

Bijlage II

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de intrekking / wijziging
van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen**

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die alleen metoclopramide bevatten (zie bijlage I)

Achtergrondinformatie

Metoclopramide is een gesubstitueerd benzamide dat wordt gebruikt voor zijn prokinetische en antiemetische eigenschappen. Het bezit parasymphomimetische activiteit en is ook een dopaminereceptor (D2)-antagonist met een direct effect op de chemoreceptortriggerzone. Het heeft ook de eigenschappen van een serotoninereceptor (5-HT3)-antagonist.

Metoclopramide is sinds de jaren zestig toegelaten in de Europese Unie en momenteel zijn er vergunningen voor het in de handel brengen in alle lidstaten, alsook in Noorwegen en IJsland. Het is verkrijgbaar in een verscheidenheid aan farmaceutische vormen (bv. tablet, tablet met verlengde afgifte, orale oplossing, zetpil, oplossing voor injectie). Combinatieproducten zijn ook goedgekeurd, maar deze procedure richtte zich op de beoordeling van de producten met één component.

De toegelaten indicaties voor de betreffende producten zijn verschillend, maar kunnen ruwweg op de volgende manier worden gegroepeerd:

- door chemotherapie of radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV of RINV);
- postoperatieve misselijkheid en braken (PONV);
- met migraine geassocieerde misselijkheid en braken;
- misselijkheid en braken met een andere oorzaak;
- stoornissen in de gastro-intestinale motiliteit, waaronder gastroparese;
- gastro-oesofageale refluxziekte (GORD) en dyspepsie;
- adjuvans voor chirurgische en radiologische procedures.

Elk individueel product is goedgekeurd voor een of meer van deze indicaties en in sommige gevallen is de indicatie specifiek voor volwassenen en/of kinderen. Er is geen duidelijke correlatie tussen formuleringen en indicaties.

Metoclopramide passeert de bloed-hersenbarrière en is geassocieerd met extrapiramidale stoornissen en andere ernstige neurologische bijwerkingen, die vooral bij kinderen zorgen baren.

Naast het neurologische risico is er ook een risico op het optreden van cardiovasculaire bijwerkingen, waaronder zeldzame maar mogelijk ernstige reacties zoals bradycardie, atrioventriculair blok, hartstilstand, die voornamelijk zijn gemeld voor de formuleringen voor intraveneus gebruik.

Een pediatrische werkverdelingsprocedure krachtens artikel 45 van Verordening (EG) nr. 1901/2006¹ ter beoordeling van informatie uit pediatrische onderzoeken met metoclopramide is in 2010 voltooid met de aanbeveling dat lidstaten de volgende veranderingen in de productinformatie zouden moeten aanbrengen:

- contra-indicatie bij pasgeborenen;

¹ Rapporteur's public paediatric assessment report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No. 1901/2006, as amended, on Primperan (and others) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001), (2010). Opgevraagd uit

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf

- alleen de intraveneuze formuleringen blijven goedgekeurd voor gebruik bij pediatrische patiënten van >1 jaar oud, en alleen voor de indicatie 'behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken';
- opname van specifieke waarschuwingen en voorzorgen, voornamelijk met betrekking tot de extrapiramidale bijwerkingen.

Na afronding van de procedure krachtens artikel 45 van Verordening (EG) nr. 1901/2006 voerde het Comité voor handelsvergunningen van de Franse bevoegde instantie een nationale beoordeling uit van de baten-risicoverhouding van metoclopramide bij kinderen, en besloot het in oktober 2011 de contra-indicatie voor alle formuleringen uit te breiden naar alle kinderen jonger dan 18 jaar. Dit was gebaseerd op onvoldoende bewijs van de werkzaamheid bij kinderen voor de desbetreffende indicaties en op het veiligheidsprobleem met betrekking tot neurologische symptomen.

Gelet op het risico van neurologische en cardiovasculaire bijwerkingen, alsook op het beperkte bewijs van werkzaamheid voor alle goedgekeurde indicaties, startte de Franse bevoegde instantie een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG en vroeg deze het CHMP om de baten-risicoverhouding van middelen die metoclopramide bevatten voor alle populaties, vooral voor kinderen en bejaarden, te beoordelen. De Franse bevoegde instantie vond het vooral belangrijk dat de therapeutische indicaties en veiligheidsinformatie in alle lidstaten met elkaar in overeenstemming zouden worden gebracht.

Werkzaamheidsgegevens

Er zijn zeer beperkte gegevens van hoge kwaliteit beschikbaar ter ondersteuning van de werkzaamheid van metoclopramide bij de meeste in de Europese Unie goedgekeurde indicaties. Vele van de beschikbare gegevens zijn afgeleid van proeven die zijn opgezet om nieuwere middelen te onderzoeken, zoals de 5-HT₃-receptorantagonisten, en laten daarom niet altijd ruimte voor een duidelijke conclusie over het effect van metoclopramide omdat een vergelijking met placebo niet aanwezig is. De in deze onderzoeken gebruikte doses, toedieningswegen en behandelingsduren van metoclopramide komen niet altijd overeen, en er werd slechts één specifiek onderzoek naar dosering geïdentificeerd (bij PONV).

Door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken

Door het ontbreken van gegevens uit placebogecontroleerde proeven kon de absolute werkzaamheid van metoclopramide bij deze indicaties niet worden beoordeeld. Als zodanig moet op basis van de beoordeelde gegevens de relatieve werkzaamheid worden beoordeeld in vergelijking met de 5-HT₃-receptorantagonisten.

Acute CINV

Op basis van gegevens uit zowel de meta-analyse door Jantunen als de beoordeelde gerandomiseerde klinische onderzoeken is intraveneus of oraal toegediend metoclopramide consequent minder goed dan 5-HT₃-receptorantagonisten waar het gaat om de preventie van acute CINV bij sterk of matig emetogene chemotherapie.

Gebaseerd op overgelegde gegevens blijkt metoclopramide, wanneer toegediend bij sterk emetische chemotherapie, werkzaam te zijn via de intraveneuze weg bij doses die variëren van 6 tot 10 mg/kg/dag. Wanneer toegediend bij matig emetische chemotherapie blijken doses die variëren van 30 tot 60 mg werkzaam te zijn.

Opgemerkt dient te worden dat in het overzicht door Jantunen e.a. wordt beschreven dat de gebruikte lage metoclopramidedoses (20-80 mg) 'ontoereikend' zijn, en er wordt geconcludeerd dat deze wellicht geen geschikte comparator voor 5-HT₃-receptorantagonisten zijn.

Vertraagde CINV

De gepresenteerde gegevens betreffende de preventie van vertraagde CINV hebben hoofdzakelijk betrekking op patiënten die matig emetogene chemotherapie krijgen, met gebruikmaking van oraal metoclopramide bij doses van 10-20 mg drie- of viermaal daags. Deze gegevens komen meer met elkaar overeen en geven aan dat deze oraal gegeven doses metoclopramide even werkzaam zijn als 5-HT₃-receptorantagonisten.

Door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken

Gegevens over het gebruik van metoclopramide bij de preventie van RINV zijn beperkt. Er zijn echter geen bekende unieke verschillen in de mechanismen van RINV en CINV, en daarom zou het gepast kunnen zijn om gegevens van CINV te extrapoleren naar RINV.

Hoewel in sommige gevallen een regime van hoge dosis (2-10 mg/kg/dag) is goedgekeurd voor de preventie van acute RINV, zijn er onderzoeken uitgevoerd met gebruikmaking van driemaal daags 10 mg en wordt de werkzaamheid van deze dosering niet betwijfeld.

Postoperatieve misselijkheid en braken

De gepresenteerde gegevens ter ondersteuning van het effect van metoclopramide bij postoperatieve misselijkheid en braken geven aan dat de stof een werkzaamheid heeft die vergelijkbaar is met die van andere werkzame stoffen die voor deze indicatie zijn goedgekeurd. Het grootste gedeelte van de gegevens heeft betrekking op de intraveneuze toediening van metoclopramide, en in de meeste beoordeelde onderzoeken werd een dosis van 10 mg gebruikt.

Met migraine geassocieerde misselijkheid en braken

De gepresenteerde gegevens zijn op basis van zijn anti-emetische eigenschappen indicatief voor de werkzaamheid van metoclopramide bij acute, door migraine geïnduceerde misselijkheid en braken. Bovendien kan metoclopramide, door zijn prokinetische eigenschappen, ook een rol spelen wanneer het oraal in combinatie met pijnstillers wordt gegeven. Gegevens over de dosering lijken aan te geven dat individuele doses metoclopramide van hoger dan 10 mg niet leiden tot een verhoogde werkzaamheid.

Misselijkheid en braken met een andere oorzaak

De gepresenteerde gegevens zijn beperkt en werden gegenereerd in verschillende kaders waarin misselijkheid en braken kunnen voorkomen. Hoewel het moeilijk is om conclusies te trekken over de absolute werkzaamheid van metoclopramide in deze individuele kaders zijn de gegevens, wanneer samengenomen, indicatief voor een effect op misselijkheid en braken met verschillende oorzaken.

Stoornissen in de gastro-intestinale motiliteit

Het overzicht van Lee e.a. verschaft een complete samenvatting van het bewijs van de werkzaamheid bij diabetische gastroparese. Hoewel gevonden werd dat metoclopramide de maaglediging verbetert en symptomen verlicht bij kortetermijnbehandeling van diabetische en idiopathische gastroparese, wanneer vergeleken met placebo, werd er geen consequent voordeel waargenomen op de lange termijn. Gastroparese is vaak een chronische stoornis, waarvoor langetermijnbehandeling nodig is, en daarom kunnen bestaande gegevens niet worden beschouwd als ondersteunend voor het gebruik bij deze indicatie.

Gastro-oesofageale refluxziekte en dyspepsie

Gebaseerd op de gepresenteerde gegevens zijn er weinig aanwijzingen voor de werkzaamheid van metoclopramide bij de behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte of dyspepsie, en bestaande gegevens komen niet met elkaar overeen in termen van effect.

Verder omvatten bestaande onderzoeken een zeer klein aantal patiënten en waren deze gericht op een korte behandelingsduur. Ook wordt opgemerkt dat er andere, goed gevestigde middelen beschikbaar zijn voor deze indicatie, waaronder protonpompremmers en H2-receptorantagonisten, waarvoor een positieve baten-risicoverhouding duidelijk is aangetoond bij acuut en chronisch gebruik. Zowel gastro-oesofageale refluxziekte als dyspepsie kunnen chronische ziekten zijn, en daarom kunnen bestaande gegevens niet worden beschouwd als voldoende om het gebruik bij deze indicaties te ondersteunen.

Adjuvans voor chirurgische en radiologische procedures

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar ter ondersteuning van de werkzaamheid van metoclopramide bij deze indicatie, en de bestaande gegevens komen niet met elkaar overeen. De beoordeelde onderzoeken lijken aan te geven dat metoclopramide de maagpassagetijd verkort, maar dit had geen invloed op de tijd die werd genomen om het onderzoek af te ronden. Op basis van dergelijke beperkte en inconsistente gegevens is het niet mogelijk om een positieve conclusie te trekken over de werkzaamheid van metoclopramide bij deze indicatie.

Pediatrische patiënten

De meeste werkzaamheidsgegevens die zijn overgelegd tijdens de huidige procedure waren al beoordeeld tijdens de vorige pediatrische werkverdelingsprocedure krachtens artikel 45 van Verordening (EG) nr. 1901/2006, en de nieuwe gegevens voegden geen relevante nieuwe elementen toe aan de vorige beoordeling.

Er zijn voldoende aanwijzingen voor de werkzaamheid van metoclopramide bij de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij pediatrische patiënten. Voor deze indicatie is alleen de intraveneuze formulering relevant, in overeenstemming met het resultaat van de procedure krachtens artikel 45 van Verordening (EG) nr. 1901/2006.

Met betrekking tot de vertraagde CINV stemde het CHMP in met de vorige beoordeling dat de gegevens beperkt zijn en aantonen dat metoclopramide minder goed is dan 5-HT₃-receptorantagonisten. Het heeft echter ook de aanbevelingen van het Brits nationaal formularium voor kinderen (BNFc) in aanmerking genomen, dat is gevalideerd aan de hand van opkomend bewijsmateriaal, richtsnoeren voor beste praktijken en advies van een netwerk van klinisch deskundigen. Volgens het BNFc is bij patiënten die een laag risico lopen op emesis voorbehandeling met metoclopramide die wordt voortgezet tot maximaal 24 uur na de chemotherapie vaak effectief. Voor deze indicatie wordt profylaxe gewoonlijk begonnen met een 5-HT₃-receptorantagonist vóór chemotherapie, die wordt gevolgd door metoclopramide (gewoonlijk oraal) dat voor nog eens 24-48 uur wordt voorgeschreven. Dit therapeutische alternatief kan van specifiek belang zijn vanwege de associatie tussen langdurig gebruik van 5-HT₃-receptorantagonisten en de bijwerkingen constipatie en hoofdpijn, die ernstig kunnen zijn en misschien slecht worden verdragen. Gegeven de beperkte therapeutische alternatieven voor pediatrische patiënten in dit kader kan het aanvaardbaar zijn om vertraagde CINV te behouden als een tweedelijns optie, ondanks het ontbreken van robuuste werkzaamheidsgegevens. Voor deze specifieke indicatie bij pediatrische patiënten kunnen zowel de parenterale als de orale farmaceutische vormen geschikt zijn.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Gevestigd nierfalen wordt gedefinieerd als ClCr $\leq$ 15 ml/min; daarom moet deze grenswaarde worden opgenomen in alle doseringsaanbevelingen. Bij deze populatie, en op basis van de overgelegde onderzoeken, is aangetoond dat de klaring van metoclopramide in aanzienlijke mate is verslechterd. Als zodanig zou een dosisverlaging van 75% noodzakelijk zijn. Voor patiënten met een matige tot ernstige verslechtering (ClCr 15-60 ml/min) blijft een verlaging van 50% echter gepast.

Het beschikbare bewijsmateriaal uit kleine onderzoeken met één dosis suggereert dat de klaring van metoclopramide in aanzienlijke mate is verlaagd bij patiënten met levercirrose. Er blijken geen farmacokinetische gegevens te zijn met betrekking tot meervoudige doseringen, en ook zijn er geen vergelijkende gegevens voor verschillende maten van de leverfunctiestoornis. Wanneer dergelijke gegevens ontbreken, kan er geen specifieke aanbeveling worden uitgebracht voor lagere maten van leverfunctiestoornis. Voor een ernstige leverfunctiestoornis is de bestaande aanbeveling van een dosisverlaging van 50% gepast.

Veiligheidsgegevens

Metoclopramide is sinds lang geassocieerd met een risico op ernstige neurologische bijwerkingen zoals acute extrapiramidale symptomen en irreversibele tardieve dyskinesie. Op basis van de beoordeelde gegevens blijkt dat het risico op acute dystonieën wordt verhoogd wanneer hoge doses worden gebruikt, en dat dit risico hoger is bij kinderen dan bij volwassenen. Bejaarden blijken met name een risico te lopen op de ontwikkeling van tardieve dyskinesie na langetermijnbehandeling, die in sommige gevallen irreversibel kan zijn. De langzame toediening van intraveneuze doses als een langzame bolus gedurende ten minste 3 minuten verlaagt het risico op alle dystonische reacties.

Bij kinderen is er ook een aanzienlijk aantal gemelde gevallen van overdosering. Opgemerkt wordt dat in de meeste gevallen sprake is van het gebruik van orale vloeibare formuleringen van hoge concentratie, die momenteel worden toegelaten onder een aantal verschillende formuleringen (orale druppels, orale oplossing, siroop) met zeer verschillende concentraties en een scala aan toedieningshulpmiddelen. Dit doet de vraag ontstaan of die doses nauwkeurig en reproduceerbaar zijn, in het bijzonder bij formuleringen met een hoge concentratie, en kan ten minste gedeeltelijk verklaren wat de reden is van de gemelde accidentele overdosering bij pediatrie patiënten. Het is mogelijk dat er sprake is van onbedoeld verkeerd gebruik van de orale vloeibare formuleringen met een hoge concentratie, leidend tot de onopzettelijke toediening van hogere doses dan bedoeld. Als echter risicobeperkende maatregelen worden ingevoerd waarmee nauwkeurige dosering mogelijk wordt gemaakt en het risico op overdosering wordt aangepakt, blijven orale vloeibare formuleringen een belangrijk en geschikt alternatief voor pediatrie patiënten.

Hoewel ernstige cardiovasculaire reacties zijn gemeld met metoclopramide (voornamelijk geassocieerd met de intraveneuze toediening), zijn er geen nieuwe belangrijke signalen geïdentificeerd. Het CHMP heeft het voorstel van één houder van een vergunning voor het in de handel brengen om intraveneuze toediening uitdrukkelijk te beperken tot plaatsen waar reanimatie-uitrusting beschikbaar is, in aanmerking genomen, maar merkte op dat op de meeste plaatsen waar intraveneuze geneesmiddelen worden toegediend dergelijke uitrusting al aanwezig is.

De gepubliceerde epidemiologische onderzoeken die in verschillende landen zijn uitgevoerd met betrekking tot de veiligheid van metoclopramidegebruik tijdens de zwangerschap toonden consequent aan dat er geen associatie is tussen blootstelling tijdens de zwangerschap en het risico op ernstige aangeboren misvormingen. Daarom kan metoclopramide tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien dit klinisch wordt gerechtvaardigd. Er zijn echter een paar gevallen vastgesteld van extrapiramidale reacties bij pasgeborenen die vóór de bevalling waren blootgesteld aan metoclopramide. Daarom kan het risico voor pasgeborenen niet worden uitgesloten en dient metoclopramide aan het einde van de zwangerschap te worden vermeden.

Metoclopramide wordt uitgescheiden in de moedermelk, en hoewel de beschikbare gegevens geen aanleiding zijn voor zorgen kunnen effecten bij zuigelingen die borstvoeding krijgen niet worden uitgesloten. Daarom zou het gepast zijn om metoclopramide tijdens het geven van borstvoeding niet te gebruiken.

Het beschikbare bewijsmateriaal met betrekking tot CYP2D6-polymorfismen, wanneer samengenomen met de gegevens over interacties met CYP2D6-remmers, duidt erop dat, hoewel CYP2D6-metabolisme niet de voornaamste metabolische route voor metoclopramide is, de remming van deze route als gevolg van polymorfismen of farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen mogelijk klinisch significant kan zijn. Hoewel het klinische belang onduidelijk is, dienen patiënten te worden gecontroleerd op bijwerkingen.

Risicobeperkende maatregelen

Het CHMP is na beoordeling van de overgelegde gegevens van mening dat, naast wijzigingen in de productinformatie die het gebruik van de minimaal werkzame dosis en de beperking van de behandelingsduur omvatten, de volgende risicobeperkende maatregelen noodzakelijk zijn voor het veilige en doelmatige gebruik van het geneesmiddel:

- beperking van de maximale concentratie/dosering bij bepaalde formuleringen om ervoor te zorgen dat patiënten niet per ongeluk worden blootgesteld aan doses die hoger zijn dan de enkelvoudige aanbevolen dosis voor het product;
- orale vloeibare formuleringen die bedoeld zijn voor gebruik bij kinderen moeten worden geleverd met een gepast meethulpmiddel (bijv. orale spuit met schaalverdeling), zodat de dosis nauwkeurig kan worden afgemeten en accidentele overdosering kan worden voorkomen.

Algehele conclusie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van metoclopramide voor de verschillende, in de Europese Unie goedgekeurde therapeutische indicaties; wanneer de gegevens echter worden samengenomen zijn ze indicatief voor de werkzaamheid van het product bij de behandeling van misselijkheid en braken met verschillende oorzaken. Voor de meeste indicaties zijn er klinische gegevens over de werkzaamheid van de dosering van 10 mg driemaal daags. Hoewel in sommige gevallen momenteel hogere doses toegelaten kunnen zijn, geven de bestaande gegevens, met uitzondering van acute CINV, niet duidelijk aan dat hogere doses leiden tot een verhoogde werkzaamheid. Bovendien wijzen de gegevens erop dat de last van bijwerkingen wordt verhoogd met de dosis. Daarom moet, om het risico op ernstige neurologische bijwerkingen zoals acute extrapiramidale symptomen en irreversibele tardieve dyskinesie tot een minimum te beperken, de dosis worden beperkt tot de minimaal werkzame dosis, die voor volwassenen wordt geacht 10 mg driemaal daags te zijn.

Volwassenen

Voor therapeutische indicaties zoals *vertraagde CINV*, preventie van RINV, *preventie van PONV* en *symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, waaronder door migraine geïnduceerde misselijkheid en braken*, zijn de gegevens indicatief voor werkzaamheid bij lage doses (10 mg, driemaal daags), waardoor het risico op ernstige neurologische bijwerkingen tot een minimum wordt beperkt. Daarom was het CHMP voor deze indicaties van mening dat de baten-risicoverhouding positief is.

Voor de indicatie *acute CINV* zijn er enige gegevens die wijzen op werkzaamheid, maar hiervoor is het intraveneuze gebruik van hoge doses metoclopramide nodig, wat grotere risico's met zich meebrengt, niet alleen wat betreft neurologische maar ook wat betreft cardiovasculaire bijwerkingen (waaronder hartstilstand). Om deze reden was het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van metoclopramide voor deze indicatie negatief is, en deed het de aanbeveling om deze te verwijderen.

Gelet op de nieuw aanbevolen dosering zijn parenterale formuleringen met concentraties van hoger dan 5 mg/ml, die momenteel worden goedgekeurd in de Europese Unie (voornamelijk voor de behandeling van acute CINV), niet geschikt voor toediening van de dosis van 10 mg, worden deze

formuleringen daarom geacht een negatieve baten-risicoverhouding te hebben en dienen ze te worden herroepen.

Voor de indicaties *stoornissen in de gastro-intestinale motiliteit*, waaronder gastroparese en *gastro-oesofageale refluxziekte en dyspepsie* merkte het CHMP op dat dit in wezen chronische aandoeningen zijn waarvoor vaak langetermijngebruik vereist is. Er zijn geen gegevens overgelegd ter ondersteuning van de werkzaamheid van metoclopramide bij de vereiste behandelingsduur, maar er zijn aanwijzingen dat de bovenvermelde risico's worden verhoogd met langdurige behandeling. Daarom was het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van metoclopramide voor deze indicaties negatief is.

Voor de indicatie *adjuvans voor chirurgische en radiologische procedures* zijn zeer beperkte werkzaamheidsgegevens beschikbaar, en de bestaande gegevens komen niet met elkaar overeen. De beoordeelde onderzoeken lijken aan te geven dat metoclopramide de maagpassagetijd verkort, maar dit vertaalde zich niet in een klinisch resultaat van betekenis (tijd die werd genomen om het onderzoek af te ronden). Bij het ontbreken van een gevestigd voordeel, en rekening houdend met het veiligheidsprofiel van metoclopramide, was het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van metoclopramide voor deze indicatie negatief is.

Kinderen

Er is zeer beperkte informatie beschikbaar ter ondersteuning van de werkzaamheid van metoclopramide bij pediatrische patiënten voor de meeste indicaties. De uitzondering is de *behandeling van gevestigde postoperatieve misselijkheid en braken*, waarvoor al in een vorige werkverdelingsprocedure krachtens artikel 45 van Verordening (EG) nr. 1901/2006 is aanbevolen om die te behouden. Terwijl de conclusies van de vorige beoordeling werden bekrachtigd, schonk het CHMP ook aandacht aan het feit dat er, in het bijzonder voor de behandeling van vertraagde CINV, wat een zeer slopende aandoening kan zijn, beperkte alternatieve behandelingen beschikbaar zijn voor pediatrische patiënten. Metoclopramide is sinds lang opgenomen in het Brits nationaal formularium voor kinderen (BNFc), dat is gevalideerd aan de hand van opkomend bewijsmateriaal, richtsnoeren voor beste praktijken en advies van een netwerk van klinisch deskundigen. Daarom was het CHMP van mening dat, op basis van de langetermijnervaring met het gebruik en de klinische behoefte aan behandelingsopties voor pediatrische patiënten, de baten-risicoverhouding van metoclopramide voor de *preventie van vertraagde CINV* bij pediatrische patiënten als positief kan worden beschouwd. Voor deze indicatie en populatie wordt het bijzonder belangrijk geacht dat orale formuleringen beschikbaar zijn.

De veiligheidsgegevens lijken echter aan te geven dat methemoglobinemie bijna uitsluitend bij kinderen voorkomt en dat kinderen ook een hoger risico lopen op ernstige neurologische bijwerkingen. Daarom moet het gebruik van metoclopramide worden gereserveerd voor situaties waarin alternatieve behandelingen niet effectief zijn geweest of niet kunnen worden toegediend. Zo dient voor zowel *behandeling van gevestigde postoperatieve misselijkheid en braken* als *preventie van vertraagde CINV* bij kinderen het gebruik van metoclopramide te worden gereserveerd als een tweedelijns optie.

Orale vloeibare formuleringen

De meeste gevallen van accidentele overdosering kwamen voor bij kinderen en betroffen het gebruik van orale vloeibare formuleringen met een hoge concentratie. Dit kan te maken hebben met het probleem van de nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid van de dosis, onduidelijke informatie over de dosering en mogelijke problemen met het afmeten en toedienen van de juiste dosis, in het bijzonder bij formuleringen met een hoge concentratie en met slecht gevalideerde hulpmiddelen. Daarom was het CHMP van mening dat een belangrijke risicobeperkende maatregel bestaat uit het beperken van de maximale concentratie van orale vloeibare formuleringen tot 1 mg/ml, het zorgen voor duidelijke instructies in de productinformatie over dosering bij pediatrische patiënten en het standaard leveren

van deze orale vloeibare formuleringen met een gepast meethulpmiddel zoals een orale spuit met schaalverdeling.

Zetpillen

Het CHMP merkte op dat een formulering van zetpillen met een dosis van 20 mg momenteel is goedgekeurd in sommige lidstaten. Zoals eerder beschreven zijn er geen aanwijzingen dat doses van hoger dan 10 mg leiden tot een grotere werkzaamheid. Het risico op ernstige neurologische bijwerkingen is echter verhoogd. Gezien de aanbeveling om de dosering te definiëren als 10 mg driemaal daags en het feit dat deze farmaceutische vorm geen ruimte laat voor aanpassing van de dosis, was het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de zetpillen met een dosis van 20 mg negatief is.

Het CHMP was er voorstander van om snel een informatieve brief ('Dear Healthcare Professional Communication', DHPC) te verspreiden met informatie over de uitkomst van de huidige beoordeling.

Nadat het advies van het CHMP in juli 2013 was aangenomen, werd een verzoek tot heronderzoek ontvangen van een van de vergunninghouders die bij de procedure betrokken waren.

Heronderzoeksprocedure

De vergunninghouder was het niet eens met de aanbeveling van het CHMP om orale vloeibare formuleringen met een concentratie van hoger dan 1 mg/ml te herroepen. De vergunninghouder was van oordeel dat orale vloeibare formuleringen met een concentratie hoger dan 1 mg/ml nog steeds zinvol kunnen zijn voor volwassen patiënten, voor wat betreft de dosering (met een oplossing van hogere concentratie zijn er minder druppels nodig om de beoogde dosis te bereiken) en de eenvoudige toedieningswijze ten opzichte van tabletten. Tevens treedt de werking mogelijk sneller in bij gebruik van de oplossing dan bij gebruik van tabletten, aangezien tabletten eerst moeten worden opgelost in het maagdarmkanaal. Hoewel de vergunninghouder van oordeel was dat de concentratie 4 mg/ml geschikt is voor volwassenen, erkende de vergunninghouder dat de concentratie te hoog is voor kinderen en stelde hij derhalve de maatregelen voor om het risico op overdosering bij kinderen te vermijden, waaronder contra-indicatie bij deze patiëntenpopulatie.

Er werden geen gegevens door de vergunninghouder overgelegd ter ondersteuning van de hierboven genoemde claims.

In zijn advies van juli 2013 adviseerde het CHMP voor alle indicaties bij volwassenen een enkelvoudige dosis van 10 mg, maximaal driemaal daags. Deze dosering geldt voor alle orale formuleringen en is niet afhankelijk van lichaamsgewicht.

Met betrekking tot dosisaanpassing voor nier- en leverfunctiestoornissen is het weliswaar juist dat orale vloeibare formuleringen een voordeel bieden ten opzichte van vaste farmaceutische vormen, maar bieden hogere concentraties (bijvoorbeeld 4 mg/ml) geen extra voordeel ten opzichte van de voorgestelde 1 mg/ml. De voorgestelde dosisverlaging van respectievelijk 50% en 75% bij nier- en leverfunctiestoornissen is eenvoudig te bereiken met de vloeibare formuleringen van 1 mg/ml.

In het advies van juli 2013 adviseerde het CHMP ook om orale vloeibare formuleringen te leveren met een gepast meethulpmiddel zoals een orale spuit met schaalverdeling. Als een gepast meethulpmiddel wordt gebruikt, zoals geadviseerd, hoeft het aantal druppels niet te worden geteld. Mogelijk is het praktischer een meethulpmiddel zoals een orale spuit met schaalverdeling te gebruiken dan druppels te tellen; op deze manier is een nauwkeurige en reproduceerbare dosering in alle situaties gegarandeerd, ook wanneer doses worden verlaagd in verband met nier- en leverfunctiestoornissen.

In de redenen voor heronderzoek stelde de vergunninghouder ook dat bij misselijkheid druppels makkelijker door te slikken zijn dan tabletten. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar die een

discussie over dit punt mogelijk maken. Het CHMP was van oordeel dat formuleringen met een concentratie van 1mg/ml geschikt zijn voor patiënten die een orale vloeibare formulering verkiezen boven een vaste farmaceutische vorm.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de aanvang van de werkzaamheid van orale vloeibare formuleringen ten opzichte van tabletten. Uit een oraal bio-equivalentieonderzoek naar metoclopramide-tabletten ten opzichte van de vloeibare formulering bleek dat C_{max} en T_{max} van de twee orale formuleringen niet significant van elkaar verschillen. Het CHMP was derhalve van oordeel dat het beschikbare bewijs de aanname dat orale vloeibare formuleringen sneller beginnen te werken dan tabletten, niet ondersteunt.

De vergunninghouder was in de redenen voor heronderzoek van oordeel dat voor orale vloeibare oplossingen een concentratie van 4 mg/ml te hoog is voor kinderen en dat er in deze populatie een risico op overdosering bestaat. Om het risico op overdosering bij kinderen tot een minimum te beperken stelde de vergunninghouder voor de tekst 'voor volwassenen' toe te voegen in de etikettering voor orale vloeibare formuleringen met een concentratie >1 mg/ml, en stelde hij ook een contra-indicatie voor pediatrische patiënten voor. Het CHMP heeft nota genomen van dit voorstel van de vergunninghouder, maar ook van het feit dat vloeibare formuleringen van hoge concentratie in verband gebracht worden met risico's voor pediatrische patiënten, zelfs wanneer deze niet specifiek zijn goedgekeurd voor pediatrische gebruik. Gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen wijzen op onbedoeld verkeerd gebruik van deze formuleringen (orale druppels, orale oplossing, siroop), die zijn toegelaten onder een reeks concentraties en een scala aan toedieningshulpmiddelen die mogelijk leiden tot de onopzettelijke toediening van hogere doses dan bedoeld. In dit scenario waarbij reeds sprake is van onbedoeld verkeerd gebruik, is het opnemen van een contra-indicatie in de productinformatie naast een opmerking in de etikettering waarschijnlijk niet voldoende om gewoonten op het gebied van de toediening te veranderen.

Samenvattend was het CHMP van oordeel dat orale vloeibare formuleringen met een concentratie van 1 mg/ml geschikt zijn voor alle genoemde situaties, en dat de beschikbaarheid van hogere concentraties een risico op overdosering in de pediatrische populatie met zich meebrengt dat waarschijnlijk niet wordt weggenomen door de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie.

Baten-risicoverhouding

Het CHMP concludeerde dientengevolge dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die metoclopramide bevatten nog steeds positief is, op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd en de aanbevolen risicobeperkende maatregelen worden ingevoerd.

Redenen voor de intrekking / wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het CHMP de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die metoclopramide bevatten, in aanmerking heeft genomen;
- het CHMP het geheel van de overgelegde gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid van metoclopramide in aanmerking heeft genomen;
- het CHMP van mening was dat metoclopramide geassocieerd is met een risico op ernstige bijwerkingen, waaronder neurologische bijwerkingen zoals extrapiramidale symptomen en irreversibele tardieve dyskinesie; de risico's worden verhoogd wanneer hoge doses of langetermijnbehandeling worden gebruikt, en het risico in het bijzonder voor extrapiramidale symptomen hoger is bij kinderen dan bij volwassenen;
- het CHMP van mening was dat het risico op ernstige neurologische bijwerkingen tot een minimum kan worden beperkt door lagere doses metoclopramide te gebruiken en de behandelingsduur te beperken; het CHMP ook van mening was dat het risico op onbedoelde overdosering en geassocieerde bijwerkingen bij kinderen kan worden verlaagd door de maximale concentratie van orale vloeibare formuleringen te beperken;
- het CHMP opmerkte dat de beschikbare gegevens geen ondersteuning vormen voor een klinisch significante werkzaamheid voor de indicaties die langetermijngebruik vereisen ('stoornissen in de gastro-intestinale motiliteit, waaronder gastroparese', 'gastro-oesofageale refluxziekte en dyspepsie') en voor de indicatie 'adjuvans voor chirurgische en radiologische procedures';
- het CHMP ook opmerkte dat de gegevens die de therapeutische indicatie 'preventie van acute, door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken' ondersteunen, indicatief zijn voor werkzaamheid maar met gebruikmaking van hoge doses;
- het CHMP met het oog op de beschikbare gegevens concludeerde dat, op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd en de risicobeperkende maatregelen worden ingevoerd, de baten-risicoverhouding van producten die metoclopramide bevatten:
 - o gunstig is bij volwassenen voor de 'preventie van vertraagde, door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken' (orale en rectale wegen);
 - o gunstig is bij volwassenen voor de 'preventie van door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken' (parenterale, orale en rectale wegen);
 - o gunstig is bij volwassenen voor de 'preventie van postoperatieve misselijkheid en braken' (alleen parenterale weg);
 - o gunstig is bij volwassenen voor de 'symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, waaronder acute, door migraine geïnduceerde misselijkheid en braken' (parenterale weg) en 'symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, waaronder acute, door migraine geïnduceerde misselijkheid en braken; metoclopramide kan worden gebruikt in combinatie met orale pijnstillers ter verbetering van de absorptie van pijnstillers bij acute migraine' (orale weg);
 - o gunstig is bij kinderen van 1 tot 18 jaar voor de 'preventie van vertraagde, door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken, als tweedelijnsoplossing' (parenterale en orale wegen);
 - o gunstig is bij kinderen van 1 tot 18 jaar voor de 'behandeling van gevestigde postoperatieve misselijkheid en braken, als tweedelijnsoplossing' (alleen parenterale weg);
- het CHMP met het oog op de beschikbare gegevens ook concludeerde dat de baten-risicoverhouding van producten die metoclopramide bevatten:
 - o niet gunstig is bij kinderen jonger dan 1 jaar voor welke indicatie ook;

- o niet gunstig is voor de 'preventie van acute, door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken';
- o niet gunstig is voor 'stoornissen in de gastro-intestinale motiliteit, waaronder gastroparese';
- o niet gunstig is voor 'gastro-oesofageale refluxziekte en dyspepsie';
- o niet gunstig is voor orale vloeibare formuleringen met een concentratie van hoger dan 1 mg/ml;
- o niet gunstig is voor parenterale formuleringen met een concentratie van hoger dan 5 mg/ml;
- o niet gunstig is voor rectale formuleringen met een dosis van 20 mg;

beveelt het CHMP daarom, in overeenstemming met artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG, het volgende aan:

- de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen voor:
 - orale vloeibare formuleringen met een concentratie van hoger dan 1 mg/ml;
 - parenterale formuleringen met een concentratie van hoger dan 5 mg/ml;
 - rectale formuleringen met een dosis van 20 mg;
- de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen voor de overblijvende geneesmiddelen die metoclopramide bevatten (zie bijlage I), waarvoor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III van het advies van het CHMP; orale vloeibare formuleringen moeten worden geleverd met een gepast meethulpmiddel zoals een orale spuit met schaalverdeling.

Het CHMP concludeerde dientengevolge dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die metoclopramide bevatten nog steeds positief is, op voorwaarde dat de veranderingen van de productinformatie worden doorgevoerd en de aanbevolen risicobeperkende maatregelen worden ingevoerd.