

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély
visszavonásának / feltételei módosításának indoklása**

Tudományos következtetések

A csak metoklopramid tartalmú gyógyszerek tudományos értékelésének (lásd I. melléklet) általános összefoglalása

Háttér-információ

A metoklopramid egy szubsztituált benzamid, amelyet prokinetikus és antiemetikus tulajdonságai miatt alkalmaznak. Paraszimpatomimetikus hatással bír, valamint dopamin-receptor (D₂) antagonistaként közvetlen hatása van a kemoreceptor trigger zónára. Szerotonin-receptor (5-HT₃) antagonistá tulajdonságokkal is rendelkezik.

A metoklopramidot az 1960-as évek óta engedélyezik az Európai Unióban és jelenleg valamennyi tagállamban, valamint Norvégiában és Izlandon is rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel. Változatos gyógyszerformákban (pl. tabletta, retard tabletta, belsőleges oldat, kúp, oldatos injekció) kapható. Kombinációs készítményeket is engedélyeztek, de jelen eljárás az egykomponensű termékekre összpontosított.

Az érintett termékek engedélyezett indikációi különbözőek, de általánosságban az alábbi csoportokba sorolhatók:

- Kemoterápia vagy radioterápia által kiváltott hányinger és hányás
- Posztoperatív hányinger és hányás
- Migrénhez társuló hányinger és hányás
- Egyéb eredetű hányinger és hányás
- Gasztrointesztinális motilitászavarok, beleértve a gasztroparézist
- Gasztroözofoageális reflux betegség (GORD) és diszpepszia
- Adjuváns kezelés műtéti és radiológiai beavatkozásoknál

Minden egyes terméket a fentiek közül egy vagy több indikációban engedélyeztek, és egyes esetekben az indikáció felnőttekre és/vagy gyermekekre korlátozott. Nincs világos összefüggés a készítmények és az indikációk között.

A metoklopramid átjut a vér-agy gáton, és extrapiramidális zavarokkal és egyéb súlyos neurológiai szövődményekkel jár, amelyek különösen gyermekekben okoznak problémát.

A neurológiai kockázatokon felül szintén fennáll a kockázata a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásának, beleértve az olyan ritka, de potenciálisan súlyos mellékhatásokat, mint például a bradikardia, atrioventrikuláris blokk, szívmegállás, amelyeket főképpen az intravénás készítmények alkalmazásakor jelentettek.

Az 1901/2006/EK rendelet 45. cikke¹ alapján indított gyermekgyógyászati munkamegosztási eljárás, amelyben a metoklopramiddal végzett gyermekgyógyászati tanulmányokból származó információkat értékelték, 2010-ben azzal az ajánlással fejeződött be, miszerint a tagállamok iktassák be az alábbi változtatásokat a terméktájékoztatóba:

- Kontraindikáció újszülöttekben;

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 Primpelan (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

- Csak az intravénás készítmények maradnak engedélyezve 1 éves kor alatti gyermekgyógyászati betegekben, és csak a „posztoperatív hányinger és hányás kezelése” indikációban;
- Speciális figyelmeztetések és óvintézkedések beillesztése, főként az extrapiramidális szövődményekkel kapcsolatban.

Az 1901/2006/EK rendelet 45. cikke alapján indított eljárás befejezését követően a francia illetékes hatóság forgalomba hozatali engedélyezési bizottsága nemzeti értékelést végzett a metoklopramid előny-kockázat profiljáról gyermekekben, és 2011. októberben úgy határozott, hogy minden készítmény esetében kiterjeszti az ellenjavallatokat a 18 év alatti gyermekekre. Ennek alapja gyermekekben az érintett indikációkban a hatékonyság elégtelen bizonyítéka és a neurológiai tünetek biztonságossági problémája volt.

A neurológiai és kardiovaszkuláris szövődmények, valamint valamennyi engedélyezett indikációban a hatékonyság korlátozott bizonyítékai alapján a francia illetékes hatóság betérjesztéssel élt a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint, és kérte a CHMP-t, hogy vizsgálja felül a metoklopramid tartalmú termékek előny-kockázat profilját minden populációban, különösképpen gyermekekben és idősekben. A francia illetékes hatóság különösen fontosnak tartotta, hogy a terápiás indikációk és a biztonságossági információk következtetések legyenek a tagállamokban.

Hatékonysági adatok

Nagyon kevés jó minőségű adat áll rendelkezésre, amely alátámasztja a metoklopramid hatékonyságát az Európai Unióban engedélyezett indikációk többségében. A rendelkezésre álló adatok jelentős része olyan vizsgálatokból származik, amelyeket újabb szerek, például az 5-HT₃ receptor antagonisták vizsgálatára terveztek, és ezért a placebóval való összehasonlítás hiánya miatt nem mindig teszik lehetővé világos következtetés levonását a metoklopramid hatását illetően. A metoklopramid adagjai, az alkalmazás módjai és a kezelési időtartamok, amelyeket ezekben a tanulmányokban használtak, nem mindig következtetések, és csak csak egyetlen specifikus adagolási vizsgálatot azonosítottak (a posztoperatív hányinger és hányás kapcsán).

Kemoterápia által kiváltott hányinger és hányás

A placebo-kontrollált vizsgálati adatok hiánya megakadályozza a metoklopramid abszolút hatékonyságának értékelését ezekben az indikációkban. Így a vizsgált adatok alapján a relatív hatékonyságot kell értékelni az 5-HT₃ receptor antagonistákkal összehasonlítva.

Kemoterápia által kiváltott, akut hányinger és hányás

A Jantunen metaanalízis és a vizsgált randomizált klinikai tanulmányok adatai alapján az intravénásan vagy orálisan alkalmazott metoklopramid következetesen alulmarad az 5-HT₃ receptor antagonistákkal szemben a kemoterápia által kiváltott, akut hányinger és hányás megelőzésében súlyosan vagy mérsékelten emetogén kemoterápiában.

A benyújtott adatok alapján a súlyosan emetogén kemoterápiában a metoklopramid intravénás alkalmazásnál 6-10 mg/kg közötti dózisban tűnik hatékonynak. Mérsékelten emetogén kemoterápiában alkalmazva 30-60 mg közötti adag tűnik hatékonynak.

Megjegyzendő, hogy Jantunen *et al.* tanulmányában az metoklopramid alkalmazott alacsony dózisait (20-80 mg) „elégtelennek” írták le, és arra a következtetésre jutottak, hogy ez nem lehet megfelelő összehasonlítási alap az 5-HT₃ receptor antagonistákkal szemben.

Kemoterápia által kiváltott, késői hányinger és hányás

A kemoterápia által kiváltott, késői hányinger és hányás megelőzésével kapcsolatosan rendelkezésre bocsátott adatok többségében mérsékelten emetogén kemoterápiában részesülő betegekből származnak, akik naponta háromszor vagy négyszer 10-20 mg dózisu, orális metoklopramidot kaptak. Az adatok ezen összessége következetesebb és hasonló hatékonyságra utal az orális metoklopramid fenti adagjainál, mint az 5-HT₃ receptor antagonisták hatékonysága.

Radioterápia által kiváltott hányinger és hányás

A radioterápia által kiváltott hányinger és hányás megelőzésében a metoklopramid alkalmazására vonatkozó adatok korlátozottak. Ugyanakkor nincs ismert, egyedi különbség a radioterápia által kiváltott hányinger és hányás mechanizmusában a kemoterápia által kiváltotthoz képest, és ezért megfelelő lehet, ha a kemoterápia által kiváltott hányingerre és hányásra vonatkozó adatokat extrapoláljuk a radioterápia által kiváltott hányingerre és hányásra.

Míg néhány esetben nagy dózisu kezelést (2-10 mg/kg/nap) engedélyeztek a radioterápia által kiváltott, akut hányinger és hányás megelőzésére, végeztek olyan tanulmányokat, amelyekben naponta háromszor 10 mg-ot alkalmaztak, és ezen adagolás hatékonyságát nem kérdőjelezték meg.

Posztoperatív hányinger és hányás

A posztoperatív hányinger és hányás esetében a metoklopramid hatásának alátámasztására rendelkezésre bocsátott adatok arra utalnak, hogy hasonló a hatékonysága, mint más hatóanyagoknak, amelyeket ebben az indikációban engedélyeztek. Majdnem minden adat a metoklopramid intravénás alkalmazásával kapcsolatos, és az értékelt tanulmányok többségében 10 mg-os dózist használtak.

Migrénhez társuló hányinger és hányás

A rendelkezésre bocsátott adatok az antiemetikus tulajdonságai alapján a metoklopramid hatékonyságára utalnak az akut migrén által kiváltott hányingerben és hányásban. Továbbá prokinetikus tulajdonságainak köszönhetően a metoklopramid szerepet játszhat akkor is, ha szájon át adagolják, fájdalomcsillapítókkal együtt. Az adagolásra vonatkozó adatok arra utalnak, hogy a metoklopramid 10 mg-nál magasabb egyszeri dózisu nem járnak nagyobb hatékonysággal.

Egyéb eredetű hányinger és hányás

A rendelkezésre bocsátott adatok korlátozottak és különböző olyan helyzetekből származnak, amikor hányinger vagy hányás jelentkezhet. Habár nehéz a metoklopramid abszolút hatékonyságára következtetni ezekben az egyedi helyzetekben, ha együttesen szemléljük azokat, az adatok hányinger- és hányáscsillapító hatásra utalnak a különböző etiológiákban.

Gasztrointesztinális motilitászavarok

Lee *et al.* tanulmánya a hatékonyságra vonatkozó bizonyítékok teljes áttekintését nyújtja diabéteszes gasztroparézisben. Bár a metoklopramid rövid távú kezelésben igazoltan javította a gyomorürülést és csillapította a tüneteket diabéteszes és idiopátiás gasztroparézisben placebohoz viszonyítva, hosszú távon mégsem figyeltek meg következetes előnyt. A gasztroparézis gyakran krónikus betegség, amelynél tartós kezelésre van szükség, ezért a rendelkezésre álló adatok nem támaszthatják alá az alkalmazást ebben az indikációban.

Gasztroözofoágális reflux betegség és diszpepszia

A rendelkezésre álló adatok alapján kevés bizonyíték utal a metoklopramid hatékonyságára a gasztroözofoágális reflux betegség vagy diszpepszia kezelésében, és a hozzáférhető adatok nem következetesek a hatás tekintetében.

Továbbá az elvégzett vizsgálatokban nagyon kevés beteg vett részt, és rövid időtartamú kezelésre összpontosítottak. Azt is meg kell jegyezni, hogy léteznek más, megalapozott hatóanyagok ebben az indikációban, beleértve a proton pumpa gátlókat és a H₂ receptor antagonistákat, amelyek esetében világosan bizonyították a pozitív előny-kockázat profilt mind akut, mind krónikus alkalmazásnál. A gastroözoфаgeális reflux betegség és a diszpepszia is lehet krónikus betegség, és ezért a létező adatok nem tekinthetők elégségesnek az alkalmazás alátámasztására ezekben az indikációkban.

Adjuváns kezelés műtéti és radiológiai beavatkozásoknál

Nagyon kevés adat áll rendelkezésre a metoklopramid hatékonyságának alátámasztására ebben az indikációban, és a hozzáférhető adatok nem következetesek. Az értékelt vizsgálatok látszólag arra utalnak, hogy a metoklopramid csökkenti a gyomor tranzit idejét, de ez nem érinti azt az időt, amely alatt a vizsgálatot elvégzik. Ilyen korlátozott és következtetlen adatok alapján nem lehet pozitív következtetést levonni a metoklopramid hatékonyságáról ebben az indikációban.

Gyermekegyógyászati populáció

A jelen eljárásban rendelkezésre bocsátott hatékonysági adatok többségét már értékelték a korábbi, 1901/2006/EK rendelet 45. cikke értelmében indított gyermekegyógyászati munkamegosztási eljárásban, és az új adatok nem szolgáltattak releváns új elemekkel a korábbi értékeléshez.

Elégséges bizonyítékok léteznek a metoklopramid hatékonyságára vonatkozóan a posztoperatív hányinger és hányás kezelésében a gyermekegyógyászati populációban. Ebben az indikációban csak az intravénás készítmény releváns, az 1901/2006/EK rendelet 45. cikke szerinti eljárás eredményével összhangban.

A kemoterápia által kiváltott, késői hányingerrel és hányással kapcsolatosan a bizottság egyetértett a korábbi értékeléssel, hogy az adatok korlátozottak és azt mutatják, hogy a metoklopramid alulmúlja az 5-HT₃ receptor antagonistákat. Ugyanakkor figyelembe vették a gyermekekre vonatkozó brit Nemzeti Gyógyszerkönyv (BNFc) ajánlásait, amelyeket a felmerülő bizonyítékok, legjobb gyakorlati útmutatók és klinikai szakértők hálózatának tanácsai alapján validáltak. A BNFc szerint azoknál a betegeknél, akiknél a hányás kockázata alacsony, a metoklopramid előkezelés, folytatva a kemoterápia után legfeljebb 24 óráig, gyakran hatékony. Ebben az indikációban a profilaxist általában 5-HT₃ receptor antagonistával kezdik a kemoterápia előtt, amelyet metoklopramiddal folytatnak (általában szájon át) a következő 24-48 órában. Ez a terápiás alternatíva különösen fontos lehet a tartós 5-HT₃ receptor antagonisták alkalmazás és a mellékhatások, mint a székrekedés és fejfájás, közötti összefüggés miatt, amelyek súlyosak és rosszul tolerálhatók lehetnek. Mivel ebben a helyzetben a gyermekegyógyászati populációban a terápiás alternatívák korlátozottak, elfogadható lehet, hogy a kemoterápia által kiváltott, késői hányinger és hányás indikációját fenntartsák mint második vonalbeli lehetőséget, a szilárd hatékonysági adatok hiánya ellenére. Ebben a konkrét indikációban a gyermekegyógyászati populációban mind a parenterális, mind az orális gyógyszerformák megfelelőek lehetnek.

Vese- és májkárosodás

Az igazolt vesekárosodás definíciója szerint a kreatinin clearance ≤ 15 ml/min, ezért ezt a határértéket bele kell foglalni az adagolási ajánlásokba. Ebben a populációban a benyújtott tanulmányok alapján a metoklopramid clearance szignifikáns csökkenést mutatott. Ezért 75%-os dóziscsökkentésre lenne szükség. Ugyanakkor a mérsékelt - súlyos károsodásban (kreatinin clearance 15-60 ml/min), 50%-os csökkentés marad a megfelelő.

A kisméretű, egyszeri dózis tanulmányokból rendelkezésre álló bizonyítékok arra utalnak, hogy a metoklopramid clearance lényegesen csökken májcirrózisban szenvedő betegeknél. Úgy tűnik, nincs farmakokinetikai adat a többszöri dózisokra vonatkozóan, és nincsenek összehasonlító adatok a májkárosodás különböző fokozatai tekintetében sem. Ezen adatok hiányában nem lehet konkrét

ajánlást adni a kisebb fokú májkárosodással kapcsolatban. Súlyos májkárosodásban a jelenlegi, 50%-os dóziscsökkentési ajánlás megfelelő.

Biztonságossági adatok

A metoklopramidot régóta összefüggésbe hozzák súlyos neurológiai szövődmények, például akut extrapiramidális tünetek és irreverzibilis tardív diszkinézia kockázatával. Az értékelte adatokból úgy tűnik, hogy az akut disztóniák kockázata növekszik, ha nagy dózisokat alkalmaznak, és magasabb a gyermekekben, mint a felnőttekben. Az idősek különösen veszélyeztetettnek tűnnek tartós kezelést követő tardív diszkinézia kialakulása szempontjából, amely néhány esetben irreverzibilis lehet. Az intravénás adagok lassú adagolása lassú bólusként legalább 3 perc alatt csökkenti valamennyi disztóniás reakció kockázatát.

Gyermekekben jelentős számban számoltak be túladagolás eseteiről is. Megjegyzendő, hogy az esetek többségében magas koncentrációjú, belsőleges folyadék készítményeket alkalmaztak, amelyek jelenleg számos különböző formában (belsőleges cseppek, belsőleges oldat, szirup) engedélyezettek nagyon eltérő koncentrációkkal és különböző adagoló eszközökkel. Ez felveti a dózis pontosságának és ismételhetőségének problémáját, különösen a magas koncentrációjú készítményeknél, és legalább részben magyarázhatja a véletlen túladagolásról szóló jelentések mögött álló okot a gyermekgyógyászati populációban. Lehetséges, hogy a magas koncentrációjú, belsőleges folyadék készítményekkel való, nem szándékos visszaélésről van szó, amely az előírtnál magasabb dózisok szándékolatlan alkalmazásához vezet. Ha azonban kockázatminimalizáló intézkedéseket vezetnek be a pontos adagolás biztosítására és a túladagolás kockázatának kezelésére, a belsőleges folyadék készítmények fontos és megfelelő alternatívák maradnak a gyermekgyógyászati populációban.

Habár súlyos kardiovaszkuláris szövődményekről számoltak be a metoklopramid kapcsán (többségében az intravénás alkalmazásnál), nem azonosítottak új, szignifikáns jelzéseket. A bizottság megvizsgálta egy forgalomba hozatali engedély egyik jogosultjának javaslatát, miszerint az intravénás alkalmazást kifejezetten olyan intézményekre korlátozzák, ahol rendelkezésre áll újraélesztő felszerelés, de megállapította, hogy a legtöbb hely, ahol intravénás gyógyszereket alkalmaznak, már rendelkezik ilyen felszereléssel.

A különböző országokban végzett, publikált epidemiológiai tanulmányok, amelyeket a metoklopramid biztonságosságáról végeztek terhesség alatt, következetesen azt mutatták, hogy nincs összefüggés a terhesség alatti expozíció és a súlyos kongenitális malformációk kockázata között. Ezért a metoklopramid alkalmazható a terhesség alatt, ha klinikailag szükséges. Ugyanakkor a születésük előtt metoklopramidnak kitett újszülöttek között néhány esetben extrapiramidális reakciók jelentkeztek. Ezért az újszülöttek kockázatát nem lehet kizárni, és a metoklopramidot kerülni kell a terhesség végén.

A metoklopramid kiválasztódik az anyatejbe, és bár a rendelkezésre álló adatok nem keltenek aggodalmat, az anyatejjel táplált újszülöttben kialakuló hatást nem lehet kizárni. Ezért a metoklopramidot nem célszerű alkalmazni a szoptatás alatt.

A CYP2D6 polimorfizmussal kapcsolatban rendelkezésre álló bizonyítékok, amennyiben a CYP2D6 inhibitorokkal kialakuló gyógyszerkölsönhatásokra vonatkozó adatokkal együttesen szemléljük, arra utalnak, hogy bár a CYP2D6 metabolizmus nem a fő metabolikus útvonal a metoklopramid számára, de ennek az útvonalnak a gátlása polimorfizmus vagy más gyógyszerek farmakokinetikai kölcsönhatása által klinikailag potenciálisan jelentős lehet. Bár a klinikai szignifikancia bizonytalan, a betegeket meg kell figyelni a mellékhatások irányában.

Kockázatminimalizáló intézkedések

A CHMP a benyújtott adatok mérlegelését követően úgy véli, hogy a terméktájékoztató módosításán kívül, beleértve a minimum hatékony dózis alkalmazását és a kezelési időtartam korlátozását, az alábbi kockázatminimalizáló tevékenységek szükségesek a gyógyszer biztonságos és hatékony alkalmazása érdekében:

- Maximum koncentráció/adagolás korlátozása bizonyos készítmények esetén, annak biztosítására, hogy a betegek ne legyenek szándékolatlanul kitéve a termék egyszeri ajánlott dózisánál magasabb dózisnak.
- A gyermekekben használatos, belsőleges folyadék készítményekhez megfelelő mérőeszközt (pl. beosztásokkal ellátott szájfecskendőt) kell mellékelni, hogy biztosítsák a dózis pontos mérését és megakadályozzák a véletlen túladagolást.

Átfogó következtetés

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a metoklopramid hatékonyságáról az Európai Unióban engedélyezett különböző terápiás indikációkban, ugyanakkor együttesen szemlélve a termék hatékonyságára utalnak a különböző eredetű hányinger és a hányás kezelésében. Az indikációk többségénél a naponta háromszor 10 mg adagolás hatékonyságát vizsgáló klinikai adatok állnak rendelkezésre. Noha néhány esetben jelenleg magasabb dózisokat engedélyeznek, a kemoterápia által kiváltott, akut hányinger és hányás kivételével a rendelkezésre álló adatok nem jelzik világosan, hogy a magasabb dózisok jobb hatékonysággal járnának. Továbbá az adatok arra utalnak, hogy a mellékhatások súlya növekszik a dózissal. Ezért a súlyos neurológiai mellékhatások, például az akut extrapiramidális tünetek és az irreverzibilis tardív diszkinézia kockázatának minimalizálása érdekében a dózist a legkisebb hatékony adagra kell korlátozni, amely felnőttekben naponta háromszor 10 mg.

Felnőttek

Az olyan terápiás indikációkban, mint a *kemoterápia által kiváltott, késői hányinger és hányás, a radioterápia által kiváltott hányinger és hányás, a posztoperatív hányinger és hányás, valamint a hányinger és hányás tüneti kezelése, beleértve a migrén által kiváltott hányingert és hányást*, az adatok az alacsony dózisok (naponta háromszor 10 mg) hatékonyságát jelzik, amely minimalizálja a súlyos neurológiai mellékhatások kockázatát. Ezért ezekben az indikációkban a bizottság véleménye szerint az előny-kockázat profil pozitív.

A *kemoterápia által kiváltott, akut hányinger és hányás* indikációban, habár néhány adat hatékonyságra utal, nagy dózisú metoklopramid intravénás alkalmazása szükséges, amely együtt jár nemcsak neurológiai, hanem kardiovaszkuláris mellékhatások (beleértve a szívmegállást) magasabb kockázatával is. Ezért a bizottság úgy ítélte meg, hogy a metoklopramid előny-kockázat profilja ebben az indikációban negatív és javasolta a törlését.

Az újonnan ajánlott adagolás tekintetében az 5 mg/ml-nél magasabb koncentrációjú parenterális készítmények, amelyek jelenleg engedélyezettek az Európai Unióban (főként a kemoterápia által kiváltott, akut hányinger és hányás kezelésére), nem lesznek megfelelőek a 10 mg-os adag alkalmazására, ezért előny-kockázat profiljuk negatívnak tekinthető, és vissza kell azokat vonni.

A *gasztrointesztinális motilitászavarok, beleértve a gasztroparézist és a gasztroözoфагeális reflux betegség és diszpepszia* indikációkkal kapcsolatosan a bizottság megállapította, hogy ezek alapvetően krónikus állapotok, amelyekben gyakran tartós kezelés szükséges. Nem áll rendelkezésre olyan adat, amely alátámasztja a metoklopramid hatékonyságát a szükséges terápiás időtartamban, de bizonyítékok vannak arra, hogy a fent említett kockázatok növekednek a tartós kezeléssel. Ezért a bizottság úgy ítélte meg, hogy a metoklopramid előny-kockázat profilja ezekben az indikációkban negatív.

Az adjuváns kezelés műtéti és radiológiai beavatkozásoknál indikációban igen korlátozott adatok állnak rendelkezésre, és a létező adatok nem következetesek. Az értékelt vizsgálatok látszólag arra utalnak, hogy a metoklopramid csökkenti a gyomor tranzit idejét, de ez nem jelenik meg klinikailag jelentőségteljes kimenetelként (az idő, amely alatt a vizsgálatot elvégzik). Megalapozott előny hiányában, valamint figyelembe véve a metoklopramid biztonságossági profilját, a bizottság úgy vélte, hogy a metoklopramid előny-kockázat profilja ebben az indikációban negatív.

Gyermekek

Az indikációk többségében nagyon kevés információ áll rendelkezésre a metoklopramid hatékonyságának alátámasztására a gyermekgyógyászati populációban. Kivételt képez a *tartós posztoperatív hányinger és hányás kezelése*, amelyet a korábbi, 1901/2006/EK rendelet 45. cikke értelmében indított gyermekgyógyászati munkamegosztási eljárásban már fenntartásra javasoltak. Bár jóváhagyta a korábbi értékelés következtetéseit, a CHMP figyelembe vette azt a tényt is, hogy főként a kemoterápia által kiváltott, késői hányinger és hányás kezelésében, amely állapot meglehetősen korlátozó lehet, kevés alternatív kezelés áll rendelkezésre a gyermekgyógyászati populációban. A metoklopramid régóta szerepel a gyermekekre vonatkozó brit Nemzeti Gyógyszerkönyvben (BNFc), amelyet a felmerülő bizonyítékok, legjobb gyakorlati útmutatók és klinikai szakértők hálózatának tanácsai alapján validáltak. Ezért a bizottság úgy vélte, hogy a gyermekgyógyászati populációban az alkalmazás hosszú távú tapasztalatai és a kezelési lehetőségek iránti klinikai igény alapján a metoklopramid előny-kockázat profilja a *kemoterápia által kiváltott, késői hányinger és hányás megelőzésében* a gyermekgyógyászati populációban pozitívnak tekinthető. Ebben az indikációban és populációban különösen fontos, hogy elérhető legyenek szájon át adható készítmények.

Ugyanakkor úgy tűnik, a biztonságossági adatok arra utalnak, hogy a methemoglobinémia szinte kizárólag gyermekekben fordul elő, és hogy a gyermekeknél nagyobb a súlyos neurológiai szövődmények kockázata is. Ezért a metoklopramid alkalmazását olyan helyzetekre kell korlátozni, amikor az alternatív kezelések nem hatékonyak vagy nem alkalmazhatók. Így a *tartós posztoperatív hányinger és hányás kezelésében és a kemoterápia által kiváltott, késői hányinger és hányás megelőzésében* gyermekekben a metoklopramid alkalmazását második vonalbeli lehetőségre kell korlátozni.

Belsőleges folyadék készítmények

Az esetek többségében a véletlen túladagolás gyermekekben fordult elő, és magas koncentrációjú belsőleges folyadék készítmények alkalmazásánál jelentkezett. Ez a dózis pontosság és ismételhetőség problémája, az adagolásról adott, nem világos információk, valamint a megfelelő dózis kimérésénél és alkalmazásánál, különösen a magas koncentrációjú készítmények és rosszul validált eszközök esetében feltételezhető nehézségek következménye lehet. Ezért a bizottság úgy ítélte meg, hogy fontos kockázatminimalizáló intézkedés a belsőleges folyadék készítmények maximum koncentrációjának korlátozása 1 mg/ml-re, annak biztosítása, hogy világos instrukciókat adjanak a terméktájékoztatóban az adagolásra vonatkozóan gyermekgyógyászati betegeknél, és hogy ezeket a belsőleges folyadék készítményekhez megfelelő mérőeszközt mellékeljenek, például beosztásokkal ellátott szájfecskendőt.

Kúpok

A bizottság megállapította, hogy néhány tagállamban jelenleg 20 mg dózisú kúp készítmények engedélyezettek. Ahogy korábban leírtuk, nincs bizonyíték arra, hogy 10 mg feletti dózis jobb hatékonyságot eredményezne. Ugyanakkor a súlyos neurológiai szövődmények kockázata növekszik. Figyelembe véve az ajánlást, mely szerint az adagolást naponta háromszor 10 mg-ban kell meghatározni, valamint a tényt, hogy ez a gyógyszerforma nem teszi lehetővé a dózis módosítását, a bizottság úgy vélte, hogy a 20 mg adagú kúpok előny-kockázat profilja negatív.

A CHMP jóváhagyott egy tájékoztatót, vagyis az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatást (DHPC) annak érdekében, hogy gyorsan tájékoztassák őket a jelen felülvizsgálat eredményéről.

Miután 2013. júliusban a CHMP elfogadta véleményét, az eljárásban érintett forgalomba hozatali engedélyek egyik jogosultja felülvizsgálat iránti kérelmet nyújtott be.

Felülvizsgálati eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem értett egyet a CHMP ajánlásával az 1 mg/ml-nél magasabb koncentrációjú, belsőleges folyadék készítmények visszavonásával kapcsolatosan. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy vélte, hogy az 1 mg/ml-nél magasabb koncentrációjú, belsőleges folyadék készítmények továbbra is hasznosak felnőtt betegeknél az adagolás (kevesebb csepp elég a céldózis eléréséhez magasabb koncentrációjú oldat esetén) és a tablettákkal szemben az alkalmazás könnyebbége miatt. Továbbá a hatás jelentkezése gyorsabb lehet az oldat esetében a tablettákkal összehasonlítva, mivel a tablettáknak előbb fel kell oldódniuk a gasztrointesztinális rendszerben. Míg felnőttek esetében a 4 mg/ml koncentrációt megfelelőnek tekintette, a forgalomba hozatali engedély jogosultja elismerte, hogy ez túl magas gyermekek részére és ezért intézkedéseket javasolt a túladagolás kockázatának elkerülésére gyermekekben, beleértve az ellenjavallatot ebben a betegpopulációban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem bocsátott rendelkezésre adatokat a fenti állítások alátámasztására.

A 2013. júliusi véleményében a CHMP azt javasolta, hogy felnőtteknél az egyszeri dózis minden indikációban naponta legfeljebb háromszor 10 mg legyen. Ez az adagolás minden orális készítményre vonatkozik és nem függ a testtömegtől.

A vese- és májkárosodás esetén szükséges dózismódosítás vonatkozásában, bár igaz, hogy a belsőleges folyadék készítmények előnnyel bírnak a szilárd gyógyszerformákhoz képest, a magasabb koncentrációk (például 4 mg/ml) nem előnyösebbek az ajánlott 1 mg/ml-nél. A máj- és vesekárosodásban ajánlott 50%-os, illetve 75%-os dóziscsökkentés egyaránt könnyedén elérhető az 1 mg/ml-es folyadék készítményekkel.

2013. júliusi véleményében a bizottság azt is javasolta, hogy a belsőleges folyadék készítményekhez megfelelő mérőeszközt mellékeljenek, például beosztásokkal ellátott szájfecskendőt. Ha az ajánlás szerint megfelelő mérőeszközt alkalmaznak, nem lesz szükség a cseppek számlálására. Az olyan eszköz alkalmazása, mint például a beosztásokkal ellátott szájfecskendő, akár kényelmesebb is lehet, mint a cseppek számlálása, és biztosítja a pontos és megismételhető adagolást bármely helyzetben, beleértve a vese- vagy májkárosodás miatti dóziscsökkentést is.

A felülvizsgálat indoklásában a forgalomba hozatali engedély jogosultja azzal is érvelt, hogy hányinger esetén a cseppeket könnyebb lenyelni, mint a tablettákat. Nem áll rendelkezésre klinikai adat, amely lehetővé teszi ennek a pontnak a megvitatását. A CHMP úgy ítélte meg, hogy az 1 mg/ml koncentrációjú készítmények megfelelőek az olyan betegek számára, akik előnyben részesítik a belsőleges folyadék készítményeket a szilárd gyógyszerformákhoz képest.

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a belsőleges folyadék készítmények hatásának kezdetéről a tablettákkal összevetve. Egy orális biológiai egyenértékűségi vizsgálat, amely a metoklopramid tablettákat hasonlította össze a folyadék készítményekkel, azt mutatta, hogy a C_{max} és T_{max} értékek nem különböznek szignifikánsan a két orális formánál. Ezért a bizottság úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok nem támasztják alá azt a feltételezést, hogy a belsőleges folyadék készítmények hatása gyorsabban alakul ki, mint a tablettáké.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja indoklásában úgy ítélte meg, hogy a belsőleges oldatok esetében a 4 mg/ml koncentráció túl magas a gyermekek számára, és fennáll a túladagolás kockázata

ebben a populációban. Gyermekeknél a túladagolás kockázatának minimalizálása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy az 1 mg/ml-nél nagyobb koncentrációjú, belsőleges folyadék készítmények címkeszövegét egészítsék ki a „felnőttek részére” kijelentéssel, és azok legyenek ellenjavalltak a gyermekgyógyászati populációban. A bizottság mérlegelte a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, de azt is megállapította, hogy habár nem engedélyezett gyermekgyógyászati alkalmazásra, a magas koncentrációjú belsőleges folyadék készítmények kockázatokat jelentenek ebben a populációban. A forgalomba hozatal utáni adatok szándékolatlan visszaélésekre utalnak ezeknél a készítményeknél (belsőleges cseppek, belsőleges oldat, szirup), amelyeket különböző koncentrációkban és különböző adagoló eszközökkel engedélyeztek, ami potenciálisan a szándékoltnál magasabb adagok szándékolatlan alkalmazásához vezethet. Ebben a helyzetben, amikor a szándékolatlan visszaélés már előfordul, a terméktájékoztató kiegészítése egy ellenjavallattal, valamint a címkeszövegen szereplő kijelentés valószínűleg nem elégséges ahhoz, hogy megváltoztassa az alkalmazási szokásokat.

Összefoglalva, a bizottság megállapította, hogy az 1 mg/ml koncentrációjú belsőleges folyadék készítmények megfelelőek valamennyi említett helyzetben, és a magasabb koncentrációk elérhetősége túladagolás kockázatát hordozza magában a gyermekgyógyászati populációban, amely valószínűleg nem szűnne meg a terméktájékoztató javasolt módosításai által.

Előny-kockázat profil

A bizottság ennek eredményeképpen megállapította, hogy a metoklopramidot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív marad, ha figyelembe veszik a terméktájékoztató módosításait és az ajánlott kockázatminimalizáló intézkedéseket.

A forgalomba hozatali engedély visszavonásának / feltételei módosításának indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a metoklopramidot tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A bizottság megvizsgálta a metoklopramid hatékonyságának és biztonságosságának alátámasztására rendelkezésre bocsátott adatok összességét.
- A bizottság megállapította, hogy a metoklopramid súlyos szövődményekkel áll kapcsolatban, beleértve az olyan neurológiai szövődményeket, mint az extrapiramidális tünetek és az irreverzibilis tardív diszkinézia. A kockázatok növekednek magasabb dózisok alkalmazásakor vagy hosszú távú kezelésben, és különösen az extrapiramidális tünetek esetén a kockázat magasabb gyermekekben, mint felnőttekben.
- A bizottság úgy vélte, hogy a súlyos neurológiai szövődmények kockázatát minimalizálni lehet a metoklopramid alkalmazott dózisének csökkentésével és a kezelési időtartam korlátozásával. Továbbá, a bizottság úgy ítélte meg, hogy gyermekekben a szándékolatlan túladagolás kockázata és az ezzel kapcsolatos szövődmények csökkenthetők a belsőleges folyadék készítmények maximum koncentrációjának korlátozása által.
- A bizottság megállapította, hogy a rendelkezésre álló adatok nem utalnak klinikailag szignifikáns hatékonyságra azokban az indikációkban, amelyekben tartós alkalmazásra van szükség („gasztrointesztinális motilitászavarok, beleértve a gasztroparézist”, „gasztroözoofágális reflux betegség és diszpepszia”), valamint az "adjuváns kezelés műtéti és radiológiai beavatkozásoknál" indikációban.
- A bizottság szintén megjegyezte, hogy a „kemoterápia által kiváltott, akut hányinger és hányás megelőzése” terápiás indikációt alátámasztó adatok hatékonyságot jeleznek, de itt magas dózisok alkalmazása szükséges.
- A rendelkezésre álló adatok tekintetében a bizottság megállapította, hogy amennyiben a terméktájékoztató módosításra kerül és a kockázatminimalizáló intézkedéseket bevezetik, a metoklopramidot tartalmazó termékek előny-kockázat profilja:
 - o Kedvező felnőttekben a „kemoterápia által kiváltott, késői hányinger és hányás megelőzésében” (orális és rektális alkalmazási módok);
 - o Kedvező felnőttekben a „radioterápia által kiváltott hányinger és hányás megelőzésében” (parenterális, orális és rektális alkalmazási módok);
 - o Kedvező felnőttekben a „posztoperatív hányinger és hányás megelőzésében” (kizárólag parenterális alkalmazási mód);
 - o Kedvező felnőttekben a „hányinger és hányás tüneti kezelésében, beleértve az akut migrén által kiváltott hányingert és hányást” (parenterális alkalmazási mód) és a „hányinger és hányás tüneti kezelésében, beleértve az akut migrén által kiváltott hányingert és hányást. A metoklopramidot adhatják kombinációban orális fájdalomcsillapítóval a fájdalomcsillapító felszívódásának javítására akut migrénben” (orális alkalmazási mód);
 - o Kedvező gyermekekben 1 és 18 éves kor között a „kemoterápia által kiváltott, késői hányinger és hányás megelőzésében, második vonalbeli lehetőségként” (parenterális és orális alkalmazási módok);
 - o Kedvező gyermekekben 1 és 18 éves kor között a „tartós posztoperatív hányinger és hányás kezelésében, második vonalbeli lehetőségként” (kizárólag parenterális alkalmazási mód).
- A rendelkezésre álló adatok alapján a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a metoklopramidot tartalmazó termékek előny-kockázat profilja:
 - o Nem kedvező gyermekekben 1 éves kor alatt bármely indikációban;

- o Nem kedvező a „kemoterápia által kiváltott, akut hányinger és hányás megelőzésében”;
- o Nem kedvező „gasztrointesztinális motilitászavarokban, beleértve a gasztroparézist”;
- o Nem kedvező „gasztroözoфаeális reflux betegségben és diszpepsiában”;
- o Nem kedvező az 1 mg/ml-nél magasabb koncentrációjú belsőleges folyadék készítmények esetében;
- o Nem kedvező az 5 mg/ml-nél magasabb koncentrációjú parenterális készítmények esetében;
- o Nem kedvező a 20 mg dózisú rektális készítmények esetében.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikkével összhangban a CHMP a következőket ajánlja:

- A forgalomba hozatali engedély visszavonása:
 - az 1 mg/ml-nél magasabb koncentrációjú belsőleges folyadék készítmények esetében;
 - az 5 mg/ml-nél magasabb koncentrációjú parenterális készítmények esetében;
 - a 20 mg dózisú rektális készítmények esetében.
- Az I. mellékletben felsorolt egyéb, metoklopramidot tartalmazó készítmények esetében a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a CHMP véleményének III. melléklete tartalmazza. A belsőleges folyadék készítményekhez megfelelő mérőeszközt, például beosztásokkal ellátott szájfecskendőt kell mellékelni.

A bizottság ennek eredményeképpen megállapította, hogy a metoklopramidot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja pozitív marad, ha figyelembe veszik a terméktájékoztató módosításait és az ajánlott kockázatminimalizáló intézkedéseket.