione dane wykazujące działanie metoklopramidu w leczeniu pozabiegowych nudności i wymiotów wskazują, że ma on podobną skuteczność do innych substancji czynnych dopuszczonych do stosowania w tym wskazaniu. Prawie wszystkie dane dotyczą dożylnego podawania metoklopramidu, a w większości ocenionych badań stosowano dawkę 10 mg.

#### Nudności i wymioty związane z migreną

Przedstawione dane dotyczące właściwości przeciwwymiotnych wskazują na skuteczność metoklopramidu w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych ostrą migreną. Ponadto, ze względu na jego właściwości prokinetyczne, metoklopramid może również mieć znaczenie w przypadku podawania doustnego w skojarzeniu z lekami przeciwbólowymi. Dane dotyczące dawkowania wskazują, że podawanie pojedynczych dawek metoklopramidu wyższych niż 10 mg nie powoduje większej skuteczności.

#### Nudności i wymioty innego pochodzenia

Przedstawione dane są ograniczone i uzyskano je w różnych warunkach, w których mogą pojawiać się nudności i wymioty. Jakkolwiek trudno jest oszacować bezwzględną skuteczność metoklopramidu w każdym z tych badań, to dane analizowane łącznie wykazują działanie leku względem nudności i wymiotów o różnej etiologii.

#### Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

W artykule przeglądowym autorstwa Lee i wsp. omówiono wszystkie dowody na skuteczność leku w leczeniu gastroparezy cukrzycowej. Wykazano, że o ile metoklopramid poprawia opróżnianie żołądka oraz łagodzi objawy gastroparezy cukrzycowej i idiopatycznej w krótkotrwałym leczeniu w porównaniu do placebo, nie zaobserwowano stałych korzyści z leczenia długotrwałego. Gastropareza jest często zaburzeniem przewlekłym, wymagającym długotrwałego leczenia, w związku z czym istniejące dane nie mogą stanowić podstawy do stosowania leku w tym wskazaniu.

### Refluks żołądkowo-przełykowy i dyspepsja

Przedstawione dane nie dostarczają wielu dowodów na skuteczność metoklopramidu w leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego lub dyspepsji, a dostępne dane dotyczące działania leku nie są spójne.

Ponadto dotychczasowe badania były prowadzone z udziałem niewielkiej liczby pacjentów i skupiały się na leczeniu krótkotrwałym. Należy również zauważyć, że są dostępne inne środki o ugruntowanym stosowaniu w tym wskazaniu, w tym inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H<sub>2</sub>, w przypadku których wyraźnie wykazano pozytywny stosunek korzyści do ryzyka stosowania doraźnego i długotrwałego. Zarówno refluks żołądkowo-przełykowy, jak i dyspepsja mogą być chorobami przewlekłymi, w związku z czym dostępne dane nie są uznawane za wystarczające do uzasadnienia stosowania leku w tych wskazaniach.

### Jako leczenie adiuwantowe w zabiegach chirurgicznych i radiologicznych

Istnieje bardzo ograniczona ilość danych wykazujących skuteczność metoklopramidu w tym wskazaniu, a istniejące dane nie są spójne. Ocenione badania wskazują, że metoklopramid skraca czas przejścia pokarmu przez żołądek, ale nie wpływało to na czas potrzebny do wykonania badania. Na podstawie tak ograniczonych i niespójnych danych nie można stwierdzić, czy metoklopramid jest skuteczny w tym wskazaniu.

### Dzieci i młodzież

Większość danych dotyczących skuteczności przedłożonych podczas bieżącej procedury została już oceniona w trakcie poprzedniej pediatrycznej procedury podziału pracy zgodnie z art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006, a nowe dane nie wniosły istotnych elementów w stosunku do poprzedniej oceny.

Istnieją wystarczające dowody na skuteczność metoklopramidu w leczeniu pozabiegowych nudności i wymiotów u dzieci i młodzieży. We wskazaniu tym znaczenie ma jedynie produkt dożylny, co odpowiada wynikom procedury zgodnej z art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006.

W odniesieniu do opóźnionych postaci CINV Komitet zgodził się z poprzednią oceną, w której odnotowano, iż dane są ograniczone i wskazują na mniejszą skuteczność metoklopramidu w porównaniu z antagonistami receptora 5-HT<sub>3</sub>. Jednak Komitet wziął pod uwagę także zalecenia zawarte w brytyjskim spisie leków dla dzieci (ang. British National Formulary for children, BNFC), które zostały potwierdzone przez nowe dane, wytyczne na podstawie najlepszych rozwiązań oraz doradztwo ekspertów klinicznych. Według BNFC u pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia wymiotów wstępne leczenie metoklopramidem, kontynuowane przez okres do 24 godzin po chemioterapii, często bywa skuteczne. Profilaktykę tego wskazania zazwyczaj rozpoczyna się od podania antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> przed podaniem chemioterapii, a następnie podaje się metoklopramid (zazwyczaj doustnie) przez kolejne 24–48 godzin. Ta opcja terapeutyczna może być szczególnie istotna z uwagi na związek między długotrwałym stosowaniem antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> a działaniami niepożądanymi w postaci zaparcia i bólu głowy, które mogą być ciężkie i źle tolerowane. Biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę opcji terapeutycznych dla dzieci i młodzieży w tych warunkach, utrzymanie wskazania do stosowania metoklopramidu jako leczenia drugiego rzutu w przypadku opóźnionych postaci CINV można uznać za dopuszczalne mimo braku wiarygodnych danych dotyczących skuteczności. W przypadku tego konkretnego wskazania u dzieci i młodzieży właściwe mogą być zarówno pozajelitowe, jak i doustne postacie farmaceutyczne.

### Upośledzenie czynności nerek i wątroby

Ustalona niewydolność nerek jest definiowana jako wartość  $ClCr \leq 15$  ml/min, dlatego powinno się uwzględnić tę wartość graniczną w zaleceniach dotyczących dawkowania. Na podstawie przedłożonych wyników badań w grupie pacjentów z tą chorobą klirens metoklopramidu okazał się znacznie upośledzony. W związku z tym konieczne byłoby obniżenie dawki o 75%. Jednak u pacjentów z niewydolnością nerek o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego ( $ClCr$  15–60 ml/min) właściwe jest obniżenie dawki o 50%.

Dostępne dane z niewielkich badań z użyciem pojedynczej dawki sugerują, że klirens metoklopramid u pacjentów z marskością wątroby jest znacznie zmniejszony. Wydaje się, że nie istnieją dane farmakokinetyczne dotyczące dawkowania wielokrotnego, podobnie jak dane porównawcze z uwzględnieniem różnych poziomów niewydolności wątroby. W związku z brakiem tych danych nie można wydać szczegółowych zaleceń w odniesieniu do niższych poziomów niewydolności wątroby. W przypadku ciężkiej niewydolności wątroby istniejące zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki o 50% są właściwe.

### **Dane dotyczące bezpieczeństwa**

Metoklopramid od dłuższego czasu jest wiązany z ryzykiem poważnych neurologicznych działań niepożądanych, np. ostrych objawów pozapiramidowych i nieodwracalnej dyskinezy późnej. Na podstawie ocenionych danych wydaje się, że ryzyko wystąpienia ostrej dystonii jest zwiększone w przypadku stosowania wysokich dawek i jest większe u dzieci niż u osób dorosłych. Osoby starsze wydają się szczególnie narażone na ryzyko wystąpienia dyskinezy późnej w wyniku długotrwałego leczenia, która w niektórych przypadkach może być nieodwracalna. Powolne podawanie dawek dożylnych w postaci powolnego bolusa przez co najmniej 3 minuty zmniejsza ryzyko wystąpienia wszystkich reakcji dystonicznych.

U dzieci odnotowano również znaczną liczbę zgłoszeń przypadków przedawkowania. Należy jednak zauważyć, że w większości przypadków stosowane są płynne produkty doustne o wysokim stężeniu, obecnie zatwierdzone jako wiele różnych produktów (krople doustne, roztwór doustny, syrop) o bardzo zróżnicowanych stężeniach, stosowanych z użyciem różnych przyrządów do podawania. Powoduje to pojawienie się kwestii dokładności i powtarzalności dawki, zwłaszcza w przypadku produktów o wysokim stężeniu, i może przynajmniej częściowo wyjaśnić powody występowania zgłoszeń dotyczących przypadkowego przedawkowania u dzieci i młodzieży. Możliwe jest również niezamierzone niewłaściwe stosowanie płynnych produktów doustnych o wysokim stężeniu, co prowadzi do przypadkowego podawania dawek wyższych niż zamierzone. Jednak jeśli zostaną podjęte działania służące zminimalizowaniu ryzyka, umożliwiające dokładne dawkowanie i eliminujące ryzyko przedawkowania, płynne produkty doustne w dalszym ciągu będą ważną i odpowiednią opcją leczenia u dzieci i młodzieży.

Choć zgłaszano poważne reakcje sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem metoklopramid (głównie podawanym dożylnie), nie zidentyfikowano żadnych nowych istotnych sygnałów. Komitet rozpatrzył wniosek jednego z podmiotów odpowiedzialnych o ograniczenie dożylnego podawania wyłącznie do miejsc, gdzie dostępny jest sprzęt do resuscytacji, ale zauważył, że większość miejsc, w których leki są podawane dożylnie, posiada już taki sprzęt.

Opublikowane wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w różnych krajach i dotyczących bezpieczeństwa stosowania metoklopramid w okresie ciąży w każdym przypadku wykazały brak związku między narażeniem na lek w trakcie ciąży a ryzykiem wystąpienia poważnych wad rozwojowych płodu. W związku z tym metoklopramid można stosować w okresie ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak zidentyfikowano kilka przypadków reakcji pozapiramidowych u noworodków narażonych na metoklopramid przed urodzeniem. W związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i nie powinno się podawać metoklopramid pod koniec ciąży.

Metoklopramid jest wydalany do mleka matki i choć dostępne dane nie budzą obaw, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym właściwe byłoby niestosowanie metoklopramidu w okresie karmienia piersią.

Dostępne dane dotyczące polimorfizmu cytochromu CYP2D6 wraz z danymi na temat interakcji z inhibitorami tego cytochromu sugerują, że choć metabolizm związany z cytochromem CYP2D6 nie jest głównym szlakiem metabolicznym metoklopramidu, hamowanie tego szlaku z uwagi na polimorfizm lub interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami może być potencjalnie istotne klinicznie. Choć ta istotność kliniczna nie jest określona, pacjentów należy monitorować pod kątem występowania działań niepożądanych.

### **Środki służące zminimalizowaniu ryzyka**

Po rozpatrzeniu przedłożonych danych CHMP wyraził opinię, że oprócz zmian w informacji o produkcie, obejmujących stosowanie minimalnej skutecznej dawki i ograniczenie czasu trwania leczenia, niezbędne są również następujące działania służące zminimalizowaniu ryzyka w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego:

- ograniczenie maksymalnego stężenia/dawkowania w przypadku niektórych produktów w celu dopilnowania, że pacjenci nie będą przypadkowo narażani na dawki wyższe od zalecanej pojedynczej dawki danego produktu;
- płynne produkty doustne przeznaczone do stosowania u dzieci muszą być dostarczane wraz z odpowiednim przyrządem pomiarowym (np. strzykawką doustną z podziałką) w celu zapewnienia dokładnego odmierzania dawki i uniknięcia przypadkowego przedawkowania.

### **Wniosek ogólny**

Dane dotyczące skuteczności metoklopramidu w różnych wskazaniach leczniczych dopuszczonych w Unii Europejskiej są ograniczone. Jednak analizowane łącznie wykazują skuteczność produktu w leczeniu nudności i wymiotów różnego pochodzenia. W przypadku większości wskazań dostępne są dane kliniczne obejmujące ocenę skuteczności dawkowania 10 mg trzy razy na dobę. Choć w niektórych przypadkach wyższe dawki mogą być obecnie dopuszczone do stosowania, dostępne dane, z wyjątkiem danych dotyczących ostrych postaci CINV, nie wskazują jednoznacznie, że stosowanie wyższych dawek powoduje większą skuteczność leku. Ponadto dane wskazują, że obciążenie działaniami niepożądanymi zwiększa się wraz z dawką. W związku z tym, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia poważnych neurologicznych działań niepożądanych, takich jak ostre objawy pozapiramidowe i nieodwracalna dyskineza późna, dawka powinna być ograniczona do minimalnej skutecznej dawki, za jaką u osób dorosłych uważa się dawkę 10 mg trzy razy na dobę.

#### *Osoby dorosłe*

W przypadku wskazań terapeutycznych takich jak *opóźnione postacie CINV, zapobieganie RINV, zapobieganie PONV i objawowe leczenie nudności i wymiotów, w tym wywołanych migreną*, dane wskazują na skuteczność niskich dawek (10 mg, trzy razy na dobę), które minimalizują ryzyko wystąpienia poważnych neurologicznych działań niepożądanych. W związku z tym Komitet uznał stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku w tych wskazaniach za korzystny.

W odniesieniu do wskazania *ostrych postaci CINV* istnieją pewne dane wykazujące skuteczność metoklopramidu, jednak konieczne jest dożylnie podawanie wysokich dawek leku, które są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nie tylko neurologicznych, ale także sercowo-naczyniowych działań niepożądanych (łącznie z nagłym zatrzymaniem krążenia). W związku z tym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania metoklopramidu w tym wskazaniu jest niekorzystny, i zalecił jego usunięcie.

Biorąc pod uwagę nowe zalecane dawkowanie, produkty pozajelitowe o stężeniu wyższym niż 5 mg/ml obecnie zatwierdzone w Unii Europejskiej (głównie w leczeniu ostrych postaci CINV) nie będą odpowiednie do podawania dawki 10 mg, w związku z czym stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów uznano za niekorzystny i powinny one zostać wycofane.

W przypadku wskazań *zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego z uwzględnieniem gastroparezy oraz refluks żołądkowo-przelykowy i dyspepsja* Komitet zauważył, że są to głównie choroby przewlekłe, w przypadku których często konieczne jest długotrwałe leczenie. Żadne z przedłożonych danych nie wykazują skuteczności metoklopramidu w wymaganym czasie trwania leczenia, ale istnieją dowody na to, że powyższe ryzyko zwiększa się w przypadku długotrwałego leczenia. W związku z tym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania metoklopramidu w tych wskazaniach jest niekorzystny.

Istnieje bardzo ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności w odniesieniu do wskazania *jako leczenie adiuwantowe w zabiegach chirurgicznych i radiologicznych* i dane te nie są spójne. Ocenione badania wskazują, że metoklopramid skraca czas przejścia pokarmu przez żołądek, ale nie przekłada się to na klinicznie znaczące wyniki (czas potrzebny do wykonania badania). W związku z brakiem ustalonej korzyści oraz biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa stosowania metoklopramidu, Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania metoklopramidu w tym wskazaniu jest niekorzystny.

#### *Dzieci*

Istnieje bardzo ograniczona ilość danych wykazujących skuteczność metoklopramidu u dzieci i młodzieży w przypadku większości wskazań. Wyjątek stanowi wskazanie do *leczenia ustalonych pozabiegowych nudności i wymiotów*, którego utrzymanie zalecono w poprzedniej procedurze podziału pracy zgodnie z art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006. Mimo zatwierdzenia wniosków z poprzedniej oceny CHMP zauważył, że dostępne opcje leczenia u dzieci i młodzieży są ograniczone, zwłaszcza w przypadku opóźnionych postaci CINV, które mogą być bardzo osłabiające. Metoklopramid od dawna występuje w zaleceniach zawartych w brytyjskim spisie leków dla dzieci (ang. British National Formulary for children, BNFc), które zostały potwierdzone przez nowe dane, wytyczne na podstawie najlepszych rozwiązań oraz doradztwo ekspertów klinicznych. W związku z tym w oparciu o długoterminowe doświadczenie w stosowaniu leku oraz kliniczną potrzebę dostępności innych opcji leczenia u dzieci i młodzieży Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania metoklopramidu w *zapobieganiu opóźnionym postaciom CINV* u dzieci i młodzieży jest uważany za korzystny. W przypadku tego wskazania i grupy pacjentów za szczególnie ważną uważa się dostępność produktów doustnych.

Jednak dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku wydają się wskazywać, że methemoglobinemia występuje prawie wyłącznie u dzieci, które również są bardziej narażone na ryzyko wystąpienia poważnych neurologicznych działań niepożądanych. W związku z tym stosowanie metoklopramidu powinno być zarezerwowane dla sytuacji, w których inne opcje leczenia okazały się nieskuteczne lub nie mogą być stosowane. Stąd zarówno w *leczeniu ustalonych pozabiegowych nudności i wymiotów*, jak i w *zapobieganiu opóźnionym postaciom CINV* u dzieci, stosowanie metoklopramidu powinno być opcją tylko w leczeniu drugiego rzutu.

#### *Płynne produkty doustne*

Większość przypadków przypadkowego przedawkowania występuje u dzieci i dotyczy płynnych produktów doustnych o wysokim stężeniu. Może to być spowodowane problemem dokładności i powtarzalności dawki, niejasnymi informacjami dotyczącymi dawkowania i możliwymi trudnościami przy odmierzaniu i podawaniu prawidłowej dawki, szczególnie w przypadku produktów o wysokim stężeniu i niedostatecznie sprawdzonych urządzeń. W związku z tym Komitet uznał, że ważnymi działaniami służącymi zminimalizowaniu ryzyka będą ograniczenie maksymalnego stężenia płynnych produktów doustnych do 1 mg/ml, a także dopilnowanie, aby w informacji o produkcie zawarto jasne



instrukcje dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży oraz aby płynne produkty doustne były dostarczane wraz z odpowiednim przyrządem pomiarowym, takim jak strzykawka doustna z podziałką.

#### *Czopki*

Komitet zauważył, że produkty w postaci czopków w dawce 20 mg są obecnie zatwierdzone w niektórych państwach członkowskich. Jak wspomniano wcześniej, nie ma dowodów na to, że dawki powyżej 10 mg są bardziej skuteczne. Jednak zwiększone jest ryzyko poważnych neurologicznych działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę fakt, iż zalecane dawkowanie wynosi 10 mg trzy razy na dobę, oraz fakt, iż ta postać farmaceutyczna nie pozwala na dostosowanie dawki, Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania czopków w dawce 20 mg jest niekorzystny.

CHMP zatwierdził również treść pisma do personelu medycznego (DHPC), którego celem jest niezwłoczne poinformowanie tych osób o wynikach niniejszej oceny.

W następstwie przyjęcia przez CHMP opinii w lipcu 2013 r. jeden z podmiotów odpowiedzialnych, którego dotyczy ta procedura, przedłożył wniosek o ponowne zbadanie sprawy.

#### **Procedura ponownej oceny**

Podmiot odpowiedzialny nie zgodził się z zaleceniem CHMP dotyczącym wycofania płynnych produktów doustnych o stężeniu wyższym niż 1 mg/ml. Podmiot odpowiedzialny uznał, że płynne produkty doustne o stężeniu wyższym niż 1 mg/ml są w dalszym ciągu przydatne w leczeniu dorosłych pacjentów pod względem dawkowania (mniej kropeł jest potrzebnych do uzyskania dawki docelowej przy zastosowaniu roztworu o wyższym stężeniu) oraz łatwości podania w porównaniu z tabletkami. Ponadto początek działania roztworu może następować szybciej niż w przypadku tabletek, ponieważ tabletki muszą najpierw ulec rozpuszczeniu w przewodzie pokarmowym. Pomimo przyznania, że stężenie 4 mg/ml jest właściwe w przypadku osób dorosłych, podmiot odpowiedzialny uznał je za zbyt wysokie w przypadku dzieci i w związku z tym zaproponował środki mające na celu uniknięcie ryzyka przedawkowania u dzieci, w tym przeciwwskazanie do stosowania w tej grupie pacjentów.

Na poparcie tego stanowiska podmiot odpowiedzialny nie przedłożył żadnych danych.

W swojej opinii wydanej w lipcu 2013 r. CHMP zalecił ustalenie pojedynczej dawki dla wszystkich wskazań u osób dorosłych na poziomie 10 mg, maksymalnie trzy razy na dobę. Dawkowanie to dotyczy wszystkich produktów doustnych i nie zależy od masy ciała.

W kontekście dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek i wątroby, pomimo przewagi, jaką mają płynne produkty doustne nad stałymi postaciami farmaceutycznymi, wyższe stężenia (np. 4 mg/ml) nie mają dodatkowej przewagi nad proponowanym stężeniem 1 mg/ml. Zalecone obniżenie dawki o 50% i 75% odpowiednio w przypadku upośledzenia czynności wątroby i nerek można łatwo uzyskać przy stosowaniu płynnych produktów o stężeniu 1 mg/ml.

W opinii wydanej w lipcu 2013 r. CHMP zalecił także dołączenie odpowiedniego przyrządu pomiarowego, takiego jak strzykawka doustna z podziałką, do płynnych produktów doustnych. Przy zastosowaniu odpowiedniego przyrządu pomiarowego zgodnie z zaleceniem nie ma konieczności liczenia kropeł. Zastosowanie przyrządów takich jak strzykawka doustna z podziałką może być nawet wygodniejsze od liczenia kropeł i gwarantuje zastosowanie dokładnej i powtarzalnej dawki w każdej sytuacji, także w przypadku konieczności obniżenia dawek z powodu upośledzenia czynności nerek lub wątroby.

W przedstawionych podstawach do ponownej oceny podmiot odpowiedzialny stwierdził, że w przypadku wystąpienia nudności krople są łatwiejsze do połknięcia niż tabletki. Nie istnieją dane kliniczne umożliwiające dyskusję na ten temat. CHMP uznał, że produkty o stężeniu 1 mg/ml są właściwą opcją dla pacjentów, którzy preferują płynne produkty doustne zamiast stałej postaci farmaceutycznej.

Dane porównujące początek działania płynnych produktów doustnych i tabletek są ograniczone. Badanie biorównoważności metoklopramidu podawanego doustnie w postaci tabletek i produktu płynnego wykazało, że nie ma istotnej różnicy pomiędzy parametrami  $C_{max}$  i  $T_{max}$  obu produktów doustnych. W związku z tym Komitet uznał, że dostępne dane nie uzasadniają założenia, iż płynne produkty doustne zaczynają działać szybciej niż tabletki.

Podmiot odpowiedzialny uznał w przedłożonych podstawach, że w przypadku płynnych produktów doustnych stężenie 4 mg/ml jest zbyt wysokie dla dzieci i że w tej grupie pacjentów istnieje ryzyko przedawkowania. W celu zminimalizowania ryzyka przedawkowania u dzieci podmiot odpowiedzialny zaproponował dodanie stwierdzenia „dla dorosłych” na oznakowaniu opakowań płynnych produktów doustnych o stężeniu > 1 mg/ml oraz umieszczenie przeciwwskazania do stosowania u dzieci i młodzieży. Komitet odnotował tę propozycję złożoną przez podmiot odpowiedzialny, ale stwierdził także, że stosowanie płynnych produktów doustnych o wysokim stężeniu, nawet jeżeli nie są zatwierdzone do stosowania u dzieci i młodzieży, wiąże się z ryzykiem dla tej grupy pacjentów. Dane uzyskane po wprowadzeniu produktów do obrotu sugerują, że możliwe jest niezamierzone niewłaściwe stosowanie tych produktów (krople doustne, roztwór doustny, syrop) zatwierdzonych w różnych stężeniach i stosowanych z użyciem różnych przyrządów do podawania, co może prowadzić do przypadkowego podawania dawek wyższych niż zamierzone. W sytuacji, gdy dochodzi do niewłaściwego zastosowania produktu, umieszczenie przeciwwskazania w informacji o produkcie wraz ze stwierdzeniem zawartym na oznakowaniu opakowań może nie wystarczyć do zmiany przyzwyczajeń w podawaniu leku.

Podsumowując, Komitet uznał, że płynne produkty doustne o stężeniu 1 mg/ml są odpowiednie we wszystkich wymienionych sytuacjach, a dostępność wyższych stężeń niesie ze sobą ryzyko przedawkowania u dzieci i młodzieży, oraz że jest mało prawdopodobne, aby proponowane zmiany w informacji o produkcie mogły rozwiązać ten problem.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

W rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających metoklopramid pozostaje korzystny z uwzględnieniem zalecanych zmian w informacji o produkcie i działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

## Podstawy do cofnięcia/ zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających metoklopramid;
- Komitet rozpatrzył całość przedłożonych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metoklopramid;
- Komitet uznał, że metoklopramid jest związany z ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym neurologicznych działań niepożądanych takich jak objawy pozapiramidowe i nieodwracalna dyskineza późna. Ryzyko zwiększa się w przypadku stosowania wysokich dawek lub długotrwałego leczenia i jest większe u dzieci niż u dorosłych, zwłaszcza w odniesieniu do objawów pozapiramidowych;
- Komitet uznał, że ryzyko wystąpienia poważnych neurologicznych zdarzeń niepożądanych można zminimalizować poprzez stosowanie niższych dawek metoklopramid i ograniczenie czasu trwania leczenia. Komitet uznał również, że ryzyko niezamierzonego przedawkowania i związanych z tym zdarzeń niepożądanych u dzieci można zmniejszyć poprzez ograniczenie maksymalnego stężenia płynnych produktów doustnych;
- Komitet zauważył, że dostępne dane nie wykazują klinicznie istotnej skuteczności we wskazaniach, które wymagają długotrwałego stosowania („zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego z uwzględnieniem gastroparezy”, „refluks żołądkowo-przełykowy i dyspepsja”), oraz we wskazaniu „jako leczenie adiuwantowe w zabiegach chirurgicznych i radiologicznych”;
- Komitet zauważył również, że dane uzasadniające wskazanie lecznicze „zapobieganie ostrym nudnościami i wymiotom wywołanym chemioterapią” wykazują skuteczność leku, ale wymaga to zastosowania wysokich dawek;
- wobec dostępnych danych Komitet stwierdził, że pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie i wdrożenia działań służących zminimalizowaniu ryzyka, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających metoklopramid:
  - jest korzystny u osób dorosłych w „zapobieganiu opóźnionym nudnościami i wymiotom wywołanym chemioterapią” (doustna i doodbytnicza droga podania);
  - jest korzystny u osób dorosłych w „zapobieganiu nudnościami i wymiotom wywołanym radioterapią” (pozajelitowa, doustna i doodbytnicza droga podania);
  - jest korzystny u osób dorosłych w „zapobieganiu pozabiegowym nudnościami i wymiotom” (wyłącznie pozajelitowa droga podania);
  - jest korzystny u osób dorosłych w „leczeniu objawowym nudności i wymiotów, w tym nudności i wymiotów wywołanych ostrą migreną” (pozajelitowa droga podania) oraz we wskazaniu „leczenie objawowe nudności i wymiotów, w tym nudności i wymiotów wywołanych ostrą migreną. Metoklopramid można stosować w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwbólowymi w celu poprawy wchłaniania leków przeciwbólowych w leczeniu ostrej migreny” (doustna droga podania);
  - jest korzystny u dzieci i młodzieży pomiędzy 1. a 18. rokiem życia w „zapobieganiu opóźnionym nudnościami i wymiotom wywołanym chemioterapią jako leczenie drugiego rzutu” (pozajelitowa i doustna droga podania);
  - jest korzystny u dzieci i młodzieży pomiędzy 1 a 18. rokiem życia w „leczeniu ustalonych pozabiegowych nudności i wymiotów jako leczenie drugiego rzutu” (wyłącznie pozajelitowa droga podania);
- wobec dostępnych danych Komitet stwierdził również, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających metoklopramid:
  - jest niekorzystny u dzieci poniżej 1. roku życia w przypadku wszystkich wskazań;

- jest niekorzystny w „zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią”;
- jest niekorzystny w leczeniu „zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego z uwzględnieniem gastroparezy”;
- jest niekorzystny w leczeniu „refluku żołądkowo-przłykowego i dyspepsji”;
- jest niekorzystny w przypadku płynnych produktów doustnych o stężeniu wyższym niż 1 mg/ml;
- jest niekorzystny w przypadku produktów pozajelitowych o stężeniu wyższym niż 5 mg/ml;
- jest niekorzystny w przypadku produktów doodbytniczych w dawce 20 mg/ml;

w związku z tym, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, CHMP zaleca:

- cofnięcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla:
  - płynnych produktów doustnych o stężeniu wyższym niż 1 mg/ml;
  - produktów w pozajelitowych o stężeniu wyższym niż 5 mg/ml;
  - produktów doodbytniczych w dawce 20 mg/ml;
- zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających metoklopramid wymienionych w Aneksie I, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w Aneksie III do opinii CHMP. Płynne produkty doustne należy dostarczać wraz z odpowiednim przyrządem pomiarowym, takim jak strzykawka doustna z podziałką.

W rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających metoklopramid pozostaje korzystny z uwzględnieniem zalecanych zmian w informacji o produkcie i działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy do cofnięcia / zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## Wnioski naukowe

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających wyłącznie metoklopramid (patrz Aneks I)

#### Informacje podstawowe

Metoklopramid jest podstawionym benzamidem stosowanym ze względu na swoje właściwości prokinetyczne i przeciwwymiotne. Posiada działanie parasympatykomimetyczne, a także jest antagonistą receptora dopaminowego (D2) z bezpośrednim wpływem na chemoreceptorową strefę wyzwalającą. Ma również właściwości antagonistyczne względem receptora serotonergicznego (5-HT3).

Metoklopramid jest dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej od lat 60. XX wieku i obecnie istnieją pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wszystkich państwach członkowskich, a także w Norwegii i Islandii. Metoklopramid jest dostępny w wielu postaciach farmaceutycznych (np. tabletki, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, roztwory doustne, czopki, roztwory do wstrzykiwań). Zatwierdzone są również produkty złożone, ale niniejsza procedura koncentruje się na ocenie produktów jednoskładnikowych.

Omawiane produkty są zatwierdzone do stosowania w różnych wskazaniach, ale wskazania te można ogólnie podzielić w następujący sposób:

- nudności i wymioty wywołane chemioterapią lub radioterapią (ang. chemotherapy/radiotherapy induced nausea and vomiting, CINV/RINV),
- pozabiegowe nudności i wymioty (ang. post-operative nausea and vomiting, PONV),
- nudności i wymioty związane z migreną,
- nudności i wymioty innego pochodzenia,
- zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego z uwzględnieniem gastroparezy,
- refluks żołądkowo-przełykowy (ang. gastroesophageal reflux disease, GORD) i dyspepsja,
- jako leczenie adiuwantowe w zabiegach chirurgicznych i radiologicznych.

Każdy z produktów jest dopuszczony do stosowania w co najmniej jednym z tych wskazań, przy czym w niektórych przypadkach określono, że wskazanie dotyczy osób dorosłych i/lub dzieci. Nie ma wyraźnej korelacji pomiędzy rodzajem produktu a wskazaniami.

Metoklopramid przekracza barierę krew–mózg i jest związany z zaburzeniami pozapiramidowymi oraz innymi poważnymi neurologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, które budzą szczególne obawy u dzieci.

Poza ryzykiem neurologicznym istnieje również ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym rzadkich, ale potencjalnie poważnych reakcji takich jak bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy i nagłe zatrzymanie krążenia, zgłaszanych głównie w przypadku produktów do podawania dożylnego.

Pediatryczna procedura podziału pracy zgodnie z art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006<sup>2</sup>, mająca na celu ocenę informacji z badań pediatrycznych z użyciem metoklopramidu, została zakończona w

---

<sup>2</sup> *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). Uzyskano z [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Paediatric\\_Regulation/Assessment\\_Reports/Article\\_45\\_work-sharing/Metoclopramid\\_Art.45\\_PdAR\\_Update.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf)

2010 r. z zaleceniem, aby państwa członkowskie wprowadziły następujące zmiany do informacji o produkcie:

- przeciwwskazanie do stosowania u noworodków,
- jedynie produkty dożylnie są w dalszym ciągu zatwierdzone do stosowania u dzieci >1 roku życia i tylko we wskazaniu „leczenie pozabiegowych nudności i wymiotów”,
- uwzględnienie określonych ostrzeżeń i środków ostrożności, głównie dotyczących pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych.

Po zakończeniu procedury na mocy art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 komitet ds. pozwoleń na dopuszczenie do obrotu właściwego francuskiego urzędu krajowego przeprowadził krajową ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania metoklopramidu u dzieci i w październiku 2011 r. zdecydował o rozszerzeniu przeciwwskazania do stosowania wszystkich produktów na wszystkie dzieci poniżej 18. roku życia. Decyzja ta była oparta na niewystarczających dowodach na skuteczność leku w omawianych wskazaniach u dzieci, a także na problemach związanych z bezpieczeństwem w postaci objawów neurologicznych.

W związku z ryzykiem wystąpienia neurologicznych i sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oraz ograniczonymi dowodami skuteczności leku we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach właściwy organ narodowy Francji wszczął procedurę arbitrażową na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwrócił się do CHMP o ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających metoklopramid we wszystkich grupach pacjentów, a zwłaszcza u dzieci i osób starszych. Właściwy francuski urząd krajowy uznał za szczególnie ważne, aby wskazania terapeutyczne i informacje dotyczące bezpieczeństwa były spójne we wszystkich państwach członkowskich.

### **Dane dotyczące skuteczności**

Istnieje bardzo ograniczona ilość wysokiej jakości danych wykazujących skuteczność metoklopramidu w większości wskazań dopuszczonych w Unii Europejskiej. Wiele z dostępnych danych pochodzi z badań mających na celu testowanie nowszych środków, takich jak antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub>, w związku z czym nie zawsze pozwalają one na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących działania metoklopramidu z uwagi na brak porównania z placebo. Dawki, drogi podania i czas trwania leczenia z użyciem metoklopramidu w tych badaniach nie zawsze jest zbliżony i zidentyfikowano tylko jedno badanie, które miało na celu optymalizację dawki (w leczeniu PONV).

### Nudności i wymioty wywołane chemioterapią

W związku z brakiem danych z badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo niemożliwa jest ocena bezwzględnej skuteczności metoklopramidu w tych wskazaniach. Z tego powodu w oparciu o oceniane dane należy ocenić względną skuteczność w porównaniu z antagonistami receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### *Ostre postaci CINV*

Na podstawie danych z metaanalizy autorstwa Jantunen oraz wyników poddanych ocenie randomizowanych badań klinicznych metoklopramid podawany dożylnie lub doustnie jest w każdym przypadku mniej skuteczny od antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> w zapobieganiu ostrym postaciom CINV w przypadku chemioterapii o silnym lub umiarkowanym działaniu wymiotnym.

Na podstawie przedłożonych danych metoklopramid podawany w przypadku chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym wydaje się skuteczny wtedy, gdy jest podawany dożylnie w dawkach od 6 do 10 mg/kg/dobę. Natomiast w przypadku chemioterapii o umiarkowanym działaniu wymiotnym skuteczne wydają się dawki od 30 do 60 mg na dobę.

Warto zauważyć, że artykuł przeglądowy autorstwa Jantunen i wsp. opisuje stosowanie niskich dawek metoklopramidu (20–80 mg) jako „niewystarczające” i stwierdza, że może to nie być odpowiedni produkt porównawczy dla antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### *Opóźnione postaci CINV*

Dane przedstawione w odniesieniu do zapobiegania opóźnionym postaciom CINV pochodzą głównie od pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym i doustny metoklopramid w dawkach 10–20 mg, trzy lub cztery razy na dobę. Ten zbiór danych jest bardziej spójny i wskazuje na podobną skuteczność tych dawek metoklopramidu podawanych doustnie jak w przypadku antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### Nudności i wymioty wywołane radioterapią

Dane dotyczące stosowania metoklopramidu w zapobieganiu RINV są ograniczone. Jednak nie są znane żadne swoiste cechy mechanizmu powodującego wystąpienie RINV w porównaniu z CINV, w związku z czym ekstrapolacja danych dotyczących CINV na RINV mogłaby być właściwa.

Podczas gdy w niektórych przypadkach podawanie wysokich dawek (2–10 mg/kg/dobę) jest zatwierdzone w zapobieganiu ostrym postaciom RINV, zostały również przeprowadzone badania z użyciem dawki 10 mg podawanej trzy razy na dobę i skuteczność tego dawkowania nie jest kwestionowana.

#### Pozabiegowe nudności i wymioty

Przedstawione dane wykazujące działanie metoklopramidu w leczeniu pozabiegowych nudności i wymiotów wskazują, że ma on podobną skuteczność do innych substancji czynnych dopuszczonych do stosowania w tym wskazaniu. Prawie wszystkie dane dotyczą dożylnego podawania metoklopramidu, a w większości ocenionych badań stosowano dawkę 10 mg.

#### Nudności i wymioty związane z migreną

Przedstawione dane dotyczące właściwości przeciwwymiotnych wskazują na skuteczność metoklopramidu w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych ostrą migreną. Ponadto, ze względu na jego właściwości prokinetyczne, metoklopramid może również mieć znaczenie w przypadku podawania doustnego w skojarzeniu z lekami przeciwbólowymi. Dane dotyczące dawkowania wskazują, że podawanie pojedynczych dawek metoklopramidu wyższych niż 10 mg nie powoduje większej skuteczności.

#### Nudności i wymioty innego pochodzenia

Przedstawione dane są ograniczone i uzyskano je w różnych warunkach, w których mogą pojawiać się nudności i wymioty. Jakkolwiek trudno jest oszacować bezwzględną skuteczność metoklopramidu w każdym z tych badań, to dane analizowane łącznie wykazują działanie leku względem nudności i wymiotów o różnej etiologii.

#### Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

W artykule przeglądowym autorstwa Lee i wsp. omówiono wszystkie dowody na skuteczność leku w leczeniu gastroparezy cukrzycowej. Wykazano, że o ile metoklopramid poprawia opróżnianie żołądka oraz łagodzi objawy gastroparezy cukrzycowej i idiopatycznej w krótkotrwałym leczeniu w porównaniu do placebo, nie zaobserwowano stałych korzyści z leczenia długotrwałego. Gastropareza jest często zaburzeniem przewlekłym, wymagającym długotrwałego leczenia, w związku z czym istniejące dane nie mogą stanowić podstawy do stosowania leku w tym wskazaniu.



### Refluks żołądkowo-przełykowy i dyspepsja

Przedstawione dane nie dostarczają wielu dowodów na skuteczność metoklopramidu w leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego lub dyspepsji, a dostępne dane dotyczące działania leku nie są spójne.

Ponadto dotychczasowe badania były prowadzone z udziałem niewielkiej liczby pacjentów i skupiały się na leczeniu krótkotrwałym. Należy również zauważyć, że są dostępne inne środki o ugruntowanym stosowaniu w tym wskazaniu, w tym inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H<sub>2</sub>, w przypadku których wyraźnie wykazano pozytywny stosunek korzyści do ryzyka stosowania doraźnego i długotrwałego. Zarówno refluks żołądkowo-przełykowy, jak i dyspepsja mogą być chorobami przewlekłymi, w związku z czym dostępne dane nie są uznawane za wystarczające do uzasadnienia stosowania leku w tych wskazaniach.

### Jako leczenie adiuwantowe w zabiegach chirurgicznych i radiologicznych

Istnieje bardzo ograniczona ilość danych wykazujących skuteczność metoklopramidu w tym wskazaniu, a istniejące dane nie są spójne. Ocenione badania wskazują, że metoklopramid skraca czas przejścia pokarmu przez żołądek, ale nie wpływało to na czas potrzebny do wykonania badania. Na podstawie tak ograniczonych i niespójnych danych nie można stwierdzić, czy metoklopramid jest skuteczny w tym wskazaniu.

### Dzieci i młodzież

Większość danych dotyczących skuteczności przedłożonych podczas bieżącej procedury została już oceniona w trakcie poprzedniej pediatrycznej procedury podziału pracy zgodnie z art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006, a nowe dane nie wniosły istotnych elementów w stosunku do poprzedniej oceny.

Istnieją wystarczające dowody na skuteczność metoklopramidu w leczeniu pozabiegowych nudności i wymiotów u dzieci i młodzieży. We wskazaniu tym znaczenie ma jedynie produkt dożylny, co odpowiada wynikom procedury zgodnej z art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006.

W odniesieniu do opóźnionych postaci CINV Komitet zgodził się z poprzednią oceną, w której odnotowano, iż dane są ograniczone i wskazują na mniejszą skuteczność metoklopramidu w porównaniu z antagonistami receptora 5-HT<sub>3</sub>. Jednak Komitet wziął pod uwagę także zalecenia zawarte w brytyjskim spisie leków dla dzieci (ang. British National Formulary for children, BNFC), które zostały potwierdzone przez nowe dane, wytyczne na podstawie najlepszych rozwiązań oraz doradztwo ekspertów klinicznych. Według BNFC u pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia wymiotów wstępne leczenie metoklopramidem, kontynuowane przez okres do 24 godzin po chemioterapii, często bywa skuteczne. Profilaktykę tego wskazania zazwyczaj rozpoczyna się od podania antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> przed podaniem chemioterapii, a następnie podaje się metoklopramid (zazwyczaj doustnie) przez kolejne 24–48 godzin. Ta opcja terapeutyczna może być szczególnie istotna z uwagi na związek między długotrwałym stosowaniem antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> a działaniami niepożądanymi w postaci zaparcia i bólu głowy, które mogą być ciężkie i źle tolerowane. Biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę opcji terapeutycznych dla dzieci i młodzieży w tych warunkach, utrzymanie wskazania do stosowania metoklopramidu jako leczenia drugiego rzutu w przypadku opóźnionych postaci CINV można uznać za dopuszczalne mimo braku wiarygodnych danych dotyczących skuteczności. W przypadku tego konkretnego wskazania u dzieci i młodzieży właściwe mogą być zarówno pozajelitowe, jak i doustne postacie farmaceutyczne.

### Upośledzenie czynności nerek i wątroby

Ustalona niewydolność nerek jest definiowana jako wartość  $ClCr \leq 15$  ml/min, dlatego powinno się uwzględnić tę wartość graniczną w zaleceniach dotyczących dawkowania. Na podstawie przedłożonych wyników badań w grupie pacjentów z tą chorobą klirens metoklopramidu okazał się znacznie upośledzony. W związku z tym konieczne byłoby obniżenie dawki o 75%. Jednak u pacjentów z niewydolnością nerek o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego ( $ClCr 15-60$  ml/min) właściwe jest obniżenie dawki o 50%.

Dostępne dane z niewielkich badań z użyciem pojedynczej dawki sugerują, że klirens metoklopramid u pacjentów z marskością wątroby jest znacznie zmniejszony. Wydaje się, że nie istnieją dane farmakokinetyczne dotyczące dawkowania wielokrotnego, podobnie jak dane porównawcze z uwzględnieniem różnych poziomów niewydolności wątroby. W związku z brakiem tych danych nie można wydać szczegółowych zaleceń w odniesieniu do niższych poziomów niewydolności wątroby. W przypadku ciężkiej niewydolności wątroby istniejące zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki o 50% są właściwe.

### **Dane dotyczące bezpieczeństwa**

Metoklopramid od dłuższego czasu jest wiązany z ryzykiem poważnych neurologicznych działań niepożądanych, np. ostrych objawów pozapiramidowych i nieodwracalnej dyskinezy późnej. Na podstawie ocenionych danych wydaje się, że ryzyko wystąpienia ostrej dystonii jest zwiększone w przypadku stosowania wysokich dawek i jest większe u dzieci niż u osób dorosłych. Osoby starsze wydają się szczególnie narażone na ryzyko wystąpienia dyskinezy późnej w wyniku długotrwałego leczenia, która w niektórych przypadkach może być nieodwracalna. Powolne podawanie dawek dożylnych w postaci powolnego bolusa przez co najmniej 3 minuty zmniejsza ryzyko wystąpienia wszystkich reakcji dystonicznych.

U dzieci odnotowano również znaczną liczbę zgłoszeń przypadków przedawkowania. Należy jednak zauważyć, że w większości przypadków stosowane są płynne produkty doustne o wysokim stężeniu, obecnie zatwierdzone jako wiele różnych produktów (krople doustne, roztwór doustny, syrop) o bardzo zróżnicowanych stężeniach, stosowanych z użyciem różnych przyrządów do podawania. Powoduje to pojawienie się kwestii dokładności i powtarzalności dawki, zwłaszcza w przypadku produktów o wysokim stężeniu, i może przynajmniej częściowo wyjaśnić powody występowania zgłoszeń dotyczących przypadkowego przedawkowania u dzieci i młodzieży. Możliwe jest również niezamierzone niewłaściwe stosowanie płynnych produktów doustnych o wysokim stężeniu, co prowadzi do przypadkowego podawania dawek wyższych niż zamierzone. Jednak jeśli zostaną podjęte działania służące zminimalizowaniu ryzyka, umożliwiające dokładne dawkowanie i eliminujące ryzyko przedawkowania, płynne produkty doustne w dalszym ciągu będą ważną i odpowiednią opcją leczenia u dzieci i młodzieży.

Choć zgłaszano poważne reakcje sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem metoklopramid (głównie podawanym dożylnie), nie zidentyfikowano żadnych nowych istotnych sygnałów. Komitet rozpatrzył wniosek jednego z podmiotów odpowiedzialnych o ograniczenie dożylnego podawania wyłącznie do miejsc, gdzie dostępny jest sprzęt do resuscytacji, ale zauważył, że większość miejsc, w których leki są podawane dożylnie, posiada już taki sprzęt.

Opublikowane wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w różnych krajach i dotyczących bezpieczeństwa stosowania metoklopramid w okresie ciąży w każdym przypadku wykazały brak związku między narażeniem na lek w trakcie ciąży a ryzykiem wystąpienia poważnych wad rozwojowych płodu. W związku z tym metoklopramid można stosować w okresie ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak zidentyfikowano kilka przypadków reakcji pozapiramidowych u noworodków narażonych na metoklopramid przed urodzeniem. W związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i nie powinno się podawać metoklopramid pod koniec ciąży.

Metoklopramid jest wydalany do mleka matki i choć dostępne dane nie budzą obaw, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym właściwe byłoby niestosowanie metoklopramidu w okresie karmienia piersią.

Dostępne dane dotyczące polimorfizmu cytochromu CYP2D6 wraz z danymi na temat interakcji z inhibitorami tego cytochromu sugerują, że choć metabolizm związany z cytochromem CYP2D6 nie jest głównym szlakiem metabolicznym metoklopramidu, hamowanie tego szlaku z uwagi na polimorfizm lub interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami może być potencjalnie istotne klinicznie. Choć ta istotność kliniczna nie jest określona, pacjentów należy monitorować pod kątem występowania działań niepożądanych.

### **Środki służące zminimalizowaniu ryzyka**

Po rozpatrzeniu przedłożonych danych CHMP wyraził opinię, że oprócz zmian w informacji o produkcie, obejmujących stosowanie minimalnej skutecznej dawki i ograniczenie czasu trwania leczenia, niezbędne są również następujące działania służące zminimalizowaniu ryzyka w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego:

- ograniczenie maksymalnego stężenia/dawkowania w przypadku niektórych produktów w celu dopilnowania, że pacjenci nie będą przypadkowo narażani na dawki wyższe od zalecanej pojedynczej dawki danego produktu;
- płynne produkty doustne przeznaczone do stosowania u dzieci muszą być dostarczane wraz z odpowiednim przyrządem pomiarowym (np. strzykawką doustną z podziałką) w celu zapewnienia dokładnego odmierzania dawki i uniknięcia przypadkowego przedawkowania.

### **Wniosek ogólny**

Dane dotyczące skuteczności metoklopramidu w różnych wskazaniach leczniczych dopuszczonych w Unii Europejskiej są ograniczone. Jednak analizowane łącznie wykazują skuteczność produktu w leczeniu nudności i wymiotów różnego pochodzenia. W przypadku większości wskazań dostępne są dane kliniczne obejmujące ocenę skuteczności dawkowania 10 mg trzy razy na dobę. Choć w niektórych przypadkach wyższe dawki mogą być obecnie dopuszczone do stosowania, dostępne dane, z wyjątkiem danych dotyczących ostrych postaci CINV, nie wskazują jednoznacznie, że stosowanie wyższych dawek powoduje większą skuteczność leku. Ponadto dane wskazują, że obciążenie działaniami niepożądanymi zwiększa się wraz z dawką. W związku z tym, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia poważnych neurologicznych działań niepożądanych, takich jak ostre objawy pozapiramidowe i nieodwracalna dyskineza późna, dawka powinna być ograniczona do minimalnej skutecznej dawki, za jaką u osób dorosłych uważa się dawkę 10 mg trzy razy na dobę.

#### *Osoby dorosłe*

W przypadku wskazań terapeutycznych takich jak *opóźnione postacie CINV*, *zapobieganie RINV*, *zapobieganie PONV* i *objawowe leczenie nudności i wymiotów, w tym wywołanych migreną*, dane wskazują na skuteczność niskich dawek (10 mg, trzy razy na dobę), które minimalizują ryzyko wystąpienia poważnych neurologicznych działań niepożądanych. W związku z tym Komitet uznał stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku w tych wskazaniach za korzystny.

W odniesieniu do wskazania *ostrych postaci CINV* istnieją pewne dane wykazujące skuteczność metoklopramidu, jednak konieczne jest dożylnie podawanie wysokich dawek leku, które są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nie tylko neurologicznych, ale także sercowo-naczyniowych działań niepożądanych (łącznie z nagłym zatrzymaniem krążenia). W związku z tym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania metoklopramidu w tym wskazaniu jest niekorzystny, i zalecił jego usunięcie.

Biorąc pod uwagę nowe zalecane dawkowanie, produkty pozajelitowe o stężeniu wyższym niż 5 mg/ml obecnie zatwierdzone w Unii Europejskiej (głównie w leczeniu ostrych postaci CINV) nie będą odpowiednie do podawania dawki 10 mg, w związku z czym stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów uznano za niekorzystny i powinny one zostać wycofane.

W przypadku wskazań *zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego z uwzględnieniem gastroparezy oraz refluks żołądkowo-przelykowy i dyspepsja* Komitet zauważył, że są to głównie choroby przewlekłe, w przypadku których często konieczne jest długotrwałe leczenie. Żadne z przedłożonych danych nie wykazują skuteczności metoklopramidu w wymaganym czasie trwania leczenia, ale istnieją dowody na to, że powyższe ryzyko zwiększa się w przypadku długotrwałego leczenia. W związku z tym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania metoklopramidu w tych wskazaniach jest niekorzystny.

Istnieje bardzo ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności w odniesieniu do wskazania *jako leczenie adiuwantowe w zabiegach chirurgicznych i radiologicznych* i dane te nie są spójne. Ocenione badania wskazują, że metoklopramid skraca czas przejścia pokarmu przez żołądek, ale nie przekłada się to na klinicznie znaczące wyniki (czas potrzebny do wykonania badania). W związku z brakiem ustalonej korzyści oraz biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa stosowania metoklopramidu, Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania metoklopramidu w tym wskazaniu jest niekorzystny.

#### *Dzieci*

Istnieje bardzo ograniczona ilość danych wykazujących skuteczność metoklopramidu u dzieci i młodzieży w przypadku większości wskazań. Wyjątek stanowi wskazanie do *leczenia ustalonych pozabiegowych nudności i wymiotów*, którego utrzymanie zalecono w poprzedniej procedurze podziału pracy zgodnie z art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006. Mimo zatwierdzenia wniosków z poprzedniej oceny CHMP zauważył, że dostępne opcje leczenia u dzieci i młodzieży są ograniczone, zwłaszcza w przypadku opóźnionych postaci CINV, które mogą być bardzo osłabiające. Metoklopramid od dawna występuje w zaleceniach zawartych w brytyjskim spisie leków dla dzieci (ang. British National Formulary for children, BNFc), które zostały potwierdzone przez nowe dane, wytyczne na podstawie najlepszych rozwiązań oraz doradztwo ekspertów klinicznych. W związku z tym w oparciu o długoterminowe doświadczenie w stosowaniu leku oraz kliniczną potrzebę dostępności innych opcji leczenia u dzieci i młodzieży Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania metoklopramidu w *zapobieganiu opóźnionym postaciom CINV* u dzieci i młodzieży jest uważany za korzystny. W przypadku tego wskazania i grupy pacjentów za szczególnie ważną uważa się dostępność produktów doustnych.

Jednak dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku wydają się wskazywać, że methemoglobinemia występuje prawie wyłącznie u dzieci, które również są bardziej narażone na ryzyko wystąpienia poważnych neurologicznych działań niepożądanych. W związku z tym stosowanie metoklopramidu powinno być zarezerwowane dla sytuacji, w których inne opcje leczenia okazały się nieskuteczne lub nie mogą być stosowane. Stąd zarówno w *leczeniu ustalonych pozabiegowych nudności i wymiotów*, jak i w *zapobieganiu opóźnionym postaciom CINV* u dzieci, stosowanie metoklopramidu powinno być opcją tylko w leczeniu drugiego rzutu.

#### *Płynne produkty doustne*

Większość przypadków przypadkowego przedawkowania występuje u dzieci i dotyczy płynnych produktów doustnych o wysokim stężeniu. Może to być spowodowane problemem dokładności i powtarzalności dawki, niejasnymi informacjami dotyczącymi dawkowania i możliwymi trudnościami przy odmierzaniu i podawaniu prawidłowej dawki, szczególnie w przypadku produktów o wysokim stężeniu i niedostatecznie sprawdzonych urządzeń. W związku z tym Komitet uznał, że ważnymi działaniami służącymi zminimalizowaniu ryzyka będą ograniczenie maksymalnego stężenia płynnych produktów doustnych do 1 mg/ml, a także dopilnowanie, aby w informacji o produkcie zawarto jasne

instrukcje dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży oraz aby płynne produkty doustne były dostarczane wraz z odpowiednim przyrządem pomiarowym, takim jak strzykawka doustna z podziałką.

#### *Czopki*

Komitet zauważył, że produkty w postaci czopków w dawce 20 mg są obecnie zatwierdzone w niektórych państwach członkowskich. Jak wspomniano wcześniej, nie ma dowodów na to, że dawki powyżej 10 mg są bardziej skuteczne. Jednak zwiększone jest ryzyko poważnych neurologicznych działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę fakt, iż zalecane dawkowanie wynosi 10 mg trzy razy na dobę, oraz fakt, iż ta postać farmaceutyczna nie pozwala na dostosowanie dawki, Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania czopków w dawce 20 mg jest niekorzystny.

CHMP zatwierdził również treść pisma do personelu medycznego (DHPC), którego celem jest niezwłoczne poinformowanie tych osób o wynikach niniejszej oceny.

W następstwie przyjęcia przez CHMP opinii w lipcu 2013 r. jeden z podmiotów odpowiedzialnych, którego dotyczy ta procedura, przedłożył wniosek o ponowne zbadanie sprawy.

#### **Procedura ponownej oceny**

Podmiot odpowiedzialny nie zgodził się z zaleceniem CHMP dotyczącym wycofania płynnych produktów doustnych o stężeniu wyższym niż 1 mg/ml. Podmiot odpowiedzialny uznał, że płynne produkty doustne o stężeniu wyższym niż 1 mg/ml są w dalszym ciągu przydatne w leczeniu dorosłych pacjentów pod względem dawkowania (mniej kropeł jest potrzebnych do uzyskania dawki docelowej przy zastosowaniu roztworu o wyższym stężeniu) oraz łatwości podania w porównaniu z tabletkami. Ponadto początek działania roztworu może następować szybciej niż w przypadku tabletek, ponieważ tabletki muszą najpierw ulec rozpuszczeniu w przewodzie pokarmowym. Pomimo przyznania, że stężenie 4 mg/ml jest właściwe w przypadku osób dorosłych, podmiot odpowiedzialny uznał je za zbyt wysokie w przypadku dzieci i w związku z tym zaproponował środki mające na celu uniknięcie ryzyka przedawkowania u dzieci, w tym przeciwwskazanie do stosowania w tej grupie pacjentów.

Na poparcie tego stanowiska podmiot odpowiedzialny nie przedłożył żadnych danych.

W swojej opinii wydanej w lipcu 2013 r. CHMP zalecił ustalenie pojedynczej dawki dla wszystkich wskazań u osób dorosłych na poziomie 10 mg, maksymalnie trzy razy na dobę. Dawkowanie to dotyczy wszystkich produktów doustnych i nie zależy od masy ciała.

W kontekście dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek i wątroby, pomimo przewagi, jaką mają płynne produkty doustne nad stałymi postaciami farmaceutycznymi, wyższe stężenia (np. 4 mg/ml) nie mają dodatkowej przewagi nad proponowanym stężeniem 1 mg/ml. Zalecone obniżenie dawki o 50% i 75% odpowiednio w przypadku upośledzenia czynności wątroby i nerek można łatwo uzyskać przy stosowaniu płynnych produktów o stężeniu 1 mg/ml.

W opinii wydanej w lipcu 2013 r. CHMP zalecił także dołączenie odpowiedniego przyrządu pomiarowego, takiego jak strzykawka doustna z podziałką, do płynnych produktów doustnych. Przy zastosowaniu odpowiedniego przyrządu pomiarowego zgodnie z zaleceniem nie ma konieczności liczenia kropeł. Zastosowanie przyrządów takich jak strzykawka doustna z podziałką może być nawet wygodniejsze od liczenia kropeł i gwarantuje zastosowanie dokładnej i powtarzalnej dawki w każdej sytuacji, także w przypadku konieczności obniżenia dawek z powodu upośledzenia czynności nerek lub wątroby.

W przedstawionych podstawach do ponownej oceny podmiot odpowiedzialny stwierdził, że w przypadku wystąpienia nudności krople są łatwiejsze do połknięcia niż tabletki. Nie istnieją dane kliniczne umożliwiające dyskusję na ten temat. CHMP uznał, że produkty o stężeniu 1 mg/ml są właściwą opcją dla pacjentów, którzy preferują płynne produkty doustne zamiast stałej postaci farmaceutycznej.

Dane porównujące początek działania płynnych produktów doustnych i tabletek są ograniczone. Badanie biorównoważności metoklopramid podawanego doustnie w postaci tabletek i produktu płynnego wykazało, że nie ma istotnej różnicy pomiędzy parametrami  $C_{max}$  i  $T_{max}$  obu produktów doustnych. W związku z tym Komitet uznał, że dostępne dane nie uzasadniają założenia, iż płynne produkty doustne zaczynają działać szybciej niż tabletki.

Podmiot odpowiedzialny uznał w przedłożonych podstawach, że w przypadku płynnych produktów doustnych stężenie 4 mg/ml jest zbyt wysokie dla dzieci i że w tej grupie pacjentów istnieje ryzyko przedawkowania. W celu zminimalizowania ryzyka przedawkowania u dzieci podmiot odpowiedzialny zaproponował dodanie stwierdzenia „dla dorosłych” na oznakowaniu opakowań płynnych produktów doustnych o stężeniu > 1 mg/ml oraz umieszczenie przeciwwskazania do stosowania u dzieci i młodzieży. Komitet odnotował tę propozycję złożoną przez podmiot odpowiedzialny, ale stwierdził także, że stosowanie płynnych produktów doustnych o wysokim stężeniu, nawet jeżeli nie są zatwierdzone do stosowania u dzieci i młodzieży, wiąże się z ryzykiem dla tej grupy pacjentów. Dane uzyskane po wprowadzeniu produktów do obrotu sugerują, że możliwe jest niezamierzone niewłaściwe stosowanie tych produktów (krople doustne, roztwór doustny, syrop) zatwierdzonych w różnych stężeniach i stosowanych z użyciem różnych przyrządów do podawania, co może prowadzić do przypadkowego podawania dawek wyższych niż zamierzone. W sytuacji, gdy dochodzi do niewłaściwego zastosowania produktu, umieszczenie przeciwwskazania w informacji o produkcie wraz ze stwierdzeniem zawartym na oznakowaniu opakowań może nie wystarczyć do zmiany przyzwyczajeń w podawaniu leku.

Podsumowując, Komitet uznał, że płynne produkty doustne o stężeniu 1 mg/ml są odpowiednie we wszystkich wymienionych sytuacjach, a dostępność wyższych stężeń niesie ze sobą ryzyko przedawkowania u dzieci i młodzieży, oraz że jest mało prawdopodobne, aby proponowane zmiany w informacji o produkcie mogły rozwiązać ten problem.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

W rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających metoklopramid pozostaje korzystny z uwzględnieniem zalecanych zmian w informacji o produkcie i działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

## Podstawy do cofnięcia/ zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających metoklopramid;
- Komitet rozpatrzył całość przedłożonych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metoklopramidu;
- Komitet uznał, że metoklopramid jest związany z ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym neurologicznych działań niepożądanych takich jak objawy pozapiramidowe i nieodwracalna dyskineza późna. Ryzyko zwiększa się w przypadku stosowania wysokich dawek lub długotrwałego leczenia i jest większe u dzieci niż u dorosłych, zwłaszcza w odniesieniu do objawów pozapiramidowych;
- Komitet uznał, że ryzyko wystąpienia poważnych neurologicznych zdarzeń niepożądanych można zminimalizować poprzez stosowanie niższych dawek metoklopramidu i ograniczenie czasu trwania leczenia. Komitet uznał również, że ryzyko niezamierzonego przedawkowania i związanych z tym zdarzeń niepożądanych u dzieci można zmniejszyć poprzez ograniczenie maksymalnego stężenia płynnych produktów doustnych;
- Komitet zauważył, że dostępne dane nie wykazują klinicznie istotnej skuteczności we wskazaniach, które wymagają długotrwałego stosowania („zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego z uwzględnieniem gastroparezy”, „refluks żołądkowo-przełykowy i dyspepsja”), oraz we wskazaniu „jako leczenie adiuwantowe w zabiegach chirurgicznych i radiologicznych”;
- Komitet zauważył również, że dane uzasadniające wskazanie lecznicze „zapobieganie ostrym nudnościami i wymiotom wywołanym chemioterapią” wykazują skuteczność leku, ale wymaga to zastosowania wysokich dawek;
- wobec dostępnych danych Komitet stwierdził, że pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie i wdrożenia działań służących zminimalizowaniu ryzyka, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających metoklopramid:
  - jest korzystny u osób dorosłych w „zapobieganiu opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią” (doustna i doodbytnicza droga podania);
  - jest korzystny u osób dorosłych w „zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywołanym radioterapią” (pozajelitowa, doustna i doodbytnicza droga podania);
  - jest korzystny u osób dorosłych w „zapobieganiu pozabiegowym nudnościom i wymiotom” (wyłącznie pozajelitowa droga podania);
  - jest korzystny u osób dorosłych w „leczeniu objawowym nudności i wymiotów, w tym nudności i wymiotów wywołanych ostrą migreną” (pozajelitowa droga podania) oraz we wskazaniu „leczenie objawowe nudności i wymiotów, w tym nudności i wymiotów wywołanych ostrą migreną. Metoklopramid można stosować w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwbólowymi w celu poprawy wchłaniania leków przeciwbólowych w leczeniu ostrej migreny” (doustna droga podania);
  - jest korzystny u dzieci i młodzieży pomiędzy 1. a 18. rokiem życia w „zapobieganiu opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią jako leczenie drugiego rzutu” (pozajelitowa i doustna droga podania);
  - jest korzystny u dzieci i młodzieży pomiędzy 1 a 18. rokiem życia w „leczeniu ustalonych pozabiegowych nudności i wymiotów jako leczenie drugiego rzutu” (wyłącznie pozajelitowa droga podania);
- wobec dostępnych danych Komitet stwierdził również, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających metoklopramid:
  - jest niekorzystny u dzieci poniżej 1. roku życia w przypadku wszystkich wskazań;

- jest niekorzystny w „zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią”;
- jest niekorzystny w leczeniu „zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego z uwzględnieniem gastroparezy”;
- jest niekorzystny w leczeniu „refluku żołądkowo-przłykowego i dyspepsji”;
- jest niekorzystny w przypadku płynnych produktów doustnych o stężeniu wyższym niż 1 mg/ml;
- jest niekorzystny w przypadku produktów pozajelitowych o stężeniu wyższym niż 5 mg/ml;
- jest niekorzystny w przypadku produktów doodbytniczych w dawce 20 mg/ml;

w związku z tym, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, CHMP zaleca:

- cofnięcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla:
  - płynnych produktów doustnych o stężeniu wyższym niż 1 mg/ml;
  - produktów w pozajelitowych o stężeniu wyższym niż 5 mg/ml;
  - produktów doodbytniczych w dawce 20 mg/ml;
- zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających metoklopramid wymienionych w Aneksie I, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w Aneksie III do opinii CHMP. Płynne produkty doustne należy dostarczać wraz z odpowiednim przyrządem pomiarowym, takim jak strzykawka doustna z podziałką.

W rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających metoklopramid pozostaje korzystny z uwzględnieniem zalecanych zmian w informacji o produkcie i działań służących zminimalizowaniu ryzyka.