

Приложение II

Научни заключения и основания за отмяна или изменение, както е приложимо, на условията на разрешенията за употреба и подробно обяснение на разликите от препоръката на PRAC

Научни заключения

CHMP взе предвид следната препоръка на Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) по отношение на лекарствените продукти, съдържащи домперидон:

1 - Препоръка на PRAC

Общо резюме на научната оценка от PRAC

В средата на 80-те години на XX в. е била идентифицирана възможна връзка между домперидон, удължаване на QT-интервала и сърдечни нежелани събития, когато са използвани високи и бързо прилагани интравенозни дози като средство против повръщане по време на цитотоксично лечение при пациенти с рак. Поради това интравенозната лекарствена форма е изтеглена навсякъде по света.

Впоследствие работната група по лекарствена безопасност (PhVWP) обсъжда на европейско равнище сърдечно-съдови събития, включително риск от удължаване на QT-интервала, аритмия и внезапна сърдечна смърт, свързани с други лекарствени форми на домперидон. През октомври 2011 г. PhVWP се съгласява с изменения в информацията за продукта и от притежателя на разрешението за употреба на оригиналния продукт е поискано да проведе фармакоепидемиологично проучване и задълбочено проучване на QTc. Нови случаи на кардиотоксичност обаче продължиха да бъдат съобщавани.

В контекста на изложеното по-горе на 1 март 2013 г., съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО, Белгия уведомява Европейската агенция по лекарствата за решението си да задейства процедура по сезиране по чл. 31, за да поиска препоръката на PRAC по отношение на това дали съотношението полза/риск за тези продукти е все още положително в одобрените показания, както и дали разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи домперидон, трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

Домперидон е периферен допамин D_2 -рецепторен антагонист с гастрокинетични и антиеметични свойства. Използва се при лечение на симптоми на гадене и повръщане от различен произход. Той проявява своето действие чрез инхибиране на допаминовите рецептори в човешките черва и в хеморецепторната тригерна зона, която се намира извън кръвно-мозъчната бариера в арена постrema.

Домперидон се използва в цяла Европа от 70-те години на XX в., когато за първи път е бил разрешен чрез национални процедури. За международна рождена дата на домперидон се счита март 1978 г., когато е издадено първото одобрение на домперидон в Белгия.

Разрешените показания на домперидон, както са изброени в основния информационен лист (CDS) на фирмата на оригиналния продукт, са представени по-долу:

- Комплекс от диспептични симптоми, които често се свързват със забавено изпразване на стомаха, гастро-езофагеален рефлукс и езофагит:
 - чувство на пълнота в епигастриума, ранно засищане, чувство за подуване на корема, болка в горната част на корема

- o подуване на корема, оригване, метеоризъм
- o гадене и повръщане
- o киселини със или без връщане на стомашното съдържимо в устата
- Гадене и повръщане от функционален, органичен, инфекциозен или диетичен произход
- Гадене и повръщане, индуцирани от:
 - лъчетерапия или лекарствена терапия
 - допаминови агонисти (като L-допа и бромокриптин), използвани при лечение на болестта на Паркинсон

Домперидон се предлага на пазара в няколко лекарствени форми, за перорално или ректално приложение, под различни търговски имена. Лекарствена форма за интравенозно (IV) приложение е била спряна от употреба през 1985 г.

Домперидон е разрешен и като комбиниран продукт с фиксирани дози цинаризин и е показан за профилактика и лечение на симптоми, свързани с повръщане, предизвикано от пътуване.

Лекарствени продукти, съдържащи домперидон, са достъпни като лекарства, които са достъпни без рецепта (OTC) или лекарства, отпускани по лекарско предписание (POM).

При разглеждане на съществуващите данни в подкрепа на ефикасността на домперидон, PRAC заключава, че като цяло са налице достатъчно доказателства^{1,2,3} в подкрепа на употребата при обичайно показание за облекчаване на симптомите на гадене и повръщане при възрастни.

Данните в подкрепа на педиатричната употреба при облекчаване на симптоми на гадене и повръщане са ограничени. Въпреки това не се очаква механизмът на действие при възрастни и деца да се различава и в някои държави членки съществува дълготраен клиничен опит с този продукт при деца. PRAC въпреки това счита за целесъобразно провеждането на допълнителни проучвания, за да се документира ефективността на домперидон при деца при това показание и по отношение на наскоро препоръчаната дозировка.

За всички показания, различни от „облекчаване на симптоми на гадене и повръщане“, съществуват изключително ограничени доказателства за ефикасността на домперидон и по тази причина се счита, че потенциалните ползи са компенсирани от идентифицирания сърдечен риск.

Наличните клинични и неклинични данни последователно показват, че е налице повишен риск от тежки и потенциално животозастрашаващи сърдечни нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на домперидон. Рисковете се увеличават при пациенти на възраст над 60 години,

¹ De Loose F. Clinical Research Report. Double-blind comparison of domperidone with placebo in the treatment of chronic postprandial gastrointestinal distress: A multicenter study. Janssen Research Products Information Service. Unpublished internal report. Jul 1980. Doc ID:LMD21025;EDMS-ERI-47362001

² Englert W, Schlich D. A double-blind crossover trial of domperidone in chronic postprandial dyspepsia. Postgrad Med J. 1979;55:28-29. Doc ID:LMD13791;EDMS-ERI-62039099.

³ Von Matushka N. Clinical Research Report. A multicentre double-blind evaluation of domperidone in the treatment of postprandial dyspepsia. Janssen Clinical Research Report April 1979. Doc ID:LMD18089;EDMSERI-47380126.

които прилагат високи дози и/или използват съпътстващи лекарства или продукти, удължаващи QT-интервала, които могат да увеличат плазмените нива на домперидон. Поради това е важно, че рискът е сведен до минимум чрез ограничаване на максималната доза (10 mg до 3 пъти дневно за възрастни и юноши на 12 и повече години с тегло ≥ 35 kg), ограничавайки продължителността на лечението до най-кратката, необходима за контролиране на симптомите, както и чрез указване на противопоказание към употребата на други лекарства, за които също е известно, че удължават QT-интервала. Той трябва да бъде противопоказан и при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане и при едновременното му прилагане с мощни CYP3A4 инхибитори поради очакваното увеличение на плазмените нива на домперидон.

Като следствие от новите максимални препоръчителни дози PRAC счита, че някои лекарствени форми като таблетки в доза 20 mg и супозитории в доза 60 mg, имат отрицателно съотношение полза/риск и поради това трябва да бъдат изтеглени. Екстраполирането на съществуващите фармакокинетични данни позволява да се направи заключение, че 30 mg супозитория, прилагана два пъти дневно трябва да бъде еквивалентна на лекарствената форма за перорално приложение от 10 mg, прилагана три пъти дневно. Важно е обаче това да се потвърди в подходящо фармакокинетично проучване.

PRAC също счита, че комбинацията домперидон/цинаризин, която съдържа 15 mg домперидон (по-висока от наскоро препоръчаната индивидуална доза), има отрицателно съотношение полза/риск. В това отношение PRAC по-нататък отбелязва, че данните за ефикасността не само са ограничени, но всъщност те не демонстрират превъзходството на комбинацията пред еднокомпонентния продукт. При тези обстоятелства пациентите не трябва да се излагат на допълнителен риск, свързан с комбинирания продукт.

Домперидон не е одобрен във всички държави членки за педиатрична употреба в субпопулацията под 12-годишна възраст и юноши с телесно тегло < 35 kg. Когато и да е одобрен, следва да се отбележи, че понастоящем препоръчаната дозировка варира между продуктите, в границите от 0,25-0,5 mg/kg 3 до 4 пъти дневно. Поради посочените по-горе причини е много важно на пациентите да бъде давана възможно най-ниската ефективна доза и PRAC смята препоръката за 0,25 mg/kg до 3 пъти дневно за подходяща.

PRAC отбелязва също, че лекарствените форми за ректално приложение от 10 mg, които са одобрени за педиатрична употреба, не позволяват адаптиране на препоръчаната доза в зависимост от телесното тегло, и следователно съществува вероятност да доведат до експозиция на педиатричните пациенти на доза, по-висока от наскоро препоръчаната. Затова PRAC заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените форми за ректално приложение за педиатрични пациенти е отрицателно поради възможността за предозиране. Всеки път, когато е възможно, педиатричните пациенти трябва да използват други лекарствени форми, които дават възможност за по-точно дозиране (напр. перорален разтвор) и те трябва да бъдат снабдени с подходящо изделие за измерване.

Известно е, че съществуват заболявания като GERD, гастропареза и стимулиране на лактацията, при които домперидон се използва не по предназначение. С оглед на сърдечния риск, употребата не по предназначение трябва да се проследява.

Основания за отмяна/промяна на условията на разрешението за употреба

Като се има предвид, че

- PRAC разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи домперидон.
- PRAC разглежда съвкупността от подадените данни в подкрепа на безопасността и ефикасността на домперидон.
- PRAC счита, че домперидон е свързан с повишен риск от сериозна сърдечна нежелана лекарствена реакция, включително удължаване на QT-интервала и внезапна сърдечна смърт. Рисковете се увеличават при пациенти на възраст над 60 години, които прилагат големи дози и/или използват съпътстващи лекарства или продукти, удължаващи QT-интервала, които могат да увеличат плазмените нива на домперидон.
- PRAC счита, че рискът от сериозни сърдечни нежелани лекарствени реакции може да бъде сведен до минимум чрез използване на по-малки дози домперидон, ограничаване продължителността на лечението и противопоказание за лечение при пациенти с особено висок риск (пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, пациенти с известно удължаване на интервалите на сърдечна проводимост, особено QTc, пациенти със значителни електролитни нарушения или съпътстващи сърдечни заболявания като конгестивна сърдечна недостатъчност) и при пациенти, приемащи едновременно лекарства, удължаващи QT-интервала или мощни CYP3A4 инхибитори. Поради това някои от високодозовите лекарствени форми вече не могат да бъдат препоръчвани.
- PRAC отбелязва, че лекарствените форми за ректално приложение, одобрени за педиатрична употреба, не позволяват необходимото адаптиране на препоръчаната доза в зависимост от телесното тегло, и следователно съществува вероятност да доведат до експозиция на педиатричните пациенти на доза по-висока от препоръчаната.
- PRAC отбелязва, че в комбинацията домперидон/цинаризин, домперидон е в доза 15 mg, която е по-висока от наскоро препоръчаната индивидуална доза. Освен това данните в подкрепа на ефикасността на комбинацията домперидон/цинаризин за лечение на симптоми, свързани с повръщане, предизвикано от пътуване, са ограничени, не показват превъзходството на комбинацията пред еднокомпонентния продукт и следователно не е оправдано излагане на пациентите на допълнителен риск, свързан с комбинирания продукт.
- PRAC е на мнение, че съществуващите данни, макар и ограничени, са показателни за ефикасност при показанието „облекчаване на симптомите на гадене и повръщане“.
- PRAC също е на мнение, че съществуващите данни за ефикасността на домперидон при показания, различни от „облекчаване на симптомите на гадене и повръщане“ са много ограничени и затова потенциалната полза се компенсира от сърдечния риск.
- PRAC счита, че данните в подкрепа на ефикасността на домперидон в педиатричната популация са ограничени и препоръчва генерирането на допълнителни данни, за да се потвърди ефикасността при тази група пациенти.
- PRAC счита, че фармакокинетичните данни, подкрепящи лекарствените форми за ректално приложение, са ограничени и затова се препоръчва генерирането на допълнителни данни, за да се направи сравнение между лекарствените форми за перорално и ректално приложение.
- С оглед на наличните данни, при спазване на измененията в информацията за продукта и прилагането на други мерки за минимизиране на риска, PRAC заключава, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи домперидон:
 - е благоприятно за облекчаване на симптомите на гадене и повръщане.
- С оглед на наличните данни PRAC също заключава, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи домперидон:

- o не е благоприятно за всички останали понастоящем одобрени показания.
- o не е благоприятно за лекарствените форми в големи дози за перорално приложение (по-високи от 10 mg).
- o не е благоприятно за лекарствените форми в големи дози за ректално приложение (60 mg) или лекарствени форми за ректално приложение, одобрени за педиатрична употреба (10 mg).
- o не е благоприятно за комбинацията домперидон/цинаризин.

Поради това, в съответствие с член 116 от Директива 2001/83/ЕО, PRAC препоръчва:

- Отмяната на разрешенията за употреба на:
 - лекарствени форми за перорално приложение в дози по-големи от 10 mg
 - лекарствени форми за ректално приложение в дози от 10 mg и 60 mg
 - комбинирани продукти, съдържащи домперидон/цинаризин
- Промяната на условията на разрешението за употреба за останалите лекарствени продукти, съдържащи домперидон, посочени в приложение I, за които съответните точки на кратката характеристика на продукта и листовката са определени в приложение III на препоръката на PRAC. Пероралните течни лекарствени форми трябва да бъдат снабдени с подходящо мерително пособие.

Следователно PRAC заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи домперидон, остава благоприятно при спазване на условията на разрешенията за употреба и като взема предвид препоръчаните промени в информацията за продукта и други мерки за минимизиране на риска.

2 – Подробно обяснение за разликите от препоръката на PRAC

След разглеждане на препоръката на PRAC, CMDh приема цялостните научни заключения и основания за препоръката. Като взема предвид решението на Комисията по отношение на процедурата за домперидон по член 30 CMDh потвърждава, че съотношението полза/риск за показанието „облекчаване на симптомите на гадене и повръщане“ (включително при педиатричната популация) остава положително. CMDh обаче смята, че за предложените условия за получаване на разрешения за употреба (Приложение IV) са необходими промени. CMDh разглежда искането на един притежател на разрешение за употреба по отношение на сроковете за изпълнение на някои от условията, предложени от PRAC. CMDh се съгласи да:

- Удължи срока за подаване на окончателния доклад от проучването по отношение на условие 1 (генериране на данни за ефикасността в педиатричната популация). За да се гарантира, че проучването ще предостави съответните данни обаче от притежателите на разрешение за употреба се изисква да подадат протоколите за споразумение на националните компетентни органи. Освен това, с цел да се гарантира, че националните компетентни органи са информирани за напредъка на проучването, от притежателите на разрешение за употреба се изисква да представят годишни актуализации относно напредъка по отношение на набирането на участници в проучването. CMDh силно препоръчва притежателите на разрешение за употреба да сътрудничат с цел да се избегне ненужното дублиране на проучванията.

- Удължи срока за подаване на окончателния доклад от проучването по отношение на условие 2 (фармакокинетично проучване за генериране на данни, които да дадат възможност за сравнение между лекарствените форми за ректална и перорална употреба).
- CMDh счита, че проучването за лекарствената използваемост в условие 3 трябва да се проведе в повече от една държава членка, за да постигне целта си за проследяване на употреба не по предназначение.

В допълнение CMDh се възползва от възможността да представи следното разяснение на описанието на продуктите, чиято отмяна се препоръчва:

- Отмяната на разрешенията за употреба на:
 - перорални лекарствени форми с концентрация на активното вещество по-висока от 10 mg
 - лекарствени форми за ректално приложение с концентрация на активното вещество от 10 mg и 60 mg
 - комбинирани продукти, съдържащи домперидон/цинаризин

За яснота в информацията за продукта са въведени и незначителни изменения.

Становище на CMDh

След като разгледа препоръката на PRAC от 6 март 2014 г. съгласно член 107к, параграф 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh прие становище за промяна или отмяна, както е приложимо, на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи домперидон, за които в приложение III са поместени съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката и при спазване на условията, определени в приложение IV.