

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zrušenia/zmeny v povoleniach na uvedenie  
na trh**

## Vedecké závery

**Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich iba metoklopramid** (pozri prílohu I)

### Základné informácie

Metoklopramid je substituovaný benzamid, ktorý sa používa pre prokinetické a antiemetické vlastnosti. Táto látka má parasymptomimetický účinok a je tiež antagonistom dopamínového receptora (D2) s priamym účinkom na chemoreceptorovú spúšťačiu zónu. Má tiež vlastnosti antagonistu sérotonínových receptorov (5-HT<sub>3</sub>).

Metoklopramid je v Európskej únii povolený od šesťdesiatych rokov 20. storočia a povolenia na uvedenie na trh majú v súčasnosti všetky členské štáty a tiež Nórsko a Island. Liek je dostupný v rôznych liekových formách (napr. ako tableta, tableta s predĺženým uvoľňovaním, perorálny roztok, čapíky, injekčný roztok). Schválené sú tiež kombinované lieky, ale tento postup sa zameriava na posudzovanie jednozložkových liekov.

Schválené indikácie pre príslušné lieky sa odlišujú, môžu byť však zoskupené takto:

- nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou alebo rádioterapiou (CINV alebo RINV),
- pooperačná nevoľnosť a vracanie (PONV),
- nevoľnosť a vracanie spojené s migrénou,
- nevoľnosť a vracanie iného pôvodu,
- poruchy gastrointestinálnej motility vrátane gastroparézy,
- choroba gastroezofágového refluxu (GORD) a dyspepsia,
- adjuvantná liečba pri chirurgických a rádiologických postupoch.

Každý liek je schválený pre jednu alebo viac týchto indikácií a v niektorých prípadoch sa indikácia obmedzuje na dospelých a/alebo detí. Medzi formami a indikáciami nie je zjavná korelácia.

Metoklopramid prekračuje krvnomožgovú bariéru a súvisí s extrapyramídovými poruchami a ďalšími závažnými neurologickými nežiaducimi udalosťami, ktoré sú osobitným problémom v prípade detí.

Okrem neurologického rizika existuje tiež riziko výskytu kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí vrátane zriedkavých, ale potenciálne závažných reakcií, ako je bradykardia, atrioventrikulárny blok, zástava srdca, ktoré boli hlásené najmä pri použití foriem na intravenózne použitie.

V roku 2010 bol ukončený spoločný pediatrický postup podľa článku 45 nariadenia (ES) č. 1901/2006<sup>1</sup> na posúdenie informácií z pediatrických štúdií skúmajúcich metoklopramid a bolo vydané odporúčanie, aby členské štáty uviedli v informáciách o výrobku tieto zmeny:

- kontraindikácia v prípade novorodencov,
- na použitie u pediatrických pacientov starších ako jeden rok sú naďalej schválené len intravenózne formy iba pre indikáciu 'liečba pooperačnej nevoľnosti a vracania',
- uvedenie konkrétnych upozornení a opatrení, ktoré sa týkajú najmä extrapyramídových nežiaducich udalostí.

---

<sup>1</sup> *Rapporteur's public paediatric assessment report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No. 1901/2006, as amended, on Primperan (and others) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001), (2010). Retrieved from [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Paediatric\\_Regulation/Assessment\\_Reports/Article\\_45\\_work-sharing/Metoclopramid\\_Art.45\\_PdAR\\_Update.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf)*

Po dokončení postupu podľa článku 45 nariadenia (ES) č. 1901/2006 Výbor pre udeľovanie povolení na uvedenie liekov na trh príslušného orgánu vo Francúzsku posúdil na vnútroštátnej úrovni pomer prínosu a rizika pre metoklopramid u detí a v októbri 2011 sa rozhodol rozšíriť kontraindikáciu pre všetky formy na všetky deti mladšie ako 18 rokov. Toto rozhodnutie bolo založené na nedostatočných dôkazoch o účinnosti u detí v príslušných indikáciách a na problematike bezpečnosti v súvislosti s neurologickými príznakmi.

Na základe rizika neurologických a kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí, ako aj na základe obmedzených dôkazov o účinnosti pre všetky schválené indikácie príslušný orgán vo Francúzsku inicioval postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadal výbor CHMP, aby preskúmal pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce metoklopramid vo všetkých skupinách pacientov, najmä u detí a starších osôb. Príslušný orgán vo Francúzsku považoval za mimoriadne dôležité, aby sa zabezpečila zhoda v terapeutických indikáciách a bezpečnostných informáciách vo všetkých členských štátoch.

### **Údaje o účinnosti**

Na podporu účinnosti metoklopramidu je k dispozícii veľmi málo vysoko kvalitných údajov pre väčšinu indikácií schválených v Európskej únii. Väčšia časť dostupných údajov je odvodených zo skúšaní určených na výskum novších liekov, ako sú antagonisti receptora 5-HT<sub>3</sub> a keďže tieto lieky sa neporovnávali s placebom, nemôže sa vždy vyvodiť jednoznačný záver o účinku metoklopramidu. Dávky, cesty podania a dĺžka liečby metoklopramidom použité v týchto štúdiách nie sú vždy zhodné a našla sa len jedna štúdia zaoberajúca sa špecificky určením dávky (v prípade PONV).

#### Nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou

Vzhľadom na absenciu údajov zo skúšaní kontrolovaných placebom sa nemôže posúdiť absolútna účinnosť metoklopramidu v týchto indikáciách. Na základe vyhodnotených údajov sa preto musí relatívna účinnosť posúdiť v porovnaní s antagonistami receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### *Akútna nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou*

Na základe údajov z Jantunenovej meta-analýzy a posudzovaných randomizovaných klinických štúdií, metoklopramid podávaný intravenózne alebo perorálne pri prevencii akútnej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou pri použití vysoko alebo stredne emetogénnej chemoterapie má zhodne nižšiu účinnosť ako antagonisti receptora 5-HT<sub>3</sub>.

Na základe predložených údajov sa zdá, že keď sa metoklopramid podáva s vysoko emetogénnou chemoterapiou, je účinný pri intravenóznom podaní v dávkovom rozsahu od 6 do 10 mg/kg/deň. Keď sa metoklopramid podáva so stredne emetogénnou chemoterapiou, zdá sa, že účinné sú dávky v rozsahu od 30 do 60 mg.

Je potrebné poznamenať, že prieskum, ktorý uskutočnili Jantunen a kol., opisuje nízke použité dávky metoklopramidu (20 – 80 mg) ako nedostatočné a vyvodzuje záver, že to nemusí byť vhodný porovnávací liek pre antagonistov receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### *Oneskorená nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou*

Údaje predložené v súvislosti s prevenciou oneskorenej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou pochádzajú prevažne od pacientov dostávajúcich stredne emetogénnu chemoterapiu s perorálnym metoklopramidom v dávkach 10 – 20 mg trikrát alebo štyrikrát denne. Tieto údaje sú konzistentnejšie a vyplýva z nich podobná účinnosť týchto dávok metoklopramidu podávaného perorálne ako v prípade antagonistov receptora 5-HT<sub>3</sub>.

### Nevolnosť a vracanie vyvolané rádioterapiou

Údaje o použití metoklopramidu pri prevencii nevoľnosti a vracania vyvolaných rádioterapiou sú obmedzené. Nie sú však známe žiadne špeciálne rozdiely v mechanizme nevoľnosti a vracania vyvolanými rádioterapiou v porovnaní s nevoľnosťou a vracaním vyvolanými chemoterapiou, a preto bolo možné extrapolovať údaje o nevoľnosti a vracaní vyvolaných chemoterapiou na údaje o nevoľnosti a vracaní vyvolanými rádioterapiou.

Aj keď je v niektorých prípadoch na prevenciu akútnej nevoľnosti a vracania vyvolaných rádioterapiou schválený režim vysokých dávok (2 – 10 mg/kg/deň), v štúdiách sa použilo dávkovanie 10 mg trikrát denne a účinnosť tohto dávkovania nie je spochybnená.

### Pooperačná nevoľnosť a vracanie

Z údajov predložených na podporu účinku metoklopramidu pri pooperačnej nevoľnosti a vracaní vyplýva, že metoklopramid má podobnú účinnosť ako iné účinné látky schválené v tejto indikácii. Takmer všetky údaje sa týkajú intravenózneho podávania metoklopramidu a vo väčšine posudzovaných štúdií sa použila dávka 10 mg.

### Nevolnosť a vracanie súvisiace s migrénou

Z predložených údajov vyplýva účinnosť metoklopramidu pri akútnej nevoľnosti a vracaní vyvolaných migrénou na základe jeho antiemetických vlastností. Okrem toho vzhľadom na prokinetické vlastnosti môže metoklopramid hrať úlohu aj pri perorálnom podaní v kombinácii s analgetikami. Zdá sa, že údaje o dávkovaní naznačujú, že jednotlivé dávky metoklopramidu vyššie ako 10 mg nevedú k vyššej účinnosti.

### Nevolnosť a vracanie iného pôvodu

Predložené údaje sú obmedzené a boli získané v rôznych podmienkach, v ktorých sa môže vyskytnúť nevoľnosť a vracanie. Aj keď je ťažké vyvodiť záver o absolútnej účinnosti metoklopramidu v týchto individuálnych podmienkach, z údajov celkovo vyplýva účinok na nevoľnosť a vracanie rôznej etiológie.

### Poruchy gastrointestinálnej motility

Prieskum, ktorý uskutočnili Lee a kol., poskytuje kompletný prehľad dôkazov o účinnosti pri diabetickej gastroparéze. Aj keď sa zistilo, že metoklopramid v porovnaní s placebom zlepšuje vyprázdňovanie žalúdka a zmierňuje príznaky pri diabetickej a idiopatickej gastroparéze v rámci krátkodobej liečby, z dlhodobého hľadiska sa nepozoroval zhodný prínos. Gastroparéza je často chronická porucha, pri ktorej je potrebná dlhodobá liečba a existujúce údaje preto nepodporujú použitie lieku v tejto indikácii.

### Choroba gastroezofágového refluxu a dyspepsia

Predložené údaje poskytujú málo dôkazov o účinnosti metoklopramidu pri liečbe choroby gastroezofágového refluxu alebo dyspepsie a existujúce údaje nie sú zhodné, pokiaľ ide o účinok.

Okrem toho, existujúce štúdie zahŕňali veľmi malý počet pacientov a boli zamerané na krátke trvanie liečby. Uvádza sa tiež, že pre túto indikáciu sú k dispozícii iné dobre zavedené lieky vrátane inhibítorov protónovej pumpy a antagonistov receptora H<sub>2</sub>, v prípade ktorých sa zjavne preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika pri akútnom aj dlhodobom používaní. Choroba gastroezofágového refluxu a dyspepsia môžu byť chronické ochorenia a existujúce údaje sa preto nemôžu považovať za dostatočné na podporu používania lieku v týchto indikáciách.

### Adjuvantná liečba pri chirurgických a rádiologických postupoch.

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje na podporu účinnosti metoklopramidu v tejto indikácii a existujúce údaje nie sú konzistentné. Na základe posudzovaných štúdií sa zdá, že metoklopramid

skrakuje čas prechodu lieku cez žalúdok, čo však neovplyvnilo čas potrebný na uskutočnenie vyšetrenia. Na základe takýchto obmedzených a nekonzistentných údajov nie je možné vyvodiť jednoznačný záver o účinnosti metoklopramidu v tejto indikácii.

#### Pediatrická populácia

Väčšina údajov o účinnosti, ktoré boli predložené v rámci prebiehajúceho postupu, sa už hodnotila počas predchádzajúceho spoločného pediatrického postupu podľa článku 45 nariadenia (ES) č. 1901/2006 a tieto nové údaje nepriniesli v porovnaní s predchádzajúcim hodnotením žiadne relevantné nové prvky.

K dispozícii sú dostatočné dôkazy o účinnosti metoklopramidu pri liečbe pooperačnej nevoľnosti a vracania v pediatrickej populácii. Tejto indikácii sa týka iba intravenózna forma v súlade s výsledkom postupu podľa článku 45 nariadenia (ES) č. 1901/2006.

Pokiaľ ide o oneskorenú nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou, výbor súhlasil s predchádzajúcim hodnotením, že údaje sú obmedzené a dokazujú, že účinnosť metoklopramidu je nižšia ako účinnosť antagonistov receptora 5-HT<sub>3</sub>. Výbor vzal tiež do úvahy odporúčania publikácie British National Formulary for children (BNFc), ktoré boli validované podľa objavujúcich sa dôkazov, usmernení pre najlepšiu prax a odporúčaní siete klinických expertov. V prípade pacientov s nízkym rizikom emézy je podľa odporúčania publikácie BNFc často účinná premedikácia metoklopramidom v trvaní až 24 hodín po chemoterapii. Pri tejto indikácii sa pred chemoterapiou zvyčajne iniciuje profylaxia podaním antagonistu receptora 5-HT<sub>3</sub> a potom sa podáva metoklopramid (zvyčajne perorálny) počas ďalších 24-48 hodín. Táto terapeutická alternatíva môže mať osobitný význam vzhľadom na súvislosť medzi dlhodobým používaním antagonistov receptora 5-HT<sub>3</sub> a nežiaducimi účinkami, ako je zápcha a bolesť hlavy, ktoré môžu byť závažné a zle znášané. Vzhľadom na obmedzené terapeutické alternatívy pre pediatrickú populáciu v týchto podmienkach môže byť prijateľné, že liečba oneskorenej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou sa ponecháva ako voľba druhej línie, aj keď nie sú k dispozícii presvedčivé údaje o účinnosti. Pre túto konkrétnu indikáciu v pediatrickej populácii môže byť vhodná parenterálna aj perorálna lieková forma.

#### Porucha funkcie obličiek a pečene

Preukázané zlyhávanie obličiek je definované ako  $ClCr \leq 15$  ml/min. a táto hranica má byť preto uvedená vo všetkých odporúčaniach týkajúcich sa dávkovania. Na základe predložených štúdií sa preukázalo, že v tejto skupine pacientov je klírens metoklopramidu výrazne oslabený. Preto je potrebné znížiť dávku o 75 %. Pre pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek ( $ClCr 15 - 60$  ml/min.) je však 50 % zníženie naďalej vhodné.

Z dostupných dôkazov na základe malých štúdií skúmajúcich podávanie jednej dávky vyplýva, že pacienti s cirhózou pečene majú podstatne nižší klírens metoklopramidu. Zdá sa, že nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje o podávaní viacerých dávok ani komparatívne údaje pre rôzne úrovne poruchy funkcie pečene. Vzhľadom na neprítomnosť takýchto údajov nemôže byť vydané žiadne konkrétne odporúčanie pre nižšie úrovne poruchy funkcie pečene. V prípade závažnej poruchy funkcie pečene je vhodné znížiť dávku o 50 % podľa existujúceho odporúčania.

#### **Bezpečnostné údaje**

Metoklopramid sa už dávno spája s rizikom závažných neurologických nežiaducich reakcií, ako sú akútne extrapyramídové príznaky a nezvratná tardívna dyskineza. Na základe vyhodnotených údajov sa zdá, že pri použití vysokých dávok je riziko akútnych dystónií zvýšené a toto riziko je vyššie u detí ako u dospelých. Zdá sa, že staršie osoby sú vystavené osobitnému riziku vzniku tardívnej dyskinezy po dlhodobej liečbe, ktorá môže byť v niektorých prípadoch nezvratná. Riziko vzniku všetkých

dystonických reakcií sa znižuje pomalým podávaním intravenózných dávok formou pomalého bolusu v trvaní najmenej 3 minúty.

U detí sa tiež zaznamenal významný počet hlásených prípadov predávkovania. Je potrebné poznamenať, že väčšina prípadov zahŕňa použitie perorálnych kvapalných foriem s vysokou koncentráciou, ktoré sú v súčasnosti schválené v rôznych formách (perorálne kvapky, perorálny roztok, sirup) s veľmi odlišnými koncentraciami a rôznymi pomôckami na podávanie lieku. To vyvoláva otázku presnosti a reprodukovateľnosti dávok, najmä v prípade foriem s vysokou koncentráciou, čím sa môže aspoň čiastočne vysvetliť dôvod hlásených prípadov náhodného predávkovania v pediatrickej populácii. Je možné, že perorálne kvapalné formy s vysokou koncentráciou sa používajú nevedome nesprávne, čo vedie k neúmyselnému podávaniu vyšších dávok, ako sú určené dávky. Ak sú však zavedené opatrenia na minimalizovanie rizika, ktoré umožňujú presné dávkovanie a riešia riziko predávkovania, perorálne kvapalné formy ostávajú naďalej dôležitou a vhodnou alternatívou pre pediatrickú populáciu.

Aj keď boli pri používaní metoklopramidu hlásené závažné kardiovaskulárne reakcie (najmä v súvislosti s intravenóznym podávaním), neboli identifikované žiadne nové významné signály. Výbor vzal do úvahy návrh jedného držiteľa povolenia na uvedenie na trh výslovne obmedziť intravenózne podávanie na zariadenia, v ktorých sú k dispozícii resuscitačné prístroje, pričom však poznamenal, že väčšina zariadení, v ktorých sa podávajú intravenózne lieky, už je vybavená takýmito prístrojmi.

Publikované epidemiologické štúdie skúmajúce bezpečnosť použitia metoklopramidu počas gravidity, ktoré sa uskutočnili v rôznych krajinách, zhodne preukázali, že medzi expozíciou počas gravidity a rizikom závažných kongenitálnych malformácií nie je žiadna súvislosť. Metoklopramid sa preto môže používať počas gravidity, ak je to klinicky odôvodnené. Bolo však identifikovaných niekoľko prípadov extrapyramídových reakcií u novorodencov vystavených metoklopramidu pred pôrodom. Preto sa nedá vylúčiť riziko pre novorodencov a metoklopramid sa nemá používať na konci gravidity.

Metoklopramid sa vylučuje do materského mlieka a hoci z dostupných údajov nevyplývajú žiadne výhrady, vplyv na dojčené deti sa nedá vylúčiť. Preto by bolo vhodné nepoužívať metoklopramid počas dojčenia.

Z dostupných dôkazov týkajúcich sa polymorfizmu enzýmu CYP2D6 a zo spoločných údajov o interakciách s inhibítormi enzýmu CYP2D6 vyplýva, že aj keď metabolizmus enzýmu CYP2D6 nie je hlavnou metabolickou dráhou metoklopramidu, inhibícia tejto dráhy zapríčinená polymorfizmom alebo farmakokinetickými interakciami s inými liekmi môže byť potenciálne klinicky významná. Hoci klinický význam tohto zistenia nie je jasný, pacienti musia byť monitorovaní v súvislosti s nežiaducimi reakciami.

### **Opatrenia na minimalizovanie rizika**

Po preskúmaní predložených údajov výbor CHMP dospel k názoru, že okrem zmien a doplnení v informáciách o výrobku, ktoré zahŕňajú použitie minimálnej účinnej dávky a obmedzenie dĺžky liečby, na bezpečné a účinné používanie lieku sú potrebné tieto činnosti na minimalizovanie rizika:

- obmedzenie maximálnej koncentrácie/dávkovania určitých foriem na zabezpečenie, aby pacienti neboli náhodne vystavení vyšším dávkam ako je odporúčaná dávka lieku,
- perorálne kvapalné formy určené na použitie v prípade detí musia byť dodané spolu s vhodnou odmernou pomôckou (napr. perorálnou striekačkou so stupnicou) na zabezpečenie presného odmerania dávky a zabránenie náhodnému predávkovaniu.

### **Celkový záver**

Pokiaľ ide o účinnosť metoklopramidu v rôznych terapeutických indikáciách schválených v Európskej únii, k dispozícii sú obmedzené údaje. Z týchto údajov však celkovo vyplýva účinnosť lieku pri liečbe nevoľnosti a vracania rôzneho pôvodu. V prípade väčšiny indikácií existujú klinické údaje hodnotiace účinnosť pri dávkovaní 10 mg trikrát denne. Aj keď v niektorých prípadoch môžu byť v súčasnosti schválené vyššie dávky, z existujúcich údajov, s výnimkou akútnej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou, jasne nevyplýva, že vyššie dávky vedú k vyššej účinnosti. Z údajov vyplýva, že záťaž nežiaducich reakcií sa zvyšuje s dávkou. Na minimalizovanie rizika závažných neurologických nežiaducich reakcií, ako sú akútne extrapyramídové príznaky a nezvratná tardívna dyskinéza, dávka sa musí obmedziť na minimálnu účinnú dávku, ktorá je pre dospelých 10 mg trikrát denne.

#### *Dospelí*

Pokiaľ ide o terapeutické indikácie, ako je *oneskorená nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou, prevencia nevoľnosti a vracania vyvolaných rádioterapiou, prevencia pooperačnej nevoľnosti a vracania a symptomatická liečba nevoľnosti a vracania vrátane nevoľnosti a vracania vyvolaných migrénou*, z údajov vyplýva účinnosť pri nízkych dávkach (10 mg trikrát denne), čím sa minimalizuje riziko závažných neurologických nežiaducich reakcií. Pomer prínosu a rizika pre tieto indikácie preto výbor považoval za pozitívny.

Pokiaľ ide o indikáciu *akútna nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou*, aj keď niektoré údaje naznačujú účinnosť, táto indikácia vyžaduje intravenózne použitie vysokých dávok metoklopramidu, čo je spojené s vyšším rizikom nielen neurologických, ale aj kardiovaskulárnych nežiaducich reakcií (vrátane zástavy srdca). Výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika pre metoklopramid v tejto indikácii je negatívny a odporučil vypustiť túto indikáciu.

Pokiaľ ide o nové odporúčané dávkovanie, parenterálne formy s koncentráciou vyššou ako 5 mg/ml, ktoré sú v súčasnosti povolené v Európskej únii (najmä na liečbu akútnej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou), nebudú vhodné na podávanie dávky 10 mg a výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika je v tomto prípade negatívny, a preto odporúča ich zrušenie.

Pokiaľ ide o indikácie *poruchy gastrointestinálnej motility vrátane gastroparézy a choroba gastroezofágového refluxu a dyspepsia*, výbor poznamenal, že sú to v podstate chronické stavy, v prípade ktorých je často potrebné dlhodobé používanie lieku. Neboli predložené žiadne údaje na podporu účinnosti metoklopramidu pri požadovanej dĺžke liečby, sú však k dispozícii dôkazy, že uvedené riziká sa zvyšujú s predĺženou liečbou. Výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika pre metoklopramid v týchto indikáciách je negatívny.

Pokiaľ ide o indikáciu *adjuvantná liečba pri chirurgických a rádiologických postupoch*, k dispozícii sú veľmi obmedzené údaje o účinnosti a existujúce údaje nie sú konzistentné. Zdá sa, že posudzované štúdie naznačujú, že metoklopramid skraca čas prechodu lieku cez žalúdok, čo sa však nepremiata do klinicky významného výsledku (času potrebného na uskutočnenie vyšetrenia). Vzhľadom na to, že nie je stanovený prínos lieku a vzhľadom na bezpečnostný profil metoklopramidu výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika pre metoklopramid v tejto indikácii je negatívny.

#### *Deti*

Na podporu účinnosti metoklopramidu v pediatrickej populácii sú k dispozícii veľmi obmedzené informácie pre väčšinu indikácií. Výnimkou je *liečba stanovenej pooperačnej nevoľnosti a vracania*, ktorá sa má zachovať na základe odporúčania vydaného v rámci predchádzajúceho spoločného postupu podľa článku 45 nariadenia (ES) č. 1901/2006. Aj keď výbor CHMP schválil závery predchádzajúceho hodnotenia, vzal tiež na vedomie, že najmä v prípade liečby oneskorenej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou, čo môže byť dosť vysilujúci stav, pre pediatrickú populáciu je k dispozícii len obmedzená alternatívna liečba. Metoklopramid sa už dávno uvádza v publikácii British National Formulary for children (BNFc) a bol validovaný podľa objavujúcich sa dôkazov, usmernení pre najlepšiu

prax a odporúčaní siete klinických expertov. Výbor preto usúdil, že na základe dlhodobých skúseností s používaním a klinickou potrebou liečebných možností v pediatickej populácii sa môže pomer prínosu a rizika pre metoklopramid na *prevenciu oneskorenej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou* v pediatickej populácii považovať za pozitívny. Považuje sa za mimoriadne dôležité, že pre túto indikáciu a skupinu pacientov sú k dispozícii perorálne formy.

Zdá sa však, že z bezpečnostných údajov vyplýva, že methemoglobinémiá sa vyskytuje takmer výlučne u detí a že deti majú tiež vyššie riziko závažných neurologických nežiaducich reakcií. Metoklopramid sa má preto používať iba v situáciách, keď iná alternatívna liečba nie je účinná alebo keď sa nemôže podávať. Teda pri *liečbe stanovenej pooperačnej nevoľnosti a vracania* a pri *prevencii oneskorenej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou* u detí sa má metoklopramid používať len ako voľba druhej línie.

#### *Perorálne kvapalné formy*

Väčšina prípadov náhodného predávkovania sa vyskytla u detí a zahŕňala použitie perorálnych kvapalných foriem s vysokou koncentráciou, čo môže byť spojené s otázkou presnosti a reprodukovateľnosti dávok, nejasnými informáciami o dávkovaní a možnými problémami pri odmeraní a podaní správnej dávky, najmä v prípade foriem s vysokou koncentráciou a neoverenými pomôckami na podávanie lieku. Výbor preto usúdil, že dôležitým opatrením na minimalizovanie rizika je obmedzenie maximálnej koncentrácie perorálnych kvapalných foriem na 1 mg/ml a zabezpečenie, aby v informáciách o výrobku boli uvedené jasné pokyny o dávkovaní pre pediatických pacientov a aby sa tieto perorálne kvapalné formy dodávali spolu s vhodnou odmernou pomôckou, ako je perorálna striekačka so stupnicou.

#### *Čapíky*

Výbor poznamenal, že v niektorých členských štátoch je v súčasnosti povolená čapíková forma s dávkou 20 mg. Ako už bolo uvedené, nie je k dispozícii žiadny dôkaz, že dávky vyššie ako 10 mg vedú k vyššej účinnosti. Riziko závažných neurologických nežiaducich reakcií je však zvýšené. Vzhľadom na odporúčanie týkajúce sa dávkovania, ktoré je definované ako 10 mg trikrát denne, a vzhľadom na to, že táto lieková forma neumožňuje úpravu dávky, výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika pre čapíky s dávkou 20 mg je negatívny.

Výbor CHMP schválil priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC) vo forme listu na rýchle informovanie o výsledku tohto prieskumu.

Po prijatí stanoviska výboru CHMP v júli 2013 bola od jedného držiteľa povolenia na uvedenie na trh zapojeného do postupu prijatá žiadosť o opätovné preskúmanie.

#### **Postup opätovného preskúmania**

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nesúhlasil s odporúčaním výboru CHMP zrušiť perorálne kvapalné formy s koncentráciou vyššou ako 1 mg/ml. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh usúdil, že perorálne kvapalné formy s koncentráciou vyššou ako 1 mg/ml budú naďalej prospešné pre dospelých pacientov, pokiaľ ide o dávkovanie (na dosiahnutie určenej dávky pri použití vyššej koncentrácie roztoku je potrebný menší počet kvapiek) a jednoduchosť podávania v porovnaní s tabletami. Okrem toho, nástup účinku môže byť rýchlejší pri použití roztoku v porovnaní s tabletami, keďže tablety sa najprv musia rozpustiť v gastrointestinálnom trakte. Aj keď držiteľ povolenia na uvedenie na trh považuje koncentráciu 4 mg/ml za vhodnú pre dospelých, uznal, že táto koncentrácia je príliš vysoká pre deti, a preto navrhol opatrenia na zabránenie rizika predávkovania u detí vrátane kontraindikácie v tejto skupine pacientov.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nepredložil žiadne údaje na podporu uvedených tvrdení.



Výbor CHMP vo svojom stanovisku z júla 2013 odporučil pre všetky indikácie u dospelých jednotnú dávku 10 mg až trikrát denne. Toto dávkovanie sa vzťahuje na všetky perorálne formy a nezávisí od telesnej hmotnosti.

Pokiaľ ide o úpravu dávky pri poruche funkcie obličiek a pečene, aj keď perorálne kvapalné formy ponúkajú výhodu v porovnaní s pevnými liekovými formami, vyššie koncentrácie (napríklad 4 mg/ml) neposkytujú ďalšiu výhodu v porovnaní s navrhnutou koncentráciou 1 mg/ml. Odporúčané zníženie dávky o 50 %, respektíve 75 % pri poruche funkcie pečene a obličiek sa ľahko dosiahne pri použití kvapalných foriem s koncentráciou 1 mg/ml.

Výbor CHMP vo svojom stanovisku z júla 2013 tiež odporučil, aby sa perorálne kvapalné formy dodávali spolu s vhodnou odmernou pomôckou, ako je perorálna striekačka so stupnicou. Ak sa podľa odporúčania použije vhodná odmerná pomôcka, nebude potrebné počítať kvapky. Napríklad používanie perorálnej striekačky so stupnicou môže byť ešte pohodlnejšie ako počítanie kvapiek a zabezpečí presné a reprodukovateľné dávkovanie v každej situácii vrátane situácie, keď sú dávky znížené pre poruchu funkcie obličiek alebo pečene.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vo svojom odôvodnení opätovného preskúmania tiež argumentoval, že v prípade nevoľnosti sa kvapky ľahšie prehltnú ako tablety. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, na základe ktorých by sa mohlo o tom diskutovať. Výbor CHMP usúdil, že formy s koncentráciou 1mg/ml sú vhodné pre pacientov, ktorí možno uprednostnia perorálnu kvapalnú formu pred pevnou liekovou formou.

Pokiaľ ide o nástup účinku perorálnych kvapalných foriem v porovnaní s tabletami, k dispozícii sú obmedzené údaje. Štúdia biologickej rovnocennosti perorálnych tabliet metoklopramidu v porovnaní s kvapalnou formou preukázala, že hodnoty  $C_{max}$  a  $T_{max}$  sa významne neodlišujú v prípade týchto dvoch perorálnych foriem. Výbor preto usúdil, že dostupné dôkazy nepodporujú predpoklad, že perorálne kvapalné formy majú rýchlejší nástup účinku ako tablety.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vo svojom odôvodnení vzal na vedomie, že koncentrácia 4 mg/ml v perorálnych kvapalných roztokoch je príliš vysoká pre deti a že v tejto skupine pacientov existuje riziko predávkovania. Na minimalizovanie rizika predávkovania u detí držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol pridať v označení obalu perorálnych kvapalných foriem s koncentráciou > 1 mg/ml výrok „pre dospelých“ a kontraindikáciu v pediatrickej populácii. Výbor vzal na vedomie tento návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, ale vzal tiež na vedomie skutočnosť, že perorálne kvapalné formy s vysokou koncentráciou sú spojené s rizikami v tejto skupine pacientov, aj keď nie sú schválené konkrétne na pediatrické použitie. Z údajov po uvedení na trh vyplýva, že neúmyselné nesprávne použitie týchto foriem (perorálnych kvapiek, perorálneho roztoku, sirupu), ktoré sú schválené v rôznych koncentráciách a podávajú sa pomocou rôznych pomôcok, môže viesť k nevedomému podaniu vyšších dávok ako sú určené dávky. Pri tomto scenári, keď už došlo k neúmyselnému nesprávne použitiu lieku, uvedenie kontraindikácie v informáciách o výrobku spolu so zmienkou na označení obalu pravdepodobne nebudú dostatočné na zmenu zvykov spojených s podávaním lieku.

Výbor preto usúdil, že perorálne kvapalné formy s koncentráciou 1 mg/ml sú vhodné pre všetky uvedené situácie a že dostupnosť vyšších koncentrácií je spojená s rizikom predávkovania v pediatrickej populácii, ktoré pravdepodobne nevyriešia navrhnuté zmeny v informáciách o výrobku.

### **Pomer prínosu a rizika**

Výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce metoklopramid je naďalej pozitívny pod podmienkou uskutočnenia zmien v informáciách o výrobku a odporúčaných opatrení na minimalizovanie rizika.



## Odôvodnenie zrušenia/zmeny v povolení na uvedenie na trh

Keďže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce metoklopramid,
- výbor vzal do úvahy všetky údaje predložené na podporu účinnosti a bezpečnosti metoklopramidu,
- výbor usúdil, že metoklopramid súvisí s rizikom závažných nežiaducich udalostí vrátane neurologických nežiaducich udalostí, ako sú extrapyramídové príznaky a nezvratná tardívna dyskíneza. Tieto riziká sú vyššie pri použití vysokých dávok alebo počas dlhodobej liečby a najmä v prípade extrapyramídových príznakov je riziko vyššie u detí ako u dospelých,
- výbor usúdil, že riziko závažných neurologických nežiaducich udalostí sa môže minimalizovať použitím nižších dávok metoklopramidu a obmedzením dĺžky liečby. Výbor tiež usúdil, že riziko náhodného predávkovania a súvisiacich nežiaducich udalostí u detí sa môže znížiť obmedzením maximálnej koncentrácie perorálnych kvapalných foriem,
- výbor poznamenal, že dostupné údaje nepodporujú klinicky významnú účinnosť pre indikácie, ktoré vyžadujú dlhodobé používanie (,poruchy gastrointestinálnej motility vrátane gastroparézy`, choroba gastroezofágového refluxu a dyspepsia`) a pre indikáciu ,adjuvantná liečba pri chirurgických a rádiologických postupoch`,
- výbor tiež poznamenal, že údaje podporujúce terapeutickú indikáciu ,prevencia akútnej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou` naznačujú účinnosť, ale táto indikácia vyžaduje použitie vysokých dávok,
- vzhľadom na dostupné údaje výbor dospel k záveru, že pod podmienkou uskutočnenia zmien v informáciách o výrobku a opatrení na minimalizovanie rizika, pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce metoklopramid:
  - je priaznivý u dospelých v indikácii ,prevencia oneskorenej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou` (perorálna a rektálna cesta podania),
  - je priaznivý u dospelých v indikácii ,prevencia nevoľnosti a vracania vyvolaných rádioterapiou` (parenterálna, perorálna a rektálna cesta podania),
  - je priaznivý u dospelých v indikácii ,prevencia pooperačnej nevoľnosti a vracania` (iba parenterálna cesta podania),
  - je priaznivý u dospelých v indikácii ,symptomatická liečba nevoľnosti a vracania vrátane akútnej nevoľnosti a vracania vyvolaných migrénou` (parenterálna cesta podania) a ,symptomatická liečba nevoľnosti a vracania vrátane akútnej nevoľnosti a vracania vyvolaných migrénou. Metoklopramid sa môže používať v kombinácii s perorálnymi analgetikami na zlepšenie absorpcie analgetík pri akútnej migréne` (perorálna cesta podania),
  - je priaznivý u detí vo veku od 1 do 18 rokov v indikácii ,prevencia oneskorenej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou ako voľba druhej línie` (parenterálna a perorálna cesta podania),
  - je priaznivý u detí vo veku od 1 do 18 rokov v indikácii ,liečba potvrdenej pooperačnej nevoľnosti a vracania ako voľba druhej línie` (iba parenterálna cesta podania).
- Vzhľadom na dostupné údaje výbor dospel tiež k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce metoklopramid:
  - nie je priaznivý u detí mladších ako 1 rok pre žiadnu indikáciu,
  - nie je priaznivý v indikácii ,prevencia akútnej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou`,
  - nie je priaznivý v indikácii ,poruchy gastrointestinálnej motility vrátane gastroparézy`,

- o nie je priaznivý v indikácii ,choroba gastroezofágového refluxu a dyspepsia` ,
- o nie je priaznivý pre perorálne kvapalné formy s koncentráciou vyššou ako 1mg/ml,
- o nie je priaznivý pre parenterálne formy s koncentráciou vyššou ako 5 mg/ml,
- o nie je priaznivý pre rektálne formy s dávkou 20 mg,

výbor CHMP preto v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES odporúča:

- zrušenie povolení na uvedenie na trh pre:
  - perorálne kvapalné formy s koncentráciou vyššou ako 1 mg/ml,
  - parenterálne formy s koncentráciou vyššou ako 5 mg/ml,
  - rektálne formy s dávkou 20 mg,
- zmenu v povolení na uvedenie na trh pre ostatné lieky obsahujúce metoklopramid uvedené v prílohe I, pričom príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov sú uvedené v prílohe III k stanovisku výboru CHMP. Perorálne kvapalné formy sa majú dodávať spolu s vhodnou odmernou pomôckou, ako je perorálna striekačka so stupnicou.

Výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce metoklopramid je naďalej pozitívny pod podmienkou uskutočnenia zmien v informáciách o výrobku a odporúčaných opatrení na minimalizovanie rizika.