Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung des Widerrufs beziehungsweise der Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und detaillierte Erklärung für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die CMDh berücksichtigte die nachstehende Empfehlung des PRAC in Bezug auf Domperidon enthaltende Arzneimittel:

1 - Empfehlung des PRAC

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Mitte der 1980er Jahre wurde in Zusammenhang mit der schnellen Verabreichung hoher intravenöser Dosen von Domperidon als Antiemetikum während der zytotoxischen Behandlung von Krebspatienten eine mögliche Assoziation zwischen dem Wirkstoff und einer QT-Verlängerung und kardialen unerwünschten Ereignissen identifiziert. Die Folge war, dass die intravenöse Formulierung weltweit zurückgezogen wurde.

Zwischenzeitlich sind von der Arbeitsgruppe für Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Working Party*, PhVWP) auf europäischer Ebene kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich des Risikos einer QT-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod, in Verbindung mit anderen Darreichungsformen von Domperidon diskutiert worden. Im Oktober 2011 verständigte sich die PhVWP auf Änderungen der Produktinformation, und der Inhaber der Zulassung für das Originalpräparat wurde aufgefordert, eine pharmakoepidemiologische Studie sowie eine eingehende QTc-Studie durchzuführen. Nichtsdestotrotz wurden weiter neue Fälle von Kardiotoxizität gemeldet.

Angesichts der obigen Ausführungen setzte Belgien am 1. März 2013 die Europäische Arzneimittel-Agentur über seine Entscheidung in Kenntnis, ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG einzuleiten, um eine Empfehlung des PRAC dazu anzufordern, ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis Domperidon enthaltender Arzneimittel in den zugelassenen Anwendungsgebieten nach wie vor positiv ist, sowie dazu, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollten.

Domperidon ist ein peripherer Dopamin- D_2 -Rezeptor-Antagonist mit gastrokinetischen und antiemetischen Eigenschaften. Es wird bei der Behandlung der Symptome Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Ursache angewendet. Seine Wirkungsweise beruht auf der Hemmung von Dopaminrezeptoren im menschlichen Darm und in der Chemorezeptoren-Triggerzone, die sich außerhalb der Bluthirnschranke in der Area postrema befindet.

Domperidon wird seit seiner ersten Zulassung über nationale Verfahren in den 1970er Jahren in ganz Europa häufig eingesetzt. Ausgehend von der ersten Zulassung von Domperidon in Belgien wurde als internationales Geburtsdatum (*International Birth Date*, IBD) von Domperidon März 1978 angegeben.

Die im Stammdatenblatt des Unternehmens (*Company Core Data Sheet*, CCDS) für das Originalpräparat aufgeführten zugelassenen Anwendungsgebiete für Domperidon sind die folgenden:

- Dyspeptischer Symptomkomplex, der häufig mit verzögerter Magenentleerung, gastroösophagealem Reflux und Ösophagitis assoziiert ist:
 - o epigastrisches Völlegefühl, frühes Sättigungsgefühl, Gefühl von Bauchauftreibung, Schmerzen im oberen Bauchraum
 - o Blähungen, Aufstoßen, Flatulenz
 - Übelkeit und Erbrechen

- o Sodbrennen mit oder ohne Regurgitation des Mageninhalts in den Mund
- Übelkeit und Erbrechen funktionsbedingter, organischer, infektiöser oder ernährungsbedingter Ursache
- Übelkeit und Erbrechen infolge von:
 - Strahlenbehandlung oder Arzneimitteltherapie
 - Dopaminagonisten (z. B. L-Dopa und Bromocriptin) zur Behandlung der Parkinson-Krankheit

Domperidon wird in mehreren Formulierungen für die orale oder rektale Verabreichung unter verschiedenen Handelsnamen in den Verkehr gebracht. Eine Formulierung zur intravenösen (i.v.) Verabreichung wurde 1985 aus dem Verkehr genommen.

Domperidon ist außerdem als Festdosis-Kombinationsprodukt mit Cinnarizin zugelassen und für die Prävention und Behandlung von Symptomen in Zusammenhang mit Kinetosen indiziert.

Domperidon enthaltende Arzneimittel sind als nicht verschreibungspflichtige oder verschreibungspflichtige Präparate erhältlich.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten zugunsten der Wirksamkeit von Domperidon gelangte der PRAC zu dem Schluss^{1,2,3}, dass insgesamt die Beweislage für eine allgemeine Anwendung zur Linderung der Symptome Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen ausreichend ist.

Die Daten zugunsten einer pädiatrischen Anwendung zur Linderung der Symptome Übelkeit und Erbrechen sind begrenzt. Unterschiede des Wirkmechanismus zwischen Erwachsenen und Kindern sind jedoch nicht zu erwarten. Darüber hinaus gibt es in einigen Mitgliedstaaten klinische Langzeiterfahrungen mit diesem Präparat bei Kindern. Der PRAC hielt es dennoch für erforderlich, weitere Studien durchzuführen, um die Wirksamkeit von Domperidon bei Kindern in dieser Indikation und in der neu empfohlenen Dosierung zu dokumentieren.

Für alle anderen Anwendungsgebiete außer "Linderung der Symptome Übelkeit und Erbrechen" liegen sehr begrenzte Beweise für die Wirksamkeit von Domperidon vor. Daher herrscht die Auffassung, dass das identifizierte kardiale Risiko gegenüber dem möglichen Nutzen überwiegt.

Aus den verfügbaren klinischen und nicht-klinischen Daten geht übereinstimmend hervor, dass die Anwendung von Domperidon mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende und möglicherweise lebensbedrohliche kardiale unerwünschte Arzneimittelwirkungen einhergeht. Besonders gefährdet sind Patienten im Alter über 60 Jahren, die hohe Dosen anwenden bzw. QT-verlängernde Begleitarzneimittel oder Präparate erhalten, welche die Plasmakonzentrationen von Domperidon erhöhen können. Es ist daher wichtig, das Risiko zu minimieren, indem die Höchstdosis (10 mg bis zu 3 Mal täglich bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren und einem Gewicht von ≥ 35 kg) eingeschränkt und die Behandlungsdauer so kurz wie zur Symptomkontrolle nötig gehalten wird und andere Arzneimittel mit gleichfalls QT-verlängernder Wirkung nicht angewendet werden dürfen. Weitere Gegenanzeigen sollten

treatment of postprandial dyspepsia. Janssen Clinical Research Report April 1979. Doc ID:LMD18089;EDMSERI-47380126.

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.

 $^{^{}m 3}$ Von Matushka N. Clinical Research Report. A multicentre double-blind evaluation of domperidone in the

sein: mittelschwere bis schwere Beeinträchtigungen der Leberfunktion und die begleitende Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren aufgrund des zu erwartenden Anstiegs der Plasmakonzentration von Domperidon.

Die neuen empfohlenen Höchstdosen haben nach Ansicht des PRAC zur Folge, dass bestimmte Formulierungen, beispielsweise Tabletten zu 20 mg und Zäpfchen zu 60 mg, ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen und daher zurückgezogen werden sollten. Aus der Extrapolation vorhandener pharmakokinetischer Daten geht hervor, dass die zweimal täglich anzuwendenden 30-mg-Zäpfchen mit der 3 Mal täglich angewendeten 10-mg-Formulierung zum Einnehmen äquivalent sein sollten. Dennoch ist es wichtig, dies in einer entsprechenden pharmakokinetischen Studie zu bestätigen.

Nach Ansicht des PRAC weist auch die Kombination aus Domperidon und Cinnarizin, die 15 mg Domperidon (mehr als die neu empfohlene Einzeldosis) enthält, ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf. Diesbezüglich stellte der PRAC außerdem fest, dass die Wirksamkeitsdaten nicht nur begrenzt sind, sondern auch keinen Beweis für die Überlegenheit des Kombinationspräparats gegenüber dem Präparat mit dem Einzelwirkstoff liefern. Unter diesen Umständen sollten die Patienten keinem zusätzlichen Risiko in Verbindung mit einem Kombinationsprodukt ausgesetzt werden.

Domperidon ist nicht in allen Mitgliedstaaten für die pädiatrische Anwendung in der Altersgruppe unter 12 Jahren und bei Jugendlichen mit einem Gewicht < 35 kg zugelassen. Die aktuell empfohlene Dosierung zugelassener Präparate variiert jedoch zwischen 0,25 und 0,5 mg/kg 3 bis 4 Mal täglich. Aus den vorstehend genannten Gründen ist es wichtig, den Patienten die niedrigstmögliche wirksame Dosis zu verabreichen, und der PRAC vertrat die Ansicht, dass eine Empfehlung für 0,25 mg/kg bis zu 3 Mal täglich angemessen ist.

Der PRAC stellte ferner fest, dass die rektalen Formulierungen, die in der Dosis zu 10 mg verabreicht werden und für die pädiatrische Anwendung zugelassen sind, die empfohlene Dosisanpassung nach dem Körpergewicht nicht zulassen, und pädiatrische Patienten daher womöglich einer höheren als der kürzlich empfohlenen Dosis ausgesetzt werden. Der PRAC gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis rektaler Formulierungen für pädiatrische Patienten aufgrund des Potenzials einer Überdosierung negativ ist. Pädiatrische Patienten sollten, soweit dies möglich ist, andere Formulierungen anwenden, die eine präzisere Dosierung ermöglichen (z. B. eine Lösung zum Einnehmen), und diesen Formulierungen sollte eine geeignete Messvorrichtung beigelegt werden.

Es ist bekannt, dass Domperidon bei Zuständen wie GERD, Gastroparese und zur Anregung der Laktation zulassungsüberschreitend angewendet wird. In Anbetracht des kardialen Risikos sollte die zulassungsüberschreitende Anwendung überwacht werden.

Gründe für den Widerruf / die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC hat das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Domperidon enthaltende Arzneimittel berücksichtigt.
- Der PRAC hat die Gesamtheit der vorgelegten Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Domperidon berücksichtigt.
- Nach Auffassung des PRAC geht Domperidon mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiale unerwünschte Arzneimittelwirkungen, einschließlich QT-Verlängerung und plötzlicher Herztod, einher. Besonders gefährdet sind Patienten im Alter über 60 Jahren, die hohe Dosen anwenden bzw. QT-verlängernde Begleitarzneimittel oder Präparate erhalten, welche die Plasmakonzentrationen von Domperidon erhöhen können.

- Nach Ansicht des PRAC kann das Risiko schwerwiegender kardialer unerwünschter Arzneimittelreaktionen minimiert werden, indem niedrigere Domperidondosen angewendet werden, die Behandlungsdauer eingeschränkt wird und die Behandlung von Patienten mit besonders hohem Risiko (Patienten mit mäßig bis stark beeinträchtigter Leberfunktion, Patienten mit bekannter Verlängerung der kardialen Reizleitungsintervalle, insbesondere der QTc, Patienten mit signifikanten Elektrolytstörungen oder kardialen Basiserkrankungen wie kongestives Herzversagen) und von Patienten unter Begleitbehandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln oder starken CYP3A4-Inhibitoren gegenindiziert wird. Einige der hochdosierten Formulierungen können daher nicht mehr empfohlen werden.
- Der PRAC stellte fest, dass die rektalen Formulierungen, die für die p\u00e4diatrische Anwendung zugelassen sind, die erforderliche empfohlene Dosisanpassung nach dem K\u00f6rpergewicht nicht zulassen und p\u00e4diatrische Patienten daher wom\u00f6glich einer h\u00f6heren Dosis als empfohlen ausgesetzt werden.
- Der PRAC stellte fest, dass Domperidon in dem Domperidon/Cinnarizin-Kombinationspräparat mit 15 mg und daher höher als die neu empfohlene Einzeldosis dosiert ist. Darüber hinaus sind die Belegdaten für die Wirksamkeit der Domperidon/Cinnarizin-Kombination bei Kinetosen begrenzt, liefern keinen Beweis für die Überlegenheit der Kombination gegenüber dem Präparat mit der Einzelkomponente und rechtfertigen es daher nicht, Patienten dem mit einem Kombinationspräparat einhergehenden zusätzlichen Risiko auszusetzen.
- Der PRAC vertrat die Meinung, dass die vorliegenden Daten zwar begrenzt sind, aber dennoch Wirksamkeit in der Indikation "Linderung der Symptome Übelkeit und Erbrechen" erkennen lassen.
- In den anderen Anwendungsgebieten außer "Linderung der Symptome Übelkeit und Erbrechen" liegen nach Auffassung des PRAC sehr begrenzte Beweise für die Wirksamkeit von Domperidon vor. Daher überwiegt das kardiale Risiko gegenüber dem möglichen Nutzen.
- Der PRAC gelangte zu der Ansicht, dass die Daten zugunsten der Wirksamkeit von Domperidon in der p\u00e4diatrischen Population begrenzt sind, und empfahl, die Wirksamkeit in diesem Patientenkollektiv durch die Erhebung weiterer Daten zu best\u00e4tigen.
- Darüber hinaus seien die pharmakokinetischen Daten zugunsten der rektalen Formulierungen begrenzt, sodass der PRAC empfahl, weitere Daten zu erheben, die einen Vergleich zwischen den oralen und rektalen Formulierungen ermöglichen.
- Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten, und vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der Implementierung weiterer Risikominimierungsmaßnahmen, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Domperidon enthaltender Präparate:
 - o bezüglich der Linderung der Symptome Übelkeit und Erbrechen günstig ist.
- Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten gelangte der PRAC ferner zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Domperidon enthaltender Präparate:
 - o in allen anderen, zurzeit zugelassenen Anwendungsgebieten nicht günstig ist
 - o bei hochdosierten oralen Formulierungen (über 10 mg) nicht günstig ist
 - o bei hochdosierten rektalen Formulierungen (60 mg) oder rektalen Formulierungen, die für die pädiatrische Anwendung zugelassen sind (10 mg), nicht günstig ist
 - o für die Kombination Domperidon/Cinnarizin nicht günstig ist -

empfiehlt der PRAC daher gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG:

- Den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für:
 - orale Formulierungen, die höher als 10 mg dosiert sind

- rektale Formulierungen, die zu 10 mg und zu 60 mg dosiert sind
- Kombinationsprodukte, die Domperidon/Cinnarizin enthalten
- Die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der verbleibenden, in Anhang I genannten, Domperidon enthaltenden Arzneimittel, für welche die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III der Empfehlung des PRAC dargelegt sind. Flüssigformulierungen zum Einnehmen sollte eine geeignete Messvorrichtung beigelegt werden.

Vorbehaltlich der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der Änderungen der Produktinformation und weiterer empfohlener Risikominimierungsmaßnahmen gelangte der PRAC folglich zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Domperidon enthaltender Arzneimittel günstig bleibt.

2 - Detaillierte Erklärung für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung im Großen und Ganzen zu. Unter Berücksichtigung der Entscheidung der Kommission zu dem Verfahren nach Artikel 30 zu Domperidon bestätigte die CMDh, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Indikation "Linderung der Symptome Übelkeit und Erbrechen" (einschließlich bei der pädiatrischen Population) positiv bleibt. Die CMDh hielt jedoch Änderungen vorgeschlagener Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für erforderlich (Anhang IV). Die CMDh berücksichtigte die Anfrage eines Zulassungsinhabers bezüglich der Fristen zur Einhaltung einiger vom PRAC vorgeschlagener Bedingungen. Die CMDh stimmte Folgendem zu:

- Einer Verlängerung der Frist für die Einreichung des Studienabschlussberichts zu Auflage 1 (Erhebung pädiatrischer Wirksamkeitsdaten) Um sicherzustellen, dass die Studie relevante Daten erbringt, sind die Zulassungsinhaber jedoch aufgefordert, die Protokolle von den zuständigen nationalen Behörden genehmigen zu lassen. Um darüber hinaus sicherzustellen, dass die zuständigen nationalen Behörden über den Fortschritt der Studie informiert sind, müssen die Zulassungsinhaber jährliche Aktualisierungen über den Verlauf der Rekrutierung in die Studie vorlegen. Die CMDh empfiehlt den Zulassungsinhabern dringend zu kooperieren, um eine unnötige Duplizierung von Studien zu vermeiden.
- Einer Verlängerung der Frist für die Einreichung des Studienabschlussberichts zu Auflage 2 (pharmakokinetische Studie zur Erhebung von Daten im Sinne eines Vergleichs zwischen den rektalen und oralen Formulierungen).
- Die CMDh berücksichtigte, dass die Studie zur Arzneimittelanwendung in Auflage 3 in mehr als einem Mitgliedstaat durchgeführt werden muss, um ihr Ziel der Überwachung der zulassungsüberschreitenden Anwendung zu erreichen.

Die CMDh nutzte die Gelegenheit, um die Beschreibung der Präparate, bei denen ein Widerruf der Zulassung empfohlen wird, klarzustellen:

- Der Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für:
 - orale Formulierungen in einer Stärke von über 10 mg
 - rektale Formulierungen in den Stärken 10 mg und 60 mg

Kombinationsprodukte, die Domperidon/Cinnarizin enthalten

Ferner wurden zur Verdeutlichung geringfügige Änderungen in die Produktinformation eingeführt.

Position der CMDh

Die CMDh erzielte unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 6. März 2014 gemäß Artikel 107k Absatz 1 und Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG eine Position zur Änderung oder zum Widerruf, je nachdem was zutrifft, der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Domperidon enthaltender Arzneimittel, für welche die relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind und den Bedingungen in Anhang IV unterliegen.