

Приложение II

Научни заключения и основания за отмяна/промяна на условията в разрешенията за употреба

Научни заключения

Пълно резюме на научната оценка на лекарствени продуктите, съдържащи само метоклопрамид (вж. Приложение I)

Основна информация

Метоклопрамид е заместен бензамид, използван поради своите прокинетични и антиеметични свойства. Той притежава парасимпатомиметично действие и е антагонист на допаминовите рецептори (D2) с пряко въздействие върху хеморецепторната тригерна зона. Освен това той показва свойства на антагонист на серотониновите рецептори (5-HT₃).

Метоклопрамид е разрешен в Европейския съюз от 60-те години и понастоящем има разрешения за употреба във всички държави членки, както и в Норвегия и Исландия. Предлага се в различни лекарствени форми (напр. таблетки, таблетки с удължено освобождаване, перорален разтвор, супозитория, инжекционен разтвор). Комбинираните продукти също са одобрени, но тази процедура се фокусира върху оценката на едносъставните продукти.

Одобрените показания за засегнатите продукти са различни, но могат най-общо да се групират по следния начин:

- Предизвикани от химиотерапия или лъчетерапия гадене и повръщане (CINV или RINV)
- Следоперативно гадене и повръщане (PONV)
- Гадене и повръщане, свързани с мигрена
- Гадене и повръщане, дължащи се на други причини
- Нарушения на стомашно-чревния мотилитет, включително гастропареза
- Гастроезофагеална рефлуксна болест (GORD) и диспепсия
- Аджувант в хирургични и радиологични процедури

Всеки отделен продукт е разрешен за едно или повече от тези показания, като в някои случаи показанието е конкретно за възрастни и/или деца. Не съществува ясна корелация между лекарствените форми и показанията.

Метоклопрамид преминава кръвно-мозъчната бариера и се свързва с екстрапирамидални нарушения и други сериозни неврологични нежелани събития, които са от особено значение при децата.

Освен неврологичния риск съществува и риск от възникване на сърдечносъдови нежелани събития, включително редки, но потенциално сериозни реакции като брадикардия, предсърдно-камерен блок, спиране на сърдечната дейност, съобщавани основно за лекарствените форми за интравенозно приложение.

През 2010 г. е завършена педиатрична процедура по разделяне на работата съгласно член 45 от Регламент (ЕО) № 1901/2006¹, за да се оцени информацията от педиатрични проучвания на метоклопрамид, като е дадена препоръка, че държавите членки трябва да извършат следните промени в информацията за продукта:

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

- противопоказания при новородени;
- за приложение при педиатрични пациенти >1 година остават одобрени единствено лекарствените форми за интравенозно приложение и само за показанията „лечение на следоперативно гадене и повръщане“;
- включване на конкретни предупреждения и предпазни мерки, основно относно екстрапирамидалните нежелани събития.

След приключване на процедурата по член 45 от Регламент (ЕО) № 1901/2006 Комитетът по разрешенията за употреба на френския компетентен орган извършва национална оценка на съотношението полза/риск на метоклопрамид при деца и през октомври 2011 г. решава да разшири противопоказанията до всички деца под 18 години за всички лекарствени форми. Това се основава на недостатъчните доказателства за ефикасността при деца за засегнатите показания и на проблема с безопасността, изразяващ се в неврологични симптоми.

Въз основа на риска от неврологични и сърдечносъдови нежелани събития, както и на ограничените доказателства за ефикасността при всички одобрени показания, френският компетентен орган открива процедура за сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и моли CHMP да преразгледа съотношението полза/риск на съдържащите метоклопрамид продукти при всички популации, по-конкретно при деца и пациенти в старческа възраст. Френският компетентен орган счита за особено важно терапевтичните показания и информацията за безопасността да бъдат уеднаквени във всички държави членки.

Данни за ефикасността

Налице са много ограничени данни с високо качество относно ефикасността на метоклопрамид за по-голямата част от показанията, одобрени в Европейския съюз. Повечето от наличните данни са получени от изпитвания, предназначени да изследват по-нови средства като антагонисти на 5-HT₃ рецепторите, и поради това невинаги позволяват окончателно заключение относно ефекта на метоклопрамид, което се дължи на липсата на сравнение с плацебо. Дозите, пътищата на въвеждане и продължителността на лечение с метоклопрамид, използвани в тези проучвания, невинаги са последователни, като е посочено само едно конкретно проучване за установяване на дозата (в PONV).

Предизвикани от химиотерапия гадене и повръщане

Липсата на данни от контролирани с плацебо изпитвания пречи на оценката на абсолютната ефикасност на метоклопрамид за тези показания. Поради това, въз основа на оценените данни, относителната ефикасност трябва да се определи в сравнение с антагонистите на 5-HT₃ рецепторите.

Остри CINV

Въз основа на данни от мета-анализа на Jantunen и оценените рандомизирани клинични проучвания, прилаганият интравенозно или перорално метоклопрамид е с последователно по-лоши показатели от антагонистите на 5-HT₃ рецепторите за превенция на остри CINV при силно или умерено еметогенна химиотерапия.

Въз основа на подадените данни, е показано, че когато се прилага за силно еметогенна химиотерапия, метоклопрамид е ефективен при интравенозен път на въвеждане в дози, вариращи от 6 до 10 mg/kg/ден. Когато се прилага за умерено еметогенна химиотерапия, ефективни са дозите, вариращи от 30 до 60 mg.

Трябва да се отбележи, че прегледът на Jantunen *et al.* описва използваните ниски дози метоклопрамид (20-80 mg) като „недостатъчни“ и прави заключението, че вероятно това не е подходящо сравнително средство за антагонистите на 5-HT₃ рецепторите.

Забавени CINV

Представените данни във връзка с превенцията на забавени CINV са предимно от пациенти, получаващи умерено еметогенна химиотерапия с прилагане на перорален метоклопрамид в дози от 10-20 mg три или четири пъти дневно. Тази група данни е по-последователна и показва сходна ефикасност на посочените дози перорален метоклопрамид с ефикасността на антагонистите на 5-HT₃ рецепторите.

Предизвикани от лъчетерапия гадене и повръщане

Данните от прилагане на метоклопрамид за превенция на RINV са ограничени. Въпреки това не са известни забележими разлики в механизма на RINV в сравнение с CINV и следователно би могло да бъде подходящо да се екстраполират данни от CINV към RINV.

Въпреки че в някои случаи режимът с високи дози (2-10 mg/kg/ден) е одобрен за превенция на остри RINV, са проведени проучвания с прилагане на 10 mg три пъти дневно, като ефикасността на тази дозировка не е поставена под съмнение.

Следоперативно гадене и повръщане

Представените данни в подкрепа на ефекта на метоклопрамид в следоперативното гадене и повръщане показват, че той има сходна ефикасност с други активни вещества, разрешени за това показание. Почти всички данни са свързани с интравенозното въвеждане на метоклопрамид и в по-голямата част от оценените проучвания се прилага доза 10 mg.

Гадене и повръщане, свързани с мигрена

Представените данни са показателни за ефикасността на метоклопрамид при предизвикани от остра мигрена гадене и повръщане въз основа на антиеметичните му свойства. Освен това поради своите прокинетични свойства метоклопрамид вероятно играе роля и при перорален прием в комбинация с аналгетици. Данните за дозирането показват, че отделните дози метоклопрамид, по-високи от 10 mg, не водят до повишена ефикасност.

Гадене и повръщане от друг произход

Представените данни са ограничени и са събрани в различни условия, по време на действието на които може да възникне гадене и повръщане. Въпреки че е трудно да се направи заключение за абсолютната ефикасност на метоклопрамид при тези отделни условия, взети заедно, данните са показателни за ефекта върху гаденето и повръщането с различна етиология.

Нарушения на стомашно-чревния мотилитет

Прегледът на Lee *et al.* предоставя пълно обобщение на доказателствата за ефикасност при диабетна гастропареза. Въпреки че е доказано, че метоклопрамид подобрява стомашното изпразване и облекчава симптомите на диабет и идиопатична гастропареза при краткосрочно лечение в сравнение с плацебо, в дългосрочен план не е наблюдавана последователна полза. Гастропарезата често е хронично нарушение, за което е необходимо дългосрочно лечение, следователно не може да се счита, че наличните данни подкрепят употребата при това показание.

Гастроезофагеална рефлуксна болест и диспепсия

Въз основа на представените данни съществуват малко доказателства относно ефикасността на метоклопрамид за лечение на гастроэзофагеална рефлуксна болест и диспепсия, като наличните данни не са последователни по отношение на ефекта.

Освен това проведените проучвания включват много малък брой пациенти и се концентрират върху кратката продължителност на лечение. Отбелязва се също, че за това показание са налични други добре утвърдени средства, включително инхибитори на протонната помпа и антагонисти на H₂ рецепторите, за които е ясно демонстрирано положително съотношение полза/риск при остра и хронична употреба. И гастроэзофагеалната рефлуксна болест, и диспепсията могат да бъдат хронични болести и следователно наличните данни не могат да се считат за достатъчни за подкрепа на приложението при тези показания.

Аджувант в хирургични и радиологични процедури

Налични са много ограничени данни в подкрепа на ефикасността на метоклопрамид за това показание, като съществуващите данни не са последователни. Оценените проучвания показват, че метоклопрамид намалява транзитното време през стомаха, но това не засяга времето, необходимо за извършване на изследването. Въз основа на тези ограничени и непоследователни данни, не е възможно да се направи положително заключение за ефикасността на метоклопрамид при това показание.

Педиатрична популация

По-голямата част от данните за ефикасността, представени в настоящата процедура, вече са оценени в предходната процедура по разделяне на педиатричната работа съгласно член 45 от Регламент (ЕО) № 1901/2006 и новите данни не добавят съществени нови елементи към предходната оценка.

Съществуват достатъчно доказателства за ефикасността на метоклопрамид за лечение на следоперативно гадене и повръщане при педиатричната популация. За това показание е от значение само интравенозната форма в съответствие с резултата от процедурата по член 45 на Регламент (ЕО) № 1901/2006.

По отношение на забавените CINV, Комитетът се съгласява с предходната оценка, че данните са ограничени и показват, че метоклопрамид е с по-лоши показатели от антагонистите на 5-HT₃ рецепторите. Въпреки това Комитетът взема предвид и препоръките на Британския национален рецептурен сборник за деца (BNFc), които са потвърдени от новите доказателства, насоките относно най-добрите практики и консултациите с мрежа от клинични специалисти. Съгласно BNFc при пациенти в нисък риск от емезис предварителното лечение с метоклопрамид, продължаващо до 24 часа след химиотерапия, често е ефективно. За това показание профилактиката обикновено започва с антагонист на 5-HT₃ рецепторите преди химиотерапия, което е последвано от метоклопрамид (обикновено за перорален прием), предписан за допълнителни 24-48 часа. Вероятно е тази терапевтична алтернатива да е от особено значение поради връзката между продължителната употреба на антагонисти на 5-HT₃ рецепторите и нежеланите реакции повръщане и главоболие, които могат да са тежки и да не се понасят добре. Като се имат предвид ограничените терапевтични алтернативи за педиатричната популация в това условие, може да се приеме, че забавените CINV остават като вариант от втора линия, въпреки липсата на надеждни данни за ефикасността. За това конкретно показание при педиатричната популация могат да са подходящи и парентералните, и пероралните лекарствени форми.

Бъбречни и чернодробни увреждания

Доказаната бъбречна недостатъчност се определя като ClCr \leq 15 ml/min, следователно тази гранична точка следва да се включи във всички препоръки за дозиране. За тази популация е

доказано въз основа на предадените проучвания, че клирънсът на метоклопрамид е значително влошен. Поради това е необходимо дозата да се намали със 75%. За пациенти с умерено до тежко увреждане (ClCr 15-60 ml/min) обаче остава подходящо намаляване на дозата с 50%.

Наличните доказателства от малки проучвания с единични дози предполагат, че клирънсът на метоклопрамид е значително намален при пациенти с чернодробна цироза. Изглежда няма фармакокинетични данни от многократно дозиране, нито сравнителни данни за различните нива на чернодробни увреждания. При липсата на такива данни не могат да се публикуват конкретни препоръки за по-ниските нива на чернодробни увреждания. При тежки чернодробни увреждания е подходяща съществуващата препоръка за 50% намаляване на дозата.

Данни за безопасност

Метоклопрамид отдавна се свързва с риск от сериозни неврологични нежелани реакции като остри екстрапирамидални симптоми и необратима късна дискинезия. От оценените данни изглежда, че рискът от остри дистонии нараства, когато се прилагат високи дози, и е по-висок при деца, отколкото при възрастни. При пациентите в старческа възраст по-специално има риск от развиване на късна дискинезия след дългосрочно лечение, която в някои случаи може да бъде необратима. Бавното въвеждане на интравенозни дози под формата на бавна струя за най-малко 3 минути понижава риска от всички дистонични реакции.

При децата съществуват също значителен брой съобщени случаи на предозиране. Отбелязано е, че по-голямата част от случаите включват прилагане на перорални течни форми с високи концентрации, които понастоящем са одобрени в няколко форми (перорални капки, перорален разтвор, сироп) с много различни концентрации и множество уреди за въвеждане. Това поставя въпроса за точността и възможността за възпроизвеждане на дозата, особено при формите с високи концентрации, и може да обясни поне частично причината, която стои в основата на съобщенията за случайно предозиране при педиатричната популация. Възможно е да има неумишлено погрешно прилагане на пероралните течни форми с високи концентрации, което води до непреднамерено въвеждане на дози, по-високи от препоръчителните. Ако обаче се въведат мерки за минимизиране на риска, които позволяват точно дозиране, и се разгледа рискът от предозиране, пероралните течни форми остават важна и подходяща алтернатива за педиатричната популация.

Въпреки че с метоклопрамид са съобщавани сериозни сърдечносъдови реакции (свързани основно с интравенозното въвеждане), не са установени нови значими сигнали. Комитетът взема предвид предложението на един ПРУ за изрично ограничаване на интравенозното въвеждане до места, където е налично оборудване за реанимация, но отбелязва, че повечето места, на които се прилагат интравенозни лекарствени средства, вече разполагат с такова оборудване.

Публикуваните епидемиологични проучвания, проведени в различни държави, относно безопасността на употребата на метоклопрамид по време на бременност последователно показват липсата на връзка между експозицията при бременност и риска от значими вродени малформации. Следователно метоклопрамид може да се прилага по време на бременност, ако това е клинично оправдано. Посочени са обаче няколко случая на екстрапирамидални реакции при новородени, изложени на метоклопрамид преди раждане. По тази причина не може да се изключи рискът за новородените и метоклопрамид следва да се избягва в края на бременността.

Метоклопрамид се отделя в кърмата и въпреки че наличните данни не поражда опасения, не могат да се изключат ефектите при кърмените новородени. Следователно е подходящо да не се използва метоклопрамид през периода на кърмене.

Наличните доказателства във връзка с CYP2D6 полиморфизми, взети заедно с данните относно инхибиторите на CYP2D6, предполагат, че въпреки че CYP2D6 метаболизмът не е основният

метаболически път за метоклопрамид, инхибирането на този път поради полиморфизми или фармакокинетични взаимодействия с други лекарства може потенциално да има клинично значение. Въпреки че клиничното значение е несигурно, пациентите следва да се следят за нежелани реакции.

Мерки за свеждане на риска до минимум

След разглеждане на представените данни CHMP счита, че в допълнение към измененията на информацията за продукта, които включват прилагане на минималната ефективна доза и ограничаване на продължителността на лечение, за безопасна и ефективна употреба на лекарствения продукт са необходими следните дейности за свеждане на риска до минимум:

- Ограничаване на максималната концентрация/дозировка на определени форми, за да се гарантира, че пациентите не се излагат неумишлено на дози, по-високи от единичната препоръчителна доза за продукта.
- Пероралните течни форми, предназначени за приложение при деца, трябва да се снабдят с подходящи мерителни уреди (напр. градуирана спринцовка за перорални форми), за да се гарантира точно измерване на дозата и избягване на случайното предозиране.

Общо заключение

Съществуват ограничени данни относно ефикасността на метоклопрамид за различните терапевтични показания, одобрени в Европейския съюз. Въпреки това, взети заедно, данните са показателни за ефикасността на продукта за лечение на гадене и повръщане с различен произход. За по-голямата част от показанията съществуват клинични данни, оценяващи ефикасността на дозировката от 10 mg три пъти дневно. Въпреки че в някои случаи понастоящем може да са разрешени по-високи дози, с изключение на острите CINV, съществуващите данни не показват ясно, че по-високите дози водят до по-висока ефикасност. Освен това данните показват, че тежестта на нежеланите реакции нараства с дозата. Следователно, за да се намали до минимум рискът от сериозни неврологични нежелани реакции като остри екстрапирамидални симптоми и необратима късна дискинезия, дозата трябва да се ограничи до минималната ефективна доза, за която се счита, че е 10 mg три пъти дневно при възрастни.

Възрастни

За терапевтични показания като *забавени CINV*, *превенция на RINV*, *превенция на PONV* и *симптоматично лечение на гадене и повръщане, включително гадене и повръщане, предизвикани от мигрена*, данните показват ефикасност на ниските дози (10 mg, три пъти дневно), което свежда до минимум риска от сериозни неврологични нежелани реакции. Поради това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за тези показания е положително.

Въпреки че има известни данни, показващи ефикасността за показанието *остри CINV*, то изисква интравенозно приложение на високи дози метоклопрамид, което води до по-високи рискове не само от неврологични, но и от сърдечносъдови нежелани реакции (включително спиране на сърдечната дейност). Поради това Комитетът счита, че съотношението полза/риск на метоклопрамид за това показание е отрицателно и препоръчва то да бъде заличено.

Като се има предвид новопрепоръчаната дозировка, парентералните форми с концентрация, по-висока от 5 mg/ml, одобрени понастоящем в Европейския съюз (основно за лечение на остри CINV), не са подходящи за въвеждане на доза от 10 mg. Поради това се счита, че те имат отрицателно съотношение полза/риск и разрешението за тях следва да бъде отменено.

За показанията *нарушения на стомашно-чревния мотилитет, включително гастропареза и гастроезофагеална рефлуксна болест и диспепсия*, Комитетът отбелязва, че по същество това са

хронични заболявания, за които често се изисква дългосрочно приложение. Няма представени данни в подкрепа на ефикасността на метоклопрамид за изискваната продължителност на лечение, но има доказателства, че горепосочените рискове нарастват при продължително лечение. Поради това Комитетът счита, че съотношението полза/риск на метоклопрамид за тези показания е отрицателно.

За показанието *аджувант в хирургични и радиологични процедури* съществуват много ограничени данни, които са непоследователни. Оценените проучвания показват, че метоклопрамид намалява транзитното време през стомаха, но това не води до клинично значим краен резултат (време, необходимо за извършване на изследването). При липсата на установена полза и като се имат предвид данните за безопасност на метоклопрамид, Комитетът счита, че съотношението полза/риск на метоклопрамид за това показание е отрицателно.

Деца

Съществува много ограничена информация в подкрепа на ефикасността на метоклопрамид при педиатричната популация за по-голямата част от показанията. Изключението е *лечение на следоперативно гадене и повръщане*, за което вече има препоръка да бъде запазено, дадена в предходната процедура по разделяне на работата по член 45 от Регламент (ЕО) № 1901/2006. Макар че одобрява заключенията на предходната оценка, CHMP обръща също внимание на факта, че конкретно за лечение на забавени CINV, които могат да бъдат доста изтощаващи състояния, са налични ограничени алтернативни лечения за педиатричната популация. Метоклопрамид е включен отдавна в Британския национален рецептурен сборник за деца (BNFc), основанията за което се потвърждават от новопоявилите се доказателства, насоките относно най-добрите практики и консултациите с мрежа от клинични специалисти. Поради това Комитетът счита, че въз основа на дългогодишния опит от прилагането на лекарството и клиничната необходимост от варианти за лечение на педиатричната популация, съотношението полза/риск на метоклопрамид за *превенция на забавени CINV* при педиатричната популация може да се счита за положително. За това показание и популация наличието на перорални форми се счита за особено важно.

Данните за безопасността обаче показват, че метхемоглобинемията се появява почти изключително при деца, както и че децата са в по-висок риск от сериозни неврологични нежелани реакции. По тази причина употребата на метоклопрамид трябва да се ограничи до ситуации, в които алтернативните лечения не са ефективни или не могат да бъдат приложени. Следователно за *лечение на установено следоперативно гадене и повръщане и превенция на забавени CINV* при деца употребата на метоклопрамид трябва да се запази като вариант от втора линия.

Перорални течни форми

По-голямата част от случаите на случайно предозиране възникват при деца и включват прилагането на високи концентрации на перорални течни форми. Това може да се дължи на проблем с точността и възможността за възпроизвеждане на дозата, неясна информация за дозирането и възможни трудности при измерване и въвеждане на правилната доза, особено при форми с висока концентрация и недобре проверени уреди. Поради това Комитетът счита, че важна мярка за свеждане на риска до минимум е да се ограничи максималната концентрация на пероралните течни форми до 1 mg/ml, да се гарантира, че в информацията за продукта са дадени ясни инструкции за дозировка при педиатрични пациенти, както и тези перорални течни форми да се предоставят с подходящи мерителни уреди, например градуирана спринцовка за перорални форми.

Супозитории

Комитетът отбелязва, че като форма супозиториите в дози от 20 mg понастоящем са одобрени в някои държави членки. Както е описано по-горе, няма доказателства, че дозите над 10 mg водят до по-висока ефикасност. Рискът от сериозни неврологични нежелани реакции обаче нараства. Като се има предвид препоръката относно дозировката, определена като 10 mg три пъти дневно, и фактът, че тази лекарствена форма не позволява корекция на дозата, Комитетът счита, че съотношението полза/риск на супозиториите в дози от 20 mg е отрицателно.

СНМР одобрява съобщение, т.е. Писмено съобщение до здравните специалисти (ДНРС), за да се оповести бързо резултатът от настоящия преглед.

След приемане на становището на СНМР през юли 2013 г. един ПРУ, заинтересован от процедурата, отправя молба за преразглеждане.

Процедура на преразглеждане

ПРУ не се съгласява с препоръката на СНМР за отмяна на разрешенията за употреба на пероралните течни форми с концентрации по-високи от 1 mg/ml. ПРУ счита, че пероралните течни форми с концентрации по-високи от 1 mg/ml продължават да бъдат от полза при възрастните пациенти по отношение на дозирането (с разтвор с по-висока концентрация са необходими по-малък брой капки, за да се постигне необходимата доза) и по отношение на лесното прилагане в сравнение с таблетките. Освен това началото на действието вероятно е по-бързо при разтвора в сравнение с таблетките, тъй като таблетките първо трябва да се разтворят в стомашно-чревния тракт. Въпреки че ПРУ счита, че концентрацията 4 mg/ml е подходяща за възрастни, ПРУ признава, че тя е прекалено висока за деца и поради това предлага мерки за избягване на риска от предозиране при деца, включително лекарството да бъде противопоказано за тази популация пациенти.

ПРУ не предоставя данни в подкрепа на горните твърдения.

В становището си от юли 2013 г. СНМР препоръчва единичната доза за всички показания при възрастни да бъде 10 mg до три пъти дневно. Тази дозировка се отнася за всички перорални форми и не зависи от телесното тегло.

По отношение на корекцията на дозата при бъбречно и чернодробно увреждане, въпреки че е вярно, че пероралните течни форми предоставят предимство пред твърдите лекарствени форми, по-високите концентрации (като 4 mg/ml) не осигуряват допълнително предимство в сравнение с предложените 1 mg/ml. Препоръчаните намалявания на дозата в размер на 50 и 75%, съответно при чернодробно и бъбречно увреждане, са лесно осъществими с течните форми от 1 mg/ml.

В становището си от юли 2013 г. СНМР препоръчва също пероралните течни форми да бъдат снабдени с подходящ мерителен уред, например градуирана спринцовка за перорални форми. Ако съгласно препоръката се използва подходящ мерителен уред, не е необходимо да се броят капките. Използването на уред като градуирана спринцовка за перорални форми, е още по-удобно от броенето на капки и гарантира точно и възпроизводимо дозиране във всяка ситуация, включително когато дозите се намаляват поради бъбречно или чернодробно увреждане.

В основанията си за преразглеждане ПРУ застъпва също становището, че в случай на гадене капките са по-лесни за поглъщане от таблетките. Към този момент няма налични клинични данни, които да позволят обсъждане. СНМР счита, че формите с концентрация 1 mg/ml са подходящи за пациенти, които предпочитат пероралната течна форма пред твърдата лекарствена форма.

Съществуват ограничени данни за началото на действието при пероралните течни форми в сравнение с таблетките. Проучване за пероралната биоеквивалентност на таблетки метоклопрамид в сравнение с течен метоклопрамид показва, че C_{max} и T_{max} не се различават значително при двете перорални форми. Поради това Комитетът счита, че наличните

доказателства не подкрепят предположението, че пероралните течни форми са с по-бързо начало на действието в сравнение с таблетките.

В своите основания ПРУ счита, че при пероралните течни разтвори концентрацията 4 mg/ml е прекалено висока за деца и че има риск от предозиране при тази популация. За да се намали до минимум рискът от предозиране при деца, ПРУ предлага върху етикета на пероралните течни форми с концентрация > 1 mg/ml да се включи заявлението „за възрастни“ и да се посочи, че продуктът е противопоказан за педиатричната популация. Комитетът взе предвид това предложение на ПРУ, но обръща внимание на факта, че макар че не са конкретно разрешени за педиатрична употреба, пероралните течни форми с високи концентрации се свързват с рискове при тази популация. Данните след разрешаване за употреба насочват към наличие на неумишлено погрешно прилагане на тези форми (перорални капки, перорален разтвор, сироп), разрешени в диапазон от концентрации и с диапазон от уреди за въвеждане, което потенциално води до непреднамерено прилагане на дози, по-високи от препоръчителните. В този случай, когато вече има неумишлено погрешно прилагане, е малко вероятно включването на противопоказание в информацията за продукта заедно със заявление на етикета да промени обичайните начини на прилагане.

В заключение Комитетът счита, че пероралните течни форми с концентрация 1 mg/ml са подходящи за всички споменати ситуации и че наличието на по-високи концентрации крие риск от предозиране при педиатричната популация, който е малко вероятно да бъде премахнат с предложените промени в информацията за продукта.

Съотношение полза/риск

В резултат Комитетът заключава, че като се имат предвид промените в информацията за продукта и мерките за свеждане на риска до минимум, съотношението полза/риск на съдържащите метоклопрамид лекарствени продукти остава положително.

Основания за отмяна/промяна на условията в разрешението за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, съдържащи метоклопрамид.
- Комитетът разгледа общото количество данни, представени в подкрепа на ефикасността и безопасността на метоклопрамид.
- Комитетът счита, че метоклопрамид се свързва с риск от сериозни нежелани събития, включително неврологични нежелани събития, като екстрапирамидални симптоми и дискинезия. Рисковете нарастват, когато се прилагат високи дози или при дългосрочно лечение, като конкретно за екстрапирамидалните симптоми рискът е по-висок при деца, отколкото при възрастни.
- Комитетът счита, че рискът от сериозни неврологични нежелани събития може да се намали до минимум с прилагане на по-ниски дози метоклопрамид и ограничаване на продължителността на лечение. Освен това Комитетът счита, че рискът от неумишлено предозиране и свързаните нежелани събития при деца могат да се намалят чрез ограничаване на максималните концентрации на пероралните течни форми.
- Комитетът счита, че наличните данни не подкрепят клинично значима ефикасност за показанията, които изискват дългосрочно приложение („нарушения на стомашно-чревния мотилитет, включително гастропареза“, „гастроезофагеална рефлуксна болест и диспепсия“) и за показанията „аджувант в хирургични и радиологични процедури“.
- Комитетът отбелязва също, че данните в подкрепа на терапевтичното показание „превенция на остри, предизвикани от химиотерапия гадене и повръщане“ показват ефикасност, но изискват използването на високи дози.
- С оглед на наличните данни Комитетът заключава, в зависимост от измененията в информацията за продукта и изпълнението на мерки за свеждане на риска до минимум, че съотношението полза/риск на съдържащите метоклопрамид продукти е:
 - благоприятно при възрастни за „превенция на предизвикани от химиотерапия гадене и повръщане“ (перорален и ректален път);
 - благоприятно при възрастни за „превенция на предизвикани от лъчетерапия гадене и повръщане“ (парентерален, перорален и ректален път);
 - благоприятно при възрастни за „превенция на следоперативно гадене и повръщане“ (само парентерален път);
 - благоприятно при възрастни за „симптоматично лечение на гадене и повръщане, включително на гадене и повръщане, предизвикани от остра мигрена“ (парентерален път) и „симптоматично лечение на гадене и повръщане, включително на гадене и повръщане, предизвикани от остра мигрена. Метоклопрамид може да се използва в комбинация с перорални аналгетици за подобряване на абсорбцията на аналгетиците при остра мигрена“ (перорален път);
 - благоприятно при деца на възраст между 1 и 18 години за „превенция на забавени, предизвикани от химиотерапия гадене и повръщане, като вариант от втора линия“ (парентерален и перорален път);
 - благоприятно при деца на възраст между 1 и 18 години за „лечение на установено следоперативно гадене и повръщане, като вариант от втора линия“ (само парентерален път).
- С оглед на научните данни Комитетът заключава също, че съотношението полза/риск на съдържащите метоклопрамид продукти:
 - не е благоприятно при деца на възраст под 1 година за нито едно показание;

- не е благоприятно за „превенция на остри, предизвикани от химиотерапия гадене и повръщане“;
- не е благоприятно за „нарушения на стомашно-чревния мотилитет, включително гастропареза“;
- не е благоприятно за „гастроэзофагеална рефлуксна болест и диспепсия“;
- не е благоприятно за пероралните течни форми с концентрация по-висока от 1 mg/ml;
- не е благоприятно за парентералните форми с концентрация по-висока от 5 mg/ml;
- не е благоприятно за ректалните форми в дози 20 mg.

Поради това съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО СНМР препоръчва:

- Отмяната на разрешенията за употреба на:
 - пероралните течни форми с концентрация по-висока от 1 mg/ml;
 - парентералните форми с концентрация по-висока от 5 mg/ml;
 - ректалните форми в дози 20 mg.
- Промяната на условията на разрешенията за употреба на останалите лекарствени продукти, съдържащи метоклопрамид, посочени в Приложение I, за които в Приложение III от становището на СНМР са поместени съответните части от кратката характеристика на продукта и листовката. Пероралните течни форми ще се предоставят с подходящ мерителен уред, например градуирана спринцовка за перорални форми.

Вследствие на това Комитетът заключава, че като се имат предвид промените в информацията за продукта и мерките за свеждане на риска до минимум, съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи метоклопрамид, остава положително.