

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till återkallande/ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som endast innehåller metoklopramid (se bilaga I)

Bakgrundsinformation

Metoklopramid är ett utbytt bensamid som används för dess motilitetsstimulerande och antiemetiska egenskaper. Det har parasympatomimetisk aktivitet och är även en dopaminreceptorantagonist (D2) med en direkt effekt på kemoreceptorns frisättningszon. Dessutom har den egenskaper som serotoninreceptorantagonist (5-HT3).

Metoklopramid har varit godkänt i Europeiska unionen sedan 1960-talet och godkännanden för försäljning finns för närvarande i alla medlemsstater samt i Island och Norge. Det finns i många olika läkemedelsformer (t.ex. tablett, depottablett, oral lösning, suppositorium, lösning för injektion). Kombinationsläkemedel är också godkända, men detta förfarande var inriktat på att bedöma monokomponentläkemedlen.

De godkända indikationerna skiljer sig åt mellan de berörda läkemedlen men kan i stort sett ordnas på följande sätt:

- Illamående och kräkning framkallat av kemoterapi eller strålbehandling (radioterapi) (CINV eller RINV)
- Postoperativt illamående och kräkning (PONV)
- Illamående och kräkning förknippat med migrän
- Illamående och kräkning av andra grunder
- Gastrointestinala motilitetsstörningar inräknat gastropares
- Gastroesofageal refluxsjukdom (GORD) och dyspepsi
- Adjuvans till kirurgiska och radiologiska förfaranden

Varje enskilt läkemedel är godkänt för en eller fler av dessa indikationer, och i vissa fall är indikation specifik för vuxna och/eller barn. Det finns inget tydligt samband mellan beredningar och indikationer.

Metoklopramid passerar blod-hjärnbarriären och förknippas med extrapyramidala störningar och andra allvarliga neurologiska oönskade händelser, som är särskilt oroande hos barn.

Utöver den neurologiska risken finns det även en risk för kardiovaskulära oönskade händelser såsom sällsynta men potentiellt allvarliga reaktioner som bradykardi, atrioventrikulärt block, hjärtstillestånd, som främst rapporteras vid beredningar för intravenös användning.

Ett pediatrikt förfarande för arbetsfördelning enligt artikel 45 i förordning (EG) nr 1901/2006¹ för bedömning av information från pediatrika studier med metoklopramid avslutades 2010 med rekommendationen att medlemsstaterna bör införa följande ändringar i produktinformationen:

- Kontraindikation hos nyfödda;

¹ *Rapporteur's public paediatric assessment report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No. 1901/2006, as amended, on Primperan (and others) / Metoclopramide (DE/W/007/pdWS/001), (2010). Hämtad från http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf*

- Bara de intravenösa beredningarna förblir godkända för användning hos pediatrika patienter >1 år, och bara för indikationen "behandling av postoperativt illamående och kräkning";
- Införande av varningar och försiktighet, främst avseende extrapyramidala oönskade händelser.

Efter att förfarandet slutförts enligt artikel 45 i förordning (EG) nr 1901/2006 utförde den franska behöriga myndighetens kommitté för godkännande för försäljning en nationell bedömning av nytta-riskförhållandet för metoklopramid hos barn och beslutade i oktober 2011 att utöka kontraindikationen till alla barn under 18 år för alla beredningar. Detta byggde på otillräckliga belegg för effekt hos barn vid de berörda indikationerna och på säkerhetsfrågan om neurologiska symtom.

Baserat på risken för kardiovaskulära och neurologiska oönskade händelser, liksom på de begränsade beleggen för effekt för alla indikationer som godkänts, inledde den franska behöriga myndigheten ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och bad CHMP att granska nytta-riskförhållandet för metoklopramid-innehållande produkter i alla populationer, särskilt hos barn och äldre. Den franska behöriga myndigheten fann det särskilt viktigt att behandlingsindikationerna och säkerhetsinformationen överensstämmer mellan medlemsstaterna.

Effektdata

Det finns mycket få data av hög kvalitet till stöd för metoklopramids effekt vid de flesta indikationer som är godkända inom EU. Många av de tillgängliga uppgifterna härrör från prövningar som utformats för att undersöka nyare medel såsom 5-HT₃-receptorantagonisterna och medger därför inte alltid en slutgiltig slutsats om effekten av metoklopramid på grund av bristen på en jämförelse med placebo. De doser, administreringsvägar och behandlingstider för metoklopramid som använts i dessa studier är inte alltid konsekventa, och bara en specifik doseringsstudie identifierades (vid PONV).

Illamående och kräkning framkallat av kemoterapi

Bristen på placebokontrollerade prövningsdata gör att ingen bedömning av den absoluta effekten av metoklopramid kan göras vid dessa indikationer. Baserat på de bedömda uppgifterna måste den relativa effekten därför bedömas i jämförelse med 5-HT₃ receptorantagonisterna.

Akut CINV (illamående och kräkning framkallat av kemoterapi)

Baserat på data från både Jantunen-metaanalysen och de bedömda randomiserade kliniska studierna är intravenöst eller oralt administrerat metoklopramid konsekvent underlägset 5-HT₃ receptorantagonister för förebyggande av akut CINV för kraftigt eller måttligt emetogen kemoterapi.

Baserat på inlämnade data verkar metoklopramid som administreras för kraftigt emetisk kemoterapi vara effektivt genom intravenösa administreringsväg vid doser mellan 6 och 10 mg/kg/dag. När det administreras för måttligt emetisk kemoterapi verkar doser mellan 30 och 60 mg vara effektivt.

Särskilt att beakta är att Jantunen *et al.* i sin granskning beskriver de låga doser av metoklopramid som använts (20-80 mg) som "inadekvata" och finner att detta kanske inte är en lämplig komparator för 5-HT₃ receptorantagonister.

Fördröjd CINV (illamående och kräkning framkallat av kemoterapi)

De data som lämnats in avseende förebyggande av fördröjd CINV gäller främst patienter som får måttligt emetogen kemoterapi, med hjälp av oralt metoklopramid vid doser på 10-20 mg tre eller fyra gånger om dagen. Denna uppsättning data är mer konsekvent och visar att effekten av dessa orala doser av metoklopramid liknar den av 5-HT₃ receptorantagonister.

Illamående och kräkning framkallat av strålbehandling (RINV)

Uppgifter om användningen av metoklopramid vid förebyggandet av RINV är begränsade. Det finns dock inga kända unika skillnader i mekanismen för RINV vid jämförelse med CINV, och därför kan det vara lämpligt att extrapolera data från CINV till RINV.

Samtidigt som en högdoskur (2-10 mg/kg/dag) i vissa fall har godkänts för att förebygga akut RINV, har studier utförts med 10 mg tre gånger om dagen och effekten av denna dosering är inte ifrågasatt.

Postoperativt illamående och kräkning (PONV)

De inlämnade uppgifterna till stöd för effekten av metoklopramid vid postoperativt illamående och kräkning visar att det har liknande effekt som andra aktiva substanser som är godkända vid denna indikation. Nästan samtliga data gäller den intravenösa administreringen av metoklopramid, och i de flesta bedömda studierna användes en dos på 10 mg.

Illamående och kräkning förknippat med migrän

De inlämnade uppgifterna tyder på effekt av metoklopramid vid illamående och kräkning framkallat av akut migrän utifrån dess antiemetiska egenskaper. Till följd av dess motilitetsstimulerande egenskaper kan metoklopramid även spela en roll när det ges oralt i kombination med smärtstillande medel. Enligt data om doseringen verkar enskilda doser av metoklopramid över 10 mg inte leda till ökad effekt.

Illamående och kräkning av andra grunder

De inlämnade uppgifterna är begränsade och genererades i olika miljöer där illamående och kräkning kan förekomma. Samtidigt som det är svårt att dra en slutsats om den absoluta effekten av metoklopramid i dessa enskilda miljöer tyder de sammanlagda uppgifterna på en effekt på illamående och kräkning av olika etiologier.

Gastrointestinala motilitetsstörningar

Granskningen av Lee *et al.* ger en fullständig översikt över beläggen för effekt vid diabetisk gastropares. Samtidigt som metoklopramid befanns förbättra gastrisk tömning och lindra symtomen vid diabetisk och idiopatisk gastropares vid kortvarig behandling jämfört med placebo, sågs ingen konsekvent nytta på lång sikt. Gastropares är ofta en kronisk störning som kräver långvarig behandling, varför befintliga data inte kan anses vara till stöd för användningen vid denna indikation.

Gastroesofageal refluxsjukdom och dyspepsi

Baserat på de inlämnade uppgifterna finns det få belägg för metoklopramids effekt vid behandling av gastroesofageal refluxsjukdom eller dyspepsi och de befintliga uppgifterna är inte konsekventa vad gäller effekt.

De befintliga studierna omfattade dessutom ett mycket litet antal patienter och var inriktade på en kort behandlingstid. Det noteras även att det finns andra väletablerade medel tillgängliga för denna indikation, däribland protonpumpshämmare och H₂-receptorantagonister, för vilka ett positivt nytta-riskförhållande tydligt påvisats för akut och långvarig användning. Både gastroesofageal refluxsjukdom och dyspepsi kan vara kroniska sjukdomar, och därför kan inte befintliga data anses tillräckliga för att stödja användningen vid dessa indikationer.

Adjuvans till kirurgiska och radiologiska förfaranden

Det finns mycket få data till stöd för metoklopramids effekt vid denna indikation, och de befintliga uppgifterna är inte konsekventa. Enligt de bedömda studierna verkar metoklopramid minska den gastriska passagetiden, men detta påverkade inte tiden det tar att avsluta undersökningen. Utifrån sådana begränsade och inkonsekventa data är det inte möjligt att komma fram till en slutsats om metoklopramids effekt vid denna indikation.

Pediatriisk population

Den största delen av de effektdata som lämnades in under det aktuella förfarandet hade redan bedömts under det föregående pediatriiska förfarandet för arbetsfördelning enligt artikel 45 i förordning (EG) nr 1901/2006, och de nya uppgifterna tillförde inga relevanta nya komponenter till den tidigare bedömningen.

Det finns tillräckliga belägg för metoklopramid effekt vid behandling av postoperativt illamående och kräkning i den pediatriiska populationen. För denna indikation är bara den intravenösa beredningen relevant, vilket överensstämmer med resultatet av förfarandet enligt artikel 45 i förordning (EG) nr 1901/2006.

Vad gäller det fördröjda CINV instämmer kommittén i den tidigare bedömningen att uppgifterna är begränsade och visar att metoklopramid är underlägset 5-HT₃ receptorantagonister. Emellertid beaktade den även rekommendationerna från det brittiska BNFC (British National Formulary for children), som har utvärderats mot nya belägg, riktlinjer för bästa metoder och råd från ett nätverk av kliniska experter. Hos patienter med låg risk att kräkas menar BNFC att förbehandling med metoklopramid som vidmakthålls i upp till 24 timmar efter kemoterapi ofta är effektiv. För denna indikation inleds vanligtvis profylaxen med en 5-HT₃ receptorantagonist före kemoterapin och följs av metoklopramid (vanligtvis oralt) som förskrivs för ytterligare 24-48 timmar. Detta behandlingsalternativ kan vara särskilt relevant till följd av sambandet mellan långvarig användning av 5-HT₃ receptorantagonister och biverkningar som huvudvärk och förstoppning, vilka kan vara allvarliga och dåligt tolererade. Med tanke på de begränsade behandlingsalternativen för den pediatriiska populationen i detta sammanhang kan det kanske accepteras att fördröjd CINV bibehålls som ett andra linjens alternativ trots bristen på tydliga effektdata. För just denna indikation den pediatriiska populationen kan både de parenterala och de orala läkemedelsformerna vara lämpliga.

Njur- och leverinsufficiens

Fastställd njursvikt definieras som $ClCr \leq 15$ ml/min, och därför bör denna gräns tas med i alla doseringsrekommendationer. I denna population, och baserat på de inlämnade studierna, har clearance av metoklopramid visat sig vara signifikant nedsatt. Därför skulle en dosreducering på 75 procent behövas. För patienter med måttlig till allvarlig insufficiens ($ClCr$ 15-60 ml/min) är dock en 50-procentig reduktion fortfarande lämpligt.

De tillgängliga fynden från små enkeldosstudier tyder på att clearance av metoklopramid är betydligt nedsatt hos patienter med levercirros. Det verkar inte finnas farmakokinetiska uppgifter om multipel dosering, och inte heller jämförande data för olika nivåer av leverinsufficiens. I brist på sådana data kan ingen specifik rekommendation utfärdas för lägre nivåer av leverinsufficiens. För allvarlig leverinsufficiens är den aktuella rekommendationen på 50 procent dosreducering lämplig.

Säkerhetsuppgifter

Metoklopramid har länge förknippats med en risk för allvarliga neurologiska biverkningar såsom akuta extrapyramidala symtom och irreversibel tardiv dyskinesi. Av de bedömda uppgifterna verkar risken för akuta dystonier vara förhöjd när höga doser används, och är högre hos barn än hos vuxna. Särskilt äldre personer verkar riskera utveckla tardiv dyskinesi efter långvarig behandling, som i vissa fall kan vara irreversibel. Långsam administrering av intravenösa doser som en långsam bolus under minst 3 minuter sänker risken för alla dystoniska reaktioner.

Bland barn finns också ett betydande antal rapporterade fall av överdosering. Det noteras att de flesta av fallen rörde sig om högkoncentrerade orala vätskeberedningar, som för närvarande är godkända under ett antal olika beredningar (orala droppar, oral lösning, sirap) med mycket olika koncentrationer och många olika administreringsanordningar. Detta väcker en fråga om noggrannheten och

reproducerbarheten i dosen, särskilt vid högkoncentrerade beredningar, och kan åtminstone delvis förklara skälet bakom rapporterna om oavsiktlig överdosering i den pediatrika populationen. Det är möjligt att det finns ett ouppsatligt missbruk av de högkoncentrerade vätskeberedningarna, som leder till den oavsiktliga administreringen av högre doser än vad som avsetts. Men om riskminimeringsåtgärder införs för att medge noggrann dosering och motverka risken för överdosering, så fortsätter orala vätskeberedningar att vara ett viktigt och lämpligt alternativ för den pediatrika populationen.

Även om allvarliga kardiovaskulära reaktioner har rapporterats med metoklopramid (främst i samband med intravenös administrering), så har inga nya signifikanta signaler identifierats. Kommittén har övervägt förslaget från en innehavare av godkännande för försäljning att uttryckligen begränsa den intravenösa administreringen till platser med tillgång till återupplivningsutrustning, men noterade att de flesta platser där intravenösa läkemedel administreras redan har sådan utrustning.

De publicerade epidemiologiska studier som utförts i olika länder kring säkerheten vid användning av metoklopramid under graviditeten visade konsekvent att det inte finns ett samband mellan exponering under graviditeten och risk för större kongenitala missbildningar. Metoklopramid kan därför användas under graviditeten, om det kan motiveras kliniskt. Ett fåtal fall av extrapyramidala reaktioner hos nyfödda som exponerats för metoklopramid före förlossningen har dock identifierats. Därför kan inte risken för nyfödda barn uteslutas och användning av metoklopramid bör undvikas vid slutet av graviditeten.

Metoklopramid utsöndras i bröstmjolk, och även om de tillgängliga uppgifterna inte väcker några farhågor kan inte effekter i det ammade spädbarnet uteslutas. Metoklopramid bör därför inte användas under amning.

Även om CYP2D6-metabolism inte är den främsta metabola reaktionsvägen för metoklopramid tyder de tillgängliga beläggen vad gäller CYP2D6-polymorfismer, sammantaget med uppgifterna om interaktioner med CYP2D6-hämmare, på att hämningen av denna reaktionsväg skulle kunna vara kliniskt signifikant till följd av polymorfismer eller farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel. Även om den kliniska betydelsen är oklar bör patienter övervakas avseende biverkningar.

Riskminimeringsåtgärder

CHMP har beaktat de inlämnade uppgifterna och anser att följande riskminimeringsaktiviteter är nödvändiga, utöver ändringar av produktinformationen såsom användning av minsta effektiva dos och begränsning av behandlingstiden, för en säker och effektiv användning av läkemedlet:

- Begränsning av maximal koncentration/dosering i vissa beredningar för att säkerställa att patienter inte råkar utsättas för doser som överstiger produktens rekommenderade enkeldos.
- Orala vätskeberedningar som är avsedda att användas hos barn måste tillhandahållas med en lämplig mätanordning (t.ex. en graderad oral spruta) för att dosen ska kunna mätas exakt och oavsiktlig överdosering undvikas.

Huvudsakliga slutsatser

Det finns begränsade uppgifter om metoklopramids effekt vid de olika behandlingsindikationer som är godkända i EU, men sammantaget tyder de på produktens effekt vid hantering av illamående och kräkning av olika orsaker. För de flesta indikationer finns kliniska data som utvärderar effekten av doseringen 10 mg tre gånger om dagen. Samtidigt som högre doser kan vara godkända i vissa fall, framgår det inte tydligt av de befintliga uppgifterna med undantag av akut CINV att de högre doserna leder till ökad effekt. Uppgifterna tyder dessutom på att biverkningsbördan ökar med ökande dos. För att minimera risken för allvarliga neurologiska biverkningar såsom akuta extrapyramidala

symtom och irreversibel tardiv dyskinesi bör därför dosen begränsas till minsta effektiva dos, som för vuxna anses vara 10 mg tre gånger dagligen.

Vuxna

För behandlingsindikationer såsom *fördröjd CINV*, *förebyggande av RINV*, *förebyggande av PONV* och *symtomatisk behandling av kräkning inräknat illamående och kräkning framkallat av akut migrän*, tyder uppgifterna på effekt vid låga doser (10 mg, tre gånger dagligen) vilket minimerar risken för allvarliga neurologiska biverkningar. För dessa indikationer ansåg därför kommittén att nytta-riskförhållandet var positivt.

För indikationen *akut CINV* tyder vissa uppgifter på effekt, men samtidigt krävs intravenös användning av höga doser av metoklopramid, vilket innebär högre risker inte bara för neurologiska biverkningar utan också kardiovaskulära (inräknat hjärtstillestånd). Av denna anledning fann kommittén att nytta-riskförhållandet för metoklopramid är negativt vid denna indikation och rekommenderade att den avlägsnas.

Med tanke på den nyligen rekommenderade doseringen kommer parenterala beredningar vid en koncentration över 5 mg/ml som för närvarande är godkända i EU (främst för hantering av akut CINV) inte att vara lämpliga för administrering av 10 mg-dosen, och anses därför ha ett negativt nytta-riskförhållande och bör återkallas.

För indikationerna *gastrointestinala motilitetsstörningar inräknat gastropares* och *gastroesofageal refluxsjukdom och dyspepsi* noterade kommittén att dessa huvudsakligen är kroniska tillstånd som ofta kräver långvarig användning. Inga data har lämnats in till stöd för metoklopramids effekt under den nödvändiga behandlingstiden, men det finns belägg för att de ovannämnda riskerna är förhöjda vid långvarig behandling. Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för metoklopramid vid dessa indikationer är negativt.

För indikationen *adjuvans till kirurgiska och radiologiska förfaranden* finns mycket få effektdata, och de befintliga uppgifterna är inte konsekventa. De bedömda studierna verkar tyda på att metoklopramid minskar gastrisk passagetid, men detta omsattes inte i ett kliniskt meningsfullt resultat (tiden det tar att avsluta undersökningen). I brist på en fastställd nytta och med hänsyn tagen till metoklopramids säkerhetsprofil fann kommittén att nytta-riskförhållandet för metoklopramid vid denna indikation är negativt.

Barn

Det finns mycket lite information till stöd för metoklopramids effekt i den pediatrika populationen, vid de flesta av indikationerna. Undantaget är *behandlingen av fastställt postoperativt illamående och kräkning*, där bevarande redan hade rekommenderats i ett tidigare förfarande för arbetsfördelning enligt artikel 45 i förordning (EG) nr 1901/2006. Samtidigt som CHMP godkände slutsatserna i den tidigare bedömningen noterade kommittén även att det, särskilt för behandling av fördröjd CINV som kan vara en tämligen funktionsnedsättande sjukdom, finns få alternativa behandlingar för den pediatrika populationen. Metoklopramid har länge ingått i det brittiska BNFc (British National Formulary for children), som har utvärderats mot nya belägg, riktlinjer för bästa metoder och råd från ett nätverk av kliniska experter. Därför fann kommittén att, baserat på långvarig erfarenhet av användningen och det kliniska behovet av behandlingsalternativ i den pediatrika populationen, metoklopramids nytta-riskförhållande för *förebyggande av fördröjd CINV* i den pediatrika populationen kan anses vara positivt. För denna indikation och population anses det särskilt viktigt att det finns orala beredningar.

Säkerhetsuppgifterna verkar dock tyda på att methemoglobinemi uppträder nästan uteslutande hos barn, och att barn även löper högre risk för allvarliga neurologiska biverkningar. Därför ska

användningen av metoklopramid reserveras för tillfällen där alternativa behandlingar inte har varit effektiva eller inte kan administreras. För både *behandling av fastställt postoperativt illamående och kräkning* och *förebyggande av fördröjd CINV* hos barn ska alltså användningen av metoklopramid reserveras som ett andra linjens alternativ.

Orala vätskeberedningar

De flesta fall av oavsiktlig överdosering har inträffat hos barn och involverar användning av högkoncentrerade orala vätskeberedningar. Detta kan bero på problem med noggrannheten och reproducerbarheten i dosen, otydlig information om dosering och möjligen svårigheter att mäta och administrera rätt dos, särskilt vid högkoncentrerade orala beredningar och dåligt validerade anordningar. Därför ansåg kommittén att det är en viktig riskminimeringsåtgärd att begränsa den maximala koncentrationen av orala vätskeberedningar till 1 mg/ml, att se till att produktinformation innehåller tydliga anvisningar om dosering för pediatrika patienter och att dessa orala vätskeberedningar tillhandahålls med en lämplig mätanordning såsom en graderad oral spruta.

Suppositorier

Kommittén noterade att en beredning av suppositorier med en dos på 20 mg är för närvarande godkänd i vissa medlemsstater. Som tidigare beskrivits finns det inga bevis för att doser över 10 mg ger högre effekt. Däremot är risken för allvarliga neurologiska biverkningar förhöjd. Med tanke på rekommendationen att dosering ska definieras till 10 mg tre gånger om dagen och att denna läkemedelsform inte medger en dosjustering ansåg kommittén att nytta-riskförhållandet för suppositorierna med en dos på 20 mg är negativt.

CHMP godkände ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) för att snabbt meddela resultatet av den aktuella granskningen.

Efter att CHMP:s yttrande antagits i juni 2013 mottogs en begäran om förnyad prövning från en av innehavarna av godkännande för försäljning som berördes av förfarandet.

Förnyad prövning

Innehavaren av godkännande för försäljning avfärdade CHMP:s rekommendation om att återkalla orala vätskeberedningar vid en koncentration över 1 mg/ml. Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att orala vätskeberedningar vid en koncentration över 1 mg/ml fortsätter att vara till nytta för vuxna patienter i fråga om doseringen (färre droppar krävs för att uppnå den avsedda dosen med en mer högkoncentrerad lösning) och i fråga om lättheten att administrera jämfört med tabletter. Dessutom kan effekten sätta in snabbare med lösningen jämfört med tabletter eftersom tabletter först måste lösas upp i mag-tarmkanalen. Innehavaren av godkännande för försäljning fann att koncentrationen 4 mg/ml är lämplig för vuxna men erkände att den är för hög hos barn och föreslog därför åtgärder för att undvika risken för överdosering hos barn, inräknat kontraindikation i denna patientpopulation.

Inga data lämnades in av innehavaren av godkännande för försäljning till stöd för dessa påståenden.

I sitt yttrande från juli 2013 rekommenderade CHMP att enkeldosen ska vara på 10 mg, upp till tre gånger dagligen, för samtliga indikationer hos vuxna. Denna dosering gäller alla orala beredningar och är inte beroende av kroppsvikten.

Vad gäller dosjustering för njur- och leverinsufficiens är det korrekt att orala vätskeberedningar är överlägsna de solida läkemedelsformerna, men att högre koncentrationer (t.ex. 4 mg/ml) inte innebär ytterligare fördelar gentemot det föreslagna 1 mg/ml. Både de 50-procentiga och de 75-procentiga dosreduceringarna som rekommenderas vid lever- respektive njurinsufficiens är lätta att uppnå med vätskeberedningarna på 1 mg/ml.

I yttrandet från juli 2013 rekommenderade CHMP dessutom att orala vätskeberedningar ska tillhandahållas med en lämplig mätnordning såsom en graderad oral spruta. Om en lämplig mätnordning används på rekommenderat sätt kommer droppar inte att behöva räknas. Användning av en anordning såsom en graderad oral spruta kan till och med framstå som mer praktiskt än att räkna droppar, och det gör att en exakt och reproducerbar dosering kan utföras i alla situationer, också vid sänkta doser till följd av njur- eller leverinsufficiens.

I sina skäl till förnyad prövning hävdade innehavaren av godkännandet för försäljning dessutom att droppar är lättare att svälja vid illamående än tabletter. Det finns inga kliniska data som skulle möjliggöra en diskussion om detta. CHMP fann att beredningar med en koncentration på 1 mg/ml är lämpliga för patienter som kanske föredrar orala vätskeberedningar framför solida läkemedelsformer.

Det finns bara begränsade data om insättningen av orala vätskeberedningars effekt jämfört med tabletter. En oral bioekvivalensstudie av metoklopramidtabletter jämfört med vätska visade att C_{max} och T_{max} inte skiljer sig åt signifikant för de två orala beredningarna. Därför fann kommittén att de tillgängliga fynden inte stödjer antagandet att orala vätskeberedningar har en snabbare insättning av effekt än tabletter.

I sina skäl fann innehavaren av godkännande för försäljning att en koncentration på 4 mg/ml för orala vätskelösningar är för hög för barn och att det finns en risk för överdosering i denna population. För att minimera risken för överdosering hos barn föreslog innehavaren av godkännande för försäljning tillägg av förklaringen "för vuxna" på etiketten till orala vätskeberedningar med en koncentration på > 1 mg/ml, och av en kontraindikation i den pediatrika populationen. Kommittén noterade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning, men noterade även att också om de inte är specifikt godkända för pediatrik användning så är högkoncentrerade orala vätskeberedningar förknippade med risker i denna population. Uppgifter efter godkännande för försäljning tyder på ett ouppsåligt missbruk av dessa beredningar (orala droppar, oral lösning, sirap), som är godkända under många olika koncentrationer och med många olika administreringsanordningar, som potentiellt leder till den oavsiktliga administreringen av högre doser än vad som avsetts. I detta scenario där det ouppsåliga missbruket redan sker är det inte troligt att tillägget av en kontraindikation i produktinformationen och en förklaring på etiketten skulle räcka för att ändra administreringsvanorna.

Sammanfattningsvis fann kommittén att orala vätskeberedningar med en koncentration på 1 mg/ml är lämpliga i alla de nämnda situationerna och att tillgången till högre koncentrationer innebär en risk för överdosering i den pediatrika populationen som knappast kan avhjälpas genom de föreslagna ändringarna i produktinformationen.

Nytta-riskförhållande

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för metoklopramid-innehållande läkemedel är fortsatt positivt, med beaktande av ändringarna i produktinformationen och de rekommenderade riskminimeringsåtgärderna.

Skäl till återkallande/ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén övervägde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för metoklopramid-innehållande läkemedel.
- CHMP beaktade samtliga data som lämnats in till stöd för metoklopramids effekt och säkerhet.
- Kommittén fann att metoklopramid är förknippat med en risk för allvarliga biverkningar, inräknat neurologiska biverkningar såsom extrapyramidala symtom och irreversibel tardiv dyskinesi. Riskerna är förhöjda vid användning av höga doser eller långvarig behandling, och särskilt för extrapyramidala symtom är risken högre hos barn än hos vuxna.
- Kommittén fann att risken för allvarliga neurologiska biverkningar kan minimeras genom användning av lägre doser av metoklopramid och begränsad behandlingstid. Kommittén fann även att risken för oavsiktlig överdosering och därmed sammanhängande biverkningar hos barn kan minskas genom begränsning av de orala vätskeberedningarnas maximala koncentration.
- Kommittén noterade att de tillgängliga uppgifterna inte stödjer en kliniskt signifikant effekt för de indikationer som kräver långvarig användning ("gastrointestinala motilitetsstörningar inräknat gastropares", "gastroesofageal refluxsjukdom och dyspepsi") och för indikationen "adjuvans till kirurgiska och radiologiska förfaranden".
- Kommittén noterade även att de data som gav stöd för behandlingsindikationen "förebyggande av illamående och kräkning framkallat av akut kemoterapi" tyder på effekt men att höga doser då måste användas.
- Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna fann kommittén, förutsatt att ändringarna införs i produktinformationen och att riskminimeringsåtgärderna genomförs, att nytta-riskförhållandet för metoklopramid-innehållande produkter är som följer:
 - Gynnsamt hos vuxna för "förebyggande av illamående och kräkning framkallat av fördröjd kemoterapi" (orala och rektala administreringsvägar).
 - Gynnsamt hos vuxna för "förebyggande av illamående och kräkning framkallat av strålbehandling" (parenterala, orala och rektala administreringsvägar).
 - Gynnsamt hos vuxna för "förebyggande av postoperativt illamående och kräkning" (endast parenteral administreringsväg).
 - Gynnsamt hos vuxna för "symtomatisk behandling av illamående och kräkning, inräknat illamående och kräkning framkallat av akut migrän" (parenteral administreringsväg) samt "symtomatisk behandling av illamående och kräkning, inräknat illamående och kräkning framkallat av akut migrän. Metoklopramid kan användas i kombination med orala smärtstillande medel för att förbättra upptaget av smärtstillande medel vid akut migrän" (oral administreringsväg).
 - Gynnsamt hos barn mellan 1 och 18 års ålder för "förebyggande av illamående och kräkning framkallat av fördröjd kemoterapi, som andra linjens alternativ" (parenterala och orala administreringsvägar).
 - Gynnsamt hos barn mellan 1 och 18 års ålder för "behandling av fastställt postoperativt illamående och kräkning, som andra linjens alternativ" (endast parenteral administreringsväg).
- Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna drog kommittén dessutom följande slutsatser om nytta-riskförhållandet för metoklopramid-innehållande läkemedel:
 - Inte gynnsamt hos barn under 1 års ålder för någon indikation.
 - Inte gynnsamt för "förebyggande av illamående och kräkning framkallat av akut kemoterapi".

- Inte gynnsamt för "gastrointestinala motilitetsstörningar, inräknat gastropares".
- Inte gynnsamt för "gastroesofageal refluxsjukdom och dyspepsi".
- Inte gynnsamt för orala vätskeberedningar vid en koncentration över 1 mg/ml.
- Inte gynnsamt för parenterala beredningar vid en koncentration över 5 mg/ml.
- Inte gynnsamt för rektala beredningar med en dos på 20 mg.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför CHMP följande:

- Återkallande av godkännandena för försäljning för:
 - orala vätskeberedningar vid en koncentration över 1 mg/ml,
 - parenterala beredningar vid en koncentration över 5 mg/ml,
 - rektala beredningar med en dos på 20 mg.
- Ändring av villkoren för godkännande för försäljning för de återstående metoklopramid-innehållande läkemedlen i bilaga I, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i CHMP:s yttrande. Orala vätskeberedningar ska tillhandahållas med en lämplig mätanordning såsom en graderad oral spruta.

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för metoklopramid-innehållande läkemedel är fortsatt positivt, med beaktande av ändringarna i produktinformationen och de rekommenderade riskminimeringsåtgärderna.