

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-revoka / varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom metoclopramide biss (ara Anness I)

#### Informazzjoni ta' sfond

Metoclopramide huwa benzamide sostitut li jintuża għall-karatteristiċi prokinetiċi u antiemetiċi tiegħu. Għandu attività parasimpatomimetika u huwa wkoll antagonist tar-riċettur ta' dopamine (D2) b'effett dirett fuq iż-żona li tistimula l-kemoriċettur. Għandu wkoll karatteristiċi bħala antagonist tar-riċettur tas-serotonin (5-HT3).

Metoclopramide ilu awtorizzat fl-Unjoni Ewropea sa mis-sittinijiet u l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq attwalment jeżistu fl-Istati Membri kollha kif ukoll fin-Norveġja u l-Islanda. Huwa disponibbli f'varjetà ta' forom farmaċewtiċi (eż. pillola, pillola li terfi l-mediċina bil-mod, soluzzjoni orali, suppożitorji, soluzzjoni għal injezzjoni). Prodotti ta' kombinazzjoni huma wkoll approvati, iżda din il-proċedura ffokat fuq il-valutazzjoni tal-prodotti monokomponenti.

L-indikazzjonijiet awtorizzati għall-prodotti kkonċernati huma differenti, iżda jistgħu jingabru b'mod wiesa' kif ġej:

- Dardir u rimettar minħabba kimoterapija jew radjuterapija (CINV jew RINV)
- Dardir u rimettar wara operazzjoni (PONV)
- Dardir u rimettar assoċjati ma' emigranja
- Dardir u rimettar ta' oriġini oħra
- Disturbi ta' motilità gastrointestinali fosthom gastroparesi
- Mard tar-rifluss gastroesofagali (GORD) u dispepsja
- Aġġuvant ma' proċeduri kirurġiċi u radjoloġiċi

Kull prodott individwali huwa awtorizzat għal indikazzjoni waħda jew aktar, u f'xi każijiet l-indikazzjoni hija speċifika għall-adulti u/jew għat-tfal. Ma hemm l-ebda korrelazzjoni ċara bejn il-formulazzjonijiet u l-indikazzjonijiet.

Metoclopramide jaqsam il-barriera bejn id-demm u l-moħħ u huwa assoċjat ma' disturbi ekstrapiramidali u avvenimenti avversi serji newroloġiċi oħra, li huma ta' tħassib partikolari fit-tfal.

Minbarra r-riskju newroloġiku, hemm ukoll riskju ta' okkorrenza ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari li jinkludu reazzjonijiet rari iżda potenzjalment serji bħal bradikardija, imblokk atrioventrikulari, arrest kardijaku, prinċipalment irrapportati bil-formulazzjonijiet għall-użu ġol-vini.

Proċedura ta' qsim tax-xogħol pedjatriku skont l-Artikolu 45 tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006<sup>1</sup> biex tivvaluta informazzjoni minn studji pedjatriċi b'metoclopramide giet konkluża fl-2010 b'rakkomandazzjoni li l-Istati Membri għandhom jintroduċu t-tibdil li ġej lill-informazzjoni dwar il-prodott:

- Kontraindikazzjoni fit-trabi tat-twelid;

<sup>1</sup> *Rapport pubbliku ta' valutazzjoni pedjatrika tar-Rapporteur ipprezentat skont l-Artikolu 45 tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006, kif emendat, dwar Primperan (u oħrajn) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001), (2010). Miġjub minn [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Paediatric\\_Regulation/Assessment\\_Reports/Article\\_45\\_work-sharing/Metoclopramid\\_Art.45\\_PdAR\\_Update.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf)*

- Il-formulazzjonijiet biss li jingħataw ġol-vini jibqgħu approvati għall-użu f'pazjenti pedjatriċi >sena, u biss għall-indikazzjoni 'kura ta' dardir u rimettar wara operazzjoni';
- L-inkluzjoni ta' twissijiet u prekawzzjonijiet speċifiċi, prinċipalment fir-rigward tal-avvenimenti avversi ekstrapiramidali.

Wara li l-proċedura skont l-Artikolu 45 tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006 kienet finalizzata, il-Kumitat għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq tal-Awtorità Kompetenti Franciża wettaq valutazzjoni nazzjonali tal-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' metoclopramide fit-tfal u ddeċieda, f'Ottubru 2011, li jestendi l-kontraindikazzjoni għat-tfal kollha taht it-18-il sena għall-formulazzjonijiet kollha. Dan kien ibbażat fuq evidenza insuffiċjenti ta' effikaċja fit-tfal fl-indikazzjonijiet ikkonċernati u fuq il-kwistjoni tas-sigurtà ta' sintomi newroloġiċi.

Abbażi tar-riskju ta' avvenimenti avversi newroloġiċi u kardjovaskulari, kif ukoll abbażi tal-evidenza limitata ta' effikaċja għall-indikazzjonijiet kollha approvati, l-Awtorità Kompetenti Franciża tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE u talbet lis-CHMP jirrevedi l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti li fihom metoclopramide fil-popolazzjonijiet kollha, b'mod partikolari fit-tfal u l-anzjani. L-Awtorità Kompetenti Franciża kkunsidrat li huwa partikularment importanti li l-indikazzjonijiet terapewtiċi u l-informazzjoni dwar is-sigurtà jsiru konsistenti madwar l-Istati Membri.

### **Dejta dwar l-effikaċja**

Fil-maġġoranza tal-indikazzjonijiet awtorizzati fl-Unjoni Ewropea teżisti dejta limitata ħafna ta' kwalità għolja b'appoġġ tal-effikaċja ta' metoclopramide. Ħafna mill-informazzjoni disponibbli ġejja minn provi ddisinjati biex jinvestigaw aġenti aktar ġodda bħall-antagonisti tar-riċettur ta' 5-HT<sub>3</sub>, u għalhekk mhux dejjem tippermetti konkluzjoni definittiva dwar l-effett ta' metoclopramide minħabba n-nuqqas ta' tqabbil ma' placebo. Id-dożi, ir-rotot mnejn jingħata u t-tul tal-kura ta' metoclopramide wżati f'dawn l-istudji mhumiex dejjem konsistenti, u kien identifikat studju speċifiku wieħed biss għas-sejbien tad-doża (f'PONV).

### Dardir u rimettar minħabba kimoterapija

In-nuqqas ta' dejta minn provi kkontrollati bi placebo ma tippermettix valutazzjoni tal-effikaċja assoluta ta' metoclopramide f'dawn l-indikazzjonijiet. Għalhekk, abbażi tad-dejta vvalutata, l-effikaċja relattiva teħtieġ tiġi vvalutata meta mqabbla mal-antagonisti tar-riċettur ta' 5-HT<sub>3</sub>.

#### *CINV akut*

Abbażi ta' dejta kemm mill-meta-analiżi ta' Jantunen u l-istudji kliniċi randomizzati vvalutati, metoclopramide li jingħata ġol-vina jew mill-ħalq huwa konsistentement inferjuri għall-antagonisti tar-riċettur ta' 5-HT<sub>3</sub> għall-prevenzjoni ta' CINV akut għal kimoterapija emetoġenika ħafna jew moderata.

Abbażi tad-dejta ppreżentata, meta jingħata għal kimoterapija emetika ħafna, metoclopramide jidher li huwa effettiv meta jingħata ġol-vina f'dożi b'firxa minn 6 sa 10 mg/kg/kuljum. Meta jingħata għal kimoterapija moderatament emetika, dożi b'firxa minn 30 sa 60mg jidhru li huma effettivi.

Ta' min jinnota, ir-reviżjoni minn Jantunen *et al.* tiddeskrivi d-dożi baxxi ta' metoclopramide wżati (20-80mg) bħala 'inadegwati' u tikkonkludi li dan jista' ma jkunx komparatur adegwat għal antagonisti tar-riċettur ta' 5-HT<sub>3</sub>.

#### *CINV ittardjat*

Id-dejta ppreżentata fir-rigward tal-prevenzjoni ta' CINV ittardjat hija prinċipalment fuq pazjenti li kienu qed jirċievu kimoterapija moderatament emetoġenika, bl-użu ta' metoclopramide li jingħata mill-ħalq f'dożi ta' 10-20 mg tlieta jew erba' darbiet kuljum. Dan il-korp ta' dejta huwa aktar konsistenti u

jindika effikaċja simili għal dawn id-doži ta' metoclopramide li jingħata mill-ħalq għall-effikaċja ta' antagonisti tar-riċettur ta' 5-HT<sub>3</sub>.

#### Dardir u rimettar minħabba radjoterapija

Dejta dwar l-użu ta' metoclopramide fil-prevenzjoni ta' RINV hija limitata. Madankollu, ma hemm l-ebda differenza unika magħrufa fil-mekkaniżmu ta' RINV meta mqabbel ma' CINV, u għalhekk jista' jkun xieraq li d-dejta minn CINV tiġi estrapolata għal RINV.

Filwaqt li f'ċerti każijiet, reġimen ta' doża għolja (2-10mg/kg/kuljum) huwa approvat għall-prevenzjoni ta' RINV akut, saru studji li użaw 10 mg tliet darbiet kuljum u l-effikaċja ta' din il-pożoloġija mhijiex ikkontestata.

#### Dardir u rimettar wara operazzjoni

Id-dejta pprezentata b'appoġġ tal-effett ta' metoclopramide f'dardir u rimettar wara operazzjoni tindika li għandu effikaċja simili għal sustanzi attivi oħra awtorizzati f'din indikazzjoni. Il-kważi totalità tad-dejta hija relatata mal-għoti ta' metoclopramide ġol-vina, u fil-maġġoranza tal-istudji vvalutati, kienet intuzat doża ta' 10 mg.

#### Dardir u rimettar assoċjati mal-emigranja

Id-dejta pprezentata hija indikattiva tal-effikaċja ta' metoclopramide f'dardir u rimettar akuti minħabba emigranja abbaži tal-karatteristiċi antiemetiċi tiegħu. Barra minn hekk, minħabba l-karatteristiċi prokinetiċi tiegħu, metoclopramide jista' wkoll jilgħab rwol meta jingħata mill-ħalq flimkien ma' analġesiċi. Dejta dwar id-dożaġġ tidher li tindika li doži individwali ta' metoclopramide ogħla minn 10mg ma jwasslux għal żieda fl-effikaċja.

#### Dardir u rimettar ta' oriġini oħra

Id-dejta pprezentata hija limitata u kienet iġġenerata f'sitwazzjonijiet differenti li matulhom jista' jkun hemm dardir u rimettar. Filwaqt li huwa diffiċli li ssir konklużjoni dwar l-effikaċja assoluta ta' metoclopramide f'dawn is-sitwazzjonijiet individwali, meta tittiehed flimkien, id-dejta hija indikattiva ta' effett fuq dardir u rimettar ta' etjoloġiji differenti.

#### Disturbi ta' motilità gastrointestinali

Ir-reviżjoni minn Lee *et al.* tipprovdi ħarsa ġenerali kompluta tal-evidenza tal-effikaċja fil-gastroparesi dijabetika. Filwaqt li metoclopramide nstab li jtejjeb it-tbattil gastriku u jtaffi s-sintomi f'gastroparesi dijabetiċi u idjopatiċi f'kura fuq żmien qasir meta mqabbel ma' placebo, ma kien osservat l-ebda benefiċċju konsistenti fit-tul. Il-gastroparesi ta' spiss huwa disturb kroniku, li jeħtieġ kura fit-tul, għalhekk id-dejta eżistenti ma tistax titqies li tappoġġa l-użu f'din l-indikazzjoni.

#### Mard tar-rifluss gastroesofagali u dispepsja

Abbaži tad-dejta pprezentata, ffit hemm evidenza tal-effikaċja ta' metoclopramide fil-kura ta' mard tar-rifluss gastroesofagali jew dispepsja u d-dejta eżistenti mhijiex konsistenti f'termini ta' effett.

Barra minn hekk, l-istudji eżistenti kienu jinkludu għadd żgħir ħafna ta' pazjenti u ffokaw fuq tul qasir ta' kura. Ġie nnotat ukoll li hemm aġenti oħra stabbiliti sew disponibbli għal din l-indikazzjoni, fosthom inibituri tal-pompa tal-proton u antagonisti tar-riċettur ta' H<sub>2</sub>, li għalihom intwera biċ-ċar bilanċ pożittiv tal-benefiċċju-riskju kemm għall-użu akut u kroniku. Kemm il-mard tar-rifluss gastroesofagali u d-dispepsja jistgħu jkunu mard kroniku, u għalhekk id-dejta eżistenti ma tistax titqies biżżejjed biex tappoġġa l-użu f'dawn l-indikazzjonijiet.

#### Aġġuvant għal proċeduri kirurġiċi u radjoloġiċi

Teżisti dejta limitata ħafna b'appoġġ għall-effikaċja ta' metoclopramide f'din l-indikazzjoni, u d-dejta eżistenti mhijiex konsistenti. L-istudji vvalutati jidhru jindikaw li metoclopramide jnaqqas il-ħin ta' tranżitu fl-istonku, iżda dan ma affettwax il-ħin li ttiehed biex l-eżami jitlesta. Abbażi ta' din l-informazzjoni limitata u inkonsistenti, mhuwiex possibbli li ssir konkluzjoni pożittiva dwar l-effikaċja ta' metoclopramide f'din l-indikazzjoni.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-maġġoranza tad-dejta dwar l-effikaċja ppreżentata matul il-proċedura attwali diġà kienet gjet ivvalutata matul il-proċedura preċedenti tal-qsim tax-xogħol pedjatriku skont l-Artikolu 45 tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006, u d-dejta l-ġdida ma żiedet l-ebda elementi ġodda rilevanti mal-valutazzjoni preċedenti.

Hemm biżżejjed evidenza tal-effikaċja ta' metoclopramide fil-kura ta' dardir u rimettar wara operazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika. Għall-din l-indikazzjoni, il-formulazzjoni ġol-vini biss hija ta' rilevanza, f'konformità mal-eżitu tal-proċedura skont l-Artikolu 45 tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006.

Fir-rigward tas-CINV ittardjat, il-Kumitat qabel mal-valutazzjoni preċedenti li d-dejta hija limitata u turi li metoclopramide huwa inferjuri għall-antagonisti tar-riċettur ta' 5-HT<sub>3</sub>. Madankollu, huwa kkunsidra wkoll ir-rakkomandazzjonijiet tal-*British National Formulary* għat-tfal (BNFc), li kien ivvalidat skont evidenza emergenti, linji gwida dwar l-aħjar Prattika u parir minn netwerk ta' esperti kliniċi. Skont il-BNFC, f'pazjenti b'riskju baxx ta' emesi, kura minn qabel b'metoclopramide li tibqa' għaddejja sa 24 siegħa wara l-kimoterapija ħafna drabi hija effettiva. Għal din l-indikazzjoni, il-profilassi normalment jinbada b'antagonist tar-riċettur ta' 5-HT<sub>3</sub> qabel il-kimoterapija u jiġi segwit minn metoclopramide (ġeneralment mill-ħalq) preskritt għal 24-48 siegħa addizzjonali. Din l-alternattiva terapewtika tista' tkun ta' rilevanza partikolari minħabba l-assoċjazzjoni bejn l-użu fit-tul ta' antagonisti tar-riċettur ta' 5-HT<sub>3</sub> u l-effetti avversi ta' stitikezza u uġiġħ ta' ras, li jistgħu jkunu severi u mhux ittollerati sew. Minħabba l-alternattivi terapewtiċi limitati għall-popolazzjoni pedjatrika f'din is-sitwazzjoni, jista' jkun aċċettabbli li CINV ittardjat jinżamm bħala l-għażla tat-tieni linja minkejja n-nuqqas ta' dejta robusta dwar l-effikaċja. Għal din l-indikazzjoni partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika, kemm il-forom farmaċewtiċi parenterali u dawk orali jistgħu jkunu xierqa.

### Indeboliment renali u epatiku

L-insuffiċjenza renali stabbilita hija definita bħala ClCr  $\leq$  15 ml/min, għalhekk dan il-limitu għandu jiġi nkluż f'kull rakkomandazzjoni ta' dożaġġ. F'din il-popolazzjoni, u abbażi tal-istudji ppreżentati, it-tneħħija ta' metoclopramide ntweriet li kienet tnaqqset b'mod sinifikanti. Għalhekk, tnaqqis ta' 75% fid-doża ikun meħtieġ. Madankollu, għal pazjenti b'indeboliment moderat għal sever (ClCr 15-60 ml/min), tnaqqis ta' 50% jibqa' adegwat.

L-evidenza disponibbli minn studji żgħar b'doża unika tissuġġerixxi li t-tneħħija ta' metoclopramide tiġi sostanzjalment imnaqqsa f'pazjenti b'ċirrozi epatika. Jidher li ma hemm l-ebda informazzjoni farmakokinetika dwar doži multipli, u lanqas hemm dejta komparattiva għal-livelli differenti ta' indeboliment epatiku. Fin-nuqqas ta' dejta bħal din, ma tista' tinħareġ l-ebda rakkomandazzjoni speċifika għal livelli aktar baxxi ta' indeboliment epatiku. Għal indeboliment epatiku sever, ir-rakkomandazzjoni eżistenti għal tnaqqis ta' 50% fid-doża hija adattata.

### **Dejta dwar is-sigurtà**

Metoclopramide ilu assoċjat ma' riskju ta' reazzjonijiet avversi serji newroloġiċi bħal sintomi ekstrapiramidali akuti u diskinesija tardiva irriversibbli. Mid-dejta vvalutata, jidher li r-riskju ta' distonja akuta jiżdied bl-użu ta' doži għoljin, u huwa oġġla fit-tfal milli fl-adulti. Jidher li l-anzjani qegħdin f'riskju partikolari li jiżviluppaw diskinesija tardiva wara kura fit-tul, li f'xi każijiet tista' tkun

irreversibbli. L-għoti bil-mod ta' doži fil-vina bħala bolus bil-mod fuq mill-inqas 3 minuti jnaqqas ir-riskju tar-reazzjonijiet distoniċi kollha.

Fit-tfal hemm ukoll għadd sinifikanti ta' każijiet irrapportati ta' doża eċċessiva. Gie nnotat li l-maġġoranza tal-każijiet jinvolvu l-użu ta' formulazzjonijiet likwidi b'koncentrazzjoni għolja li jingħataw mill-ħalq, li attwalment huma approvati taħt għadd ta' formulazzjonijiet differenti (qtar orali, soluzzjoni orali, ġulepp) b'koncentrazzjonijiet differenti ħafna u b'firxa ta' apparat għall-għoti. Dan iqajjem il-kwistjoni tal-preċiżjoni u r-riproduċibbiltà tad-doża, b'mod partikolari b'formulazzjonijiet b'koncentrazzjoni għolja, u jista' jispjega tal-inqas parzjalment ir-raġuni wara r-rapporti ta' doża eċċessiva aċċidentali fil-popolazzjoni pedjatrika. Huwa possibbli li hemm użu ħażin aċċidentali tal-formulazzjonijiet likwidi b'koncentrazzjoni għolja li jingħataw mill-ħalq, li jwassal għall-għoti aċċidentali ta' doži ogħla milli maħsuba. Jekk madankollu jiġu stabbiliti miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji biex jippermettu dożaġġ preċiż u jindirizzaw ir-riskju ta' doża eċċessiva, il-formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq jibqgħu alternattiva importanti u xierqa għall-popolazzjoni pedjatrika.

Għalkemm ġew irrapportati reazzjonijiet serji kardjovaskulari b'metoclopramide (prinċipalment assoċjati mal-għoti ġol-vina), ma kien identifikat l-ebda sinjal sinifikanti ġdid. Il-Kumitat ikkunsidra l-proposta minn MAH wieħed biex l-għoti ġol-vina jiġi esplicitament ristrett għal postijiet fejn ikun hemm tagħmir tar-risuxxazzjoni disponibbli, iżda nnota li ħafna postijiet minn fejn jingħataw mediċini li jingħataw ġol-vina diġà se jkollhom tagħmir bħal dan.

L-istudji epidemjoloġiċi ppubblikati li saru f'pajjiżi differenti dwar is-sigurtà tal-użu ta' metoclopramide waqt it-tqala konsistentement wrew in-nuqqas ta' assoċjazzjoni bejn l-espożizzjoni waqt it-tqala u r-riskju ta' malformazzjonijiet maġġuri kongenitali. Metoclopramide jista' għalhekk jintuża waqt it-tqala, jekk dan ikun klinikament iġġustifikat. Madankollu, kienu identifikati ftit każijiet ta' reazzjonijiet ekstrapiramidali fit-trabi tat-twelid esposti għal metoclopramide qabel il-ħlas. Għalhekk ir-riskju għat-trabi tat-twelid ma jistax jiġi eskluż u metoclopramide għandu jiġi evitat fl-aħħar tat-tqala.

Metoclopramide jitneħħa fil-ħalib tas-sider, u għalkemm id-dejta disponibbli ma tqajjem l-ebda tħassib, effetti fuq it-tarbiġa li qed titredda' ma jistgħux jiġu esklużi. Għalhekk ikun xieraq li metoclopramide ma jintużax waqt it-treddiġħ.

L-evidenza disponibbli fir-rigward ta' polimorfizmi ta' CYP2D6, meta tittieħed flimkien mad-dejta dwar interazzjonijiet ma' inibituri ta' CYP2D6, tissuggerixxi li fil-waqt li l-metaboliżmu ta' CYP2D6 mhuwiex il-passaġġ metaboliku ewlieni għal metoclopramide, l-inibizzjoni ta' dan il-passaġġ minħabba polimorfizmi jew interazzjonijiet farmakokinetiċi ma' mediċini oħra tista' potenzjalment tkun klinikament sinifikanti. Għalkemm is-sinifikat kliniku mhuwiex ċert, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi.

### **Miżuri għall-Minimizzazzjoni tar-Riskji**

Is-CHMP, wara li kkunsidra d-dejta sottomessa, huwa tal-fehma li minbarra l-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott li jinkludu l-użu tal-anqas doża effettiva u l-limitazzjoni tat-tul tal-kura, il-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji li ġejjin huma meħtieġa għall-użu sigur u effettiv tal-prodott mediċinali:

- Il-koncentrazzjoni/doża massima tiġi limitata f'ċerti formulazzjonijiet biex jiġi żgurat li l-pazjenti ma jiġux esposti bi żball għal doži ogħla mid-doża unika rakkomandata għall-prodott.
- Il-formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq maħsubin biex jintużaw fit-tfal għandhom jiġu fornuti b'apparat adattat għall-kejl (eż. siringa gradwata għall-użu orali) biex jiġi żgurat il-kejl preċiż tad-doża u tiġi evitata doża eċċessiva aċċidentali.

## Konkluzjonijiet ġenerali

Teżisti dejta limitata dwar l-effikaċja ta' metoclopramide fl-indikazzjonijiet terapewtiċi differenti awtorizzati fl-Unjoni Ewropea, madankollu, meta tittiehed flimkien, hija indikattiva tal-effikaċja tal-prodott fil-ġestjoni ta' dardir u rimettar ta' orijini differenti. Għall-maġġoranza tal-indikazzjonijiet, hemm dejta klinika li tevalwa l-effikaċja tal-pożoloġija ta' 10 mg tliet darbiet kuljum. Filwaqt li f'xi każijiet attwalment jista' jkun hemm doži ogħla awtorizzati, bl-eċċezzjoni ta' CINV akut id-dejta eżistenti ma tindikax b'mod ċar li doži ogħla jwasslu għal effikaċja akbar. Barra minn hekk, id-dejta hija indikattiva li l-piż ta' reazzjonijiet avversi jiżdied mad-doża. Għalhekk, sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji newroloġiċi bħal sintomi ekstrapiramidali akuti u diskinesija tardiva irriversibbli, id-doża għandha tiġi ristretta għall-anqas doża effettiva, li għall-adulti hija meqjusa li hija ta' 10 mg tliet darbiet kuljum.

### Adulti

Għal indikazzjonijiet terapewtiċi bħal *CINV ittardjat*, *prevenzjoni ta' RINV*, *prevenzjoni ta' PONV* u *kura sintomatika ta' dardir u rimettar fosthom dardir u rimettar minħabba emigranja*, id-dejta hija indikattiva ta' effikaċja f'doži baxxi (10mg, tliet darbiet kuljum) li jimminimizza r-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji newroloġiċi. Għalhekk, għal dawn l-indikazzjonijiet il-Kumitat ikkunsidra l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju bħala pożittiv.

Għall-indikazzjoni *CINV akut*, filwaqt li hemm xi dejta indikattiva tal-effikaċja, jeħtieġ l-użu ta' doži għoljin ta' metoclopramide ġol-vini li jgħorri riskji ogħla mhux biss ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi iżda wkoll kardjovaskulari (inkluż arrest kardijaku). Għal din ir-raġuni, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' metoclopramide f'din l-indikazzjoni huwa negattiv u rakkomanda li titħassar.

Meta wieħed iqis il-pożoloġija l-ġdida rakkomandata, il-formulazzjonijiet parenterali b'koncentrazzjoni ogħla minn 5mg/ml attwalment approvati fl-Unjoni Ewropea (prinċipalment għall-ġestjoni ta' CINV akut) mhumiex se jkunux adattati għall-għoti tad-doża ta' 10mg, u għalhekk huma meqjusa li għandhom bilanċ negattiv tal-benefiċċju-riskju u għandhom jiġu revokati.

Għall-indikazzjonijiet *disturbi ta' motilità gastrointestinali fosthom gastroparesi* u *mard tar-rifluss gastroesofagali u dispepsja*, il-Kumitat innota li essenzjalment dawn huma kundizzjonijiet kroniċi li spiss jeħtieġu użu fit-tul. Ma hemm l-ebda dejta sottomessa biex tappoġġa l-effikaċja ta' metoclopramide fit-tul ta' kura meħtieġa, iżda hemm evidenza li r-riskji msemmija hawn fuq jiżdiedu b'kura fit-tul. Għalhekk il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' metoclopramide f'dawn l-indikazzjonijiet huwa negattiv.

Għall-indikazzjoni *agġuvant ma' proċeduri kirurġiċi u radjoloġiċi*, težisti dejta limitata ħafna dwar l-effikaċja, u d-dejta eżistenti mhijiex konsistenti. L-istudji vvalutati jidher li jindikaw li metoclopramide jnaqqas il-ħin ta' tranżitu gastriku, iżda dan ma wassalx għal eżitu klinikament sinifikanti (żmien li ttieħed sabiex l-eżami jitlesta). Fin-nuqqas ta' benefiċċju stabbilit, u b'kunsiderazzjoni tal-profil tas-sigurtà ta' metoclopramide, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' metoclopramide f'din l-indikazzjoni huwa negattiv.

### Tfal

Teżisti informazzjoni limitata ħafna b'appoġġ tal-effikaċja ta' metoclopramide fil-popolazzjoni pedjatrika, fil-maġġoranza tal-indikazzjonijiet. L-eċċezzjoni hija l-*kura ta' dardir u rimettar stabbiliti wara operazzjoni*, li diġà kienet ġiet rakkomandata biex tinżamm fi proċedura preċedenti tal-qsim tax-xoġhol skont l-Artikolu 45 tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006. Filwaqt li approva l-konkluzjonijiet tal-valutazzjoni preċedenti, is-CHMP ħa wkoll nota tal-fatt li, b'mod partikolari għall-kura ta' CINV ittardjat li jista' jkun kundizzjoni pjuttost debilitanti, il-kura alternattiva li hemm disponibbli għall-popolazzjoni pedjatrika hija limitata. Metoclopramide ilu li ġie inkluż fil-*British National Formulary* għal tfal (BNFc), li

kien invalidat ma' evidenza emergenti, linji gwida dwar l-aħjar prattika u parir minn netwerk ta' esperti kliniċi. Għalhekk il-Kumitat ikkunsidra li, abbażi tal-esperjenza ta' użu fit-tul u l-ħtieġa klinika għal għażliet ta' kura fil-popolazzjoni pedjatrika, il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' metoclopramide għall-prevenzjoni ta' CINV ittardjat fil-popolazzjoni pedjatrika jista' jittqies pożittiv. Għal din l-indikazzjoni u popolazzjoni, huwa meqjus partikolarment importanti li jkun hemm formulazzjonijiet orali disponibbli.

Madankollu d-dejta dwar is-sigurtà tidher li tindika li metaemoglobinaemia sseħħ kważi esklussivament fit-tfal, u li t-tfal huma wkoll f'riskju ogħla ta' reazzjonijiet avversi serji newroloġiċi. Għalhekk l-użu ta' metoclopramide għandu jiġi riżervati għal sitwazzjonijiet fejn kura alternattiva ma kienix effettiva jew ma tistax tingħata. Għalhekk, kemm għall-kura ta' dardir u rimettar stabbiliti wara operazzjoni u l-prevenzjoni ta' CINV ittardjat fit-tfal, l-użu ta' metoclopramide għandu jiġi riżervat bħala l-għażla tat-tieni linja.

#### *Formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq*

Il-maġġoranza tal-każijiet ta' doži eċċessivi aċċidentali seħħew fit-tfal u jinvolvu l-użu ta' formulazzjonijiet likwidi b'konċentrazzjoni għolja li jingħataw mill-ħalq. Dan jista' jkun minħabba kwistjoni tal-preċiżjoni u r-riproduċibbiltà tad-doża, informazzjoni mhux ċara dwar id-dożaġġ u possibbilment diffikultajiet fil-kejl u l-għoti tad-doża korretta, b'mod partikolari f'formulazzjonijiet b'konċentrazzjoni għolja u apparat invalidat ħażin. Għalhekk il-Kumitat ikkunsidra li r-restrizzjoni tal-konċentrazzjoni massima ta' formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq għal 1 mg/ml, li jiġi żgurat li fl-informazzjoni dwar il-prodott jingħataw istruzzjonijiet ċari dwar il-pożoloġija għal pazjenti pedjatriċi u li dawn il-formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq jiġu fornuti b'apparat adegwat għall-kejl bħal siringa gradwata għall-użu orali huma miżuri importanti għall-minimizzazzjoni tar-riskji.

#### *Suppożitorji*

Il-Kumitat innota li attwalment f'xi Stati Membri hemm approvata formulazzjoni ta' suppożitorji f'doża ta' 20mg. Kif deskritt qabel, ma hemm l-ebda evidenza li doži ogħla minn 10mg iwasslu għal effikaċja ogħla. Madankollu, ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji newroloġiċi jiżdied. Meta wiehed iqis ir-rakkomandazzjoni biex il-pożoloġija tiġi definita bħala 10mg tliet darbiet kuljum u l-fatt li din il-forma farmaċewtika ma tippermettix l-aġġustament tad-doża, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju tas-suppożitorji f'doża ta' 20mg huwa negattiv.

Is-CHMP approva komunikazzjoni jiġifieri Għażiż Professjonista tal-Kura tas-Saħħa (DHPC), biex ikun hemm komunikazzjoni rapida tal-eżitu tar-reviżjoni attwali.

Wara l-adozzjoni tal-opinjoni tas-CHMP f'Lulju 2013, kienet riċevuta talba għal eżami mill-ġdid minn MAH ikkonċernat mill-proċedura.

#### **Proċedura ta' eżami mill-ġdid**

Il-MAH ma qabilx mar-rakkomandazzjoni tas-CHMP għal revoka ta' formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq b'konċentrazzjoni ogħla minn 1 mg/ml. Il-MAH ikkunsidra li l-formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq b'konċentrazzjoni ogħla minn 1 mg/ml jkomplu jkun utli għal pazjent adulti, f'termini ta' dożaġġ (anqas għadd ta' qtar huma meħtieġa biex tintlaħaq id-doża maħsuba b'soluzzjoni b'konċentrazzjoni ogħla) u f'termini ta' faċilità ta' għoti meta mqabbla ma' pilloli. Ukoll, il-bidu ta' azzjoni jista' jkun aktar mgħaġġel bis-soluzzjoni meta mqabbla ma' dik tal-pilloli, peress li l-ewwel il-pilloli jridu jiġu xolti fil-passaġġ gastro-intestinali. Filwaqt li kkunsidra li l-konċentrazzjoni ta' 4 mg/ml hija adegwata għall-adulti, il-MAH irrikonoxxa li hija għolja wisq għat-tfal u għalhekk ippropona l-miżuri biex jiġi evitat ir-riskju ta' doża eċċessiva fit-tfal, inkluż kontraindikazzjoni f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Il-MAH ma ppreżenta l-ebda dejta b'appoġġ għad-dikjarazzjonijiet ta' hawn fuq.



Fl-opinjoni tiegħu ta' Lulju 2013, is-CHMP irrakkomanda li għall-indikazzjonijiet kollha fl-adulti, id-doża unika hija ta' 10 mg, sa tliet darbiet kuljum. Din il-pożoloġija tapplika għall-formulazzjonijiet orali kollha u ma tiddependix fuq il-piż tal-ġisem.

Fir-rigward tal-aġġustament fid-doża għal indeboliment renali u epatiku, filwaqt li huwa minnu li formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq joffru vantaġġ fuq forom farmaċewtiċi solidi, koncentrazzjonijiet ogħla (bħal 4 mg/ml) m'għandhomx vantaġġ addizzjonali fuq il-1 mg/ml proposta. Kemm it-tnaqqis rakkomandat ta' 50% u ta' 75% fid-doża, rispettivament, f'indeboliment epatiku u renali faċilment jintlaħqu bil-formulazzjonijiet likwidi ta' 1 mg/ml.

Fl-opinjoni tiegħu ta' Lulju 2013, is-CHMP irrakkomanda wkoll li formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq jiġu fornuti b'apparat adegwat għall-kejl bħal siringa gradwata għall-użu orali. Jekk l-apparat adegwat għall-kejl jintuża kif rakkomandat, ma jkunx hemm il-ħtieġa li l-qtar jingħadd. L-użu ta' apparat bħal siringa gradwata għall-użu orali jista' jkun aktar konvenjenti minn l-għadd tal-qtar u jiżgura dożaġġ preċiż u riproducibbli fi kwalunkwe sitwazzjoni, inkluż meta d-doži jitnaqqsu minħabba indeboliment renali jew epatiku.

Fir-raġunijiet tiegħu għal eżami mill-ġdid, il-MAH argumenta wkoll li fil-każ ta' dardir il-qtar huma aktar faċli jinbelgħu minn pilloli. Ma hemm l-ebda dejta klinika disponibbli biex tippermetti diskussjoni dwar dan il-punt. Is-CHMP ikkunsidra li formulazzjonijiet b'koncentrazzjoni ta' 1mg/ml huma adattati għall-dawk il-pazjenti li jistgħu jippreferu formulazzjoni likwida orali għal forma farmaċewtika solida.

Teżisti dejta limitata dwar il-bidu ta' azzjoni ta' formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq meta mqabbla ma' pilloli. Studju ta' bijoekwivalenza orali ta' pilloli ta' metoclopramide mqabbla ma' likwidu wera li  $s-C_{max}$  u  $t-T_{max}$  mhumiex differenti ħafna għaż-żewġ formulazzjonijiet orali. Għalhekk, il-Kumitat ikkunsidra li l-evidenza disponibbli ma tappoġġja is-suppożizzjoni li formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq jibdeu jaħdmu aktar malajr mill-pilloli.

Il-MAH ikkunsidra fir-raġunijiet tiegħu li għal soluzzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq koncentrazzjoni ta' 4 mg/ml hija għolja wisq għat-tfal u li hemm riskju ta' doża eċċessiva f'din il-popolazzjoni. Sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' doża eċċessiva fit-tfal, il-MAH ippropona li tiżdied id-dikjarazzjoni 'għall-adulti' fit-tikketta tal-formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq b'koncentrazzjoni ta' > 1 mg/ml, u kontraindikazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika. Il-Kumitat innota din il-proposta mill-MAH, iżda ħa wkoll nota tal-fatt li, anki jekk mhux speċifikament approvati għall-użu pedjatriku, formulazzjonijiet likwidi b'koncentrazzjoni għolja li jingħataw mill-ħalq huma assoċjati ma' riskji f'din il-popolazzjoni. Dejta wara t-tqegħid fis-suq tissuġġerixxi użu ħażin aċċidentali ta' dawn il-formulazzjonijiet (qtar orali, soluzzjoni orali, xi ropp), approvati taħt firxa ta' koncentrazzjonijiet u b'firxa ta' apparat għall-għoti li potenzjalment iwasslu għall-għoti aċċidentali ta' doži ogħla milli maħsuba. F'dan ix-xenarju fejn l-użu ħażin aċċidentali diġà qiegħed iseħħ, iż-żieda ta' kontraindikazzjoni fl-informazzjoni dwar il-prodott flimkien ma' dikjarazzjoni fit-tikkettar mhijiex probabbli li tkun biżżejjed biex tbiddel id-drawwiet tal-għoti.

Bħala konklużjoni, il-Kumitat ikkunsidra li formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq b'koncentrazzjoni ta' 1 mg/ml huma adattati għas-sitwazzjonijiet kollha msemmija, u li d-disponibbiltà ta' koncentrazzjonijiet ogħla ġgorr riskju ta' doża eċċessiva fil-popolazzjoni pedjatrika li mhux probabbli jiġi riżolt bit-tibdil propost lill-informazzjoni dwar il-prodott.

### **Bilanċ tal-benefiċċju–riskju**

Il-Kumitat, bħala konsegwenza, ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom metoclopramide jibqa' pożittiv, b'kont meħud tat-tibdil lill-informazzjoni dwar il-prodott u l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju rakkomandati.

## Raġunijiet għar-revoka / varjazzjoni lit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

### Billi

- II-Kumitat ikkunsidra l-proċedura taħt l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom metoclopramide.
- II-Kumitat ikkunsidra t-totalità tad-dejta sottomessa b'appoġġ għall-effikaċja u s-sigurtà ta' metoclopramide.
- II-Kumitat ikkunsidra li metoclopramide huwa assoċjat ma' riskju ta' avvenimenti avversi serji, inkluż avvenimenti avversi newroloġiċi bħal sintomi ekstrapiramidali u diskinesija tardiva irriversibbli. Ir-riskji jiżdienu bl-użu ta' dozi għoljin jew matul kura fit-tul, u b'mod partikolari għal sintomi ekstrapiramidali r-riskju huwa oghla fit-tfal milli fl-adulti.
- II-Kumitat ikkunsidra li r-riskju ta' avvenimenti avversi serji newroloġiċi jista' jiġi minimizzat bl-użu ta' dozi aktar baxxi ta' metoclopramide u t-tul tal-kura jiġi limitat. II-Kumitat ikkunsidra wkoll li r-riskju ta' doża eċċessiva aċċidentali u avvenimenti avversi assoċjati fit-tfal jista' jitnaqqas billi tiġi limitata l-konċentrazzjoni massima ta' formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq.
- II-Kumitat innota li d-dejta disponibbli ma tappoġġjax l-effikaċja klinikament sinifikanti għall-indikazzjonijiet li jeħtieġu użu fit-tul ('disturbi ta' motilità gastrointestinali fosthom gastroparesi', 'mard tar-rifluss gastroesofagali u dispepsja') u għall-indikazzjoni 'aġġuvant għal proċeduri kirurġiċi u radjoloġiċi.
- II-Kumitat innota wkoll li d-dejta b'appoġġ tal-indikazzjoni terapewtika 'prevenzjoni ta' dardir u rimettar akuti minħabba l-kimoterapija' hija indikattiva ta' effikaċja iżda teħtieġ l-użu ta' dozi għoljin.
- Fid-dawl tad-dejta disponibbli l-Kumitat ikkonkluda, soġġett għall-emendi lill-informazzjoni dwar il-prodott u l-implimentazzjoni tal-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji, li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti li fihom metoclopramide:
  - Huwa favorevoli fl-adulti għall-'prevenzjoni ta' dardir u rimettar ittardjat minħabba kimoterapija' (rotot orali u rettali)
  - Huwa favorevoli fl-adulti għall-'prevenzjoni ta' dardir u rimettar minħabba radjuterapija' (rotot parenterali, orali u rettali)
  - Huwa favorevoli fl-adulti għall-'prevenzjoni ta' dardir u rimettar wara operazzjoni' (rotta parenterali biss)
  - Huwa favorevoli fl-adulti għall-'kura sintomatika ta' dardir u rimettar, inkluż dardir u rimettar akuti minħabba emigranja' (rotta parenterali) u l-'kura sintomatika ta' dardir u rimettar, inkluż dardir u rimettar akuti minħabba emigranja. Metoclopramide jista' jintuża f'kombinazzjoni ma' analġesiċi orali biex itejjeb l-assorbiment tal-analġesiċi f'emigranja akuta' (rotta orali)
  - Huwa favorevoli fit-tfal bejn sena u 18-il sena għall-'prevenzjoni ta' dardir u rimettar ittardjat minħabba kimoterapija, bħala għażla tat-tieni linja' (rotot parenterali u orali)
  - Huwa favorevoli fit-tfal bejn sena u 18-il sena għall-'kura ta' dardir u rimettar stabbiliti wara operazzjoni, bħala għażla tat-tieni linja' (rotta parenterali biss)
- Fid-dawl tad-dejta disponibbli l-Kumitat ikkonkluda wkoll li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti li fihom metoclopramide:
  - Mhuwiex favorevoli fit-tfal taħt is-sena għal kwalunkwe indikazzjoni.
  - Mhuwiex favorevoli għall-'prevenzjoni ta' dardir u rimettar akuti minħabba kimoterapija'
  - Mhuwiex favorevoli għal 'disturbi ta' motilità gastrointestinali fosthom gastroparesi

- Mhuwiex favorevoli għal 'mard tar-rifluss gastroesofagali u dispepsja'
- Mhuwiex favorevoli għal formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq b'konċentrazzjoni ogħla minn 1mg/ml
- Mhuwiex favorevoli għal formulazzjonijiet parenterali b'konċentrazzjoni ogħla minn 5mg/ml
- Mhuwiex favorevoli għal formulazzjonijiet rettali b'doża ta' 20mg

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP jirrakkomanda:

- Ir-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal:
  - formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq b'konċentrazzjoni ogħla minn 1mg/ml
  - formulazzjonijiet parenterali b'konċentrazzjoni ogħla minn 5mg/ml
  - formulazzjonijiet rettali b'doża ta' 20mg
- Il-varjazzjoni lit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom metoclopramide li għad fadal imsemmija fl-Anness I, li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbilit fl-anness III tal-opinjoni tas-CHMP. Il-formulazzjonijiet likwidi li jingħataw mill-ħalq għandhom jiġu fornuti b'apparat adegwat għall-kejl bħal siringa gradwata għall-użu orali.

Il-Kumitat, bħala konsegwenza, ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom metoclopramide jibqa' pożittiv, b'kunsiderazzjoni tat-tibdil lill-informazzjoni dwar il-prodott u l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji rakkomandati.