

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την ανάκληση ή την τροποποίηση των
όρων των αδειών κυκλοφορίας, κατά περίπτωση, και λεπτομερής
αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τη σύσταση της PRAC**

Επιστημονικά πορίσματα

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) εξέτασε την ακόλουθη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη:

1 – Σύσταση της PRAC

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Στα μέσα της δεκαετίας του 1980 διαπιστώθηκε πιθανή συσχέτιση των ενδοφλέβιων δόσεων δομπεριδόνης, χορηγούμενων ταχέως σε υψηλές δόσεις ως αντιεμετικών φαρμάκων στο πλαίσιο κυτταροτοξικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο, τόσο με την επιμήκυνση του διαστήματος QT όσο και με καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες. Κατά συνέπεια, τα ενδοφλέβια σκευάσματα αποσύρθηκαν παγκοσμίως.

Επακολούθως, τα καρδιαγγειακά συμβάματα που σχετίζονται με άλλες φαρμακευτικές μορφές της δομπεριδόνης, μεταξύ των οποίων ο κίνδυνος επιμήκυνσης του διαστήματος QT, οι αρρυθμίες και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, αποτέλεσαν αντικείμενο συζήτησης σε ευρωπαϊκό επίπεδο, στους κόλπους της Ομάδας Εργασίας για την Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP). Τον Οκτώβριο του 2011 η PhVWP κατέληξε σε συμφωνία επί τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος και ζήτησε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) του αρχικού προϊόντος να διενεργήσει φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη καθώς και ενδελεχή μελέτη του διαστήματος QTc. Ωστόσο, συνέχισαν να αναφέρονται νέα περιστατικά καρδιοτοξικότητας.

Σε αυτό το πλαίσιο, την 1η Μαρτίου 2013 το Βέλγιο ενημέρωσε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, σχετικά με την απόφασή του να κινηθεί διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 με αντικείμενο τη διατύπωση σύστασης από την PRAC σχετικά με το εάν, αφενός, η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω προϊόντων εξακολουθεί να είναι θετική για τις εγκεκριμένες ενδείξεις και το εάν, αφετέρου, οι άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν.

Η δομπεριδόνη είναι περιφερικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ντοπαμίνης D2 με γαστροκινητικές και αντιεμετικές ιδιότητες. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων ναυτίας και εμέτου ποικίλης αιτιολογίας. Η δομπεριδόνη δρα αναστέλλοντας τους υποδοχείς ντοπαμίνης στο ανθρώπινο έντερο και στη ζώνη ενεργοποίησης των χημειοϋποδοχέων, η οποία βρίσκεται έξω από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στην έσχατη πτέρυγα.

Η δομπεριδόνη χρησιμοποιείται ευρέως στην Ευρώπη από τη δεκαετία του 1970, όταν έλαβε για πρώτη φορά άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών. Ως διεθνής γενέθλιος ημερομηνία της δομπεριδόνης ορίστηκε ο Μάρτιος του 1978, όταν η δομπεριδόνη έλαβε για πρώτη φορά έγκριση στο Βέλγιο.

Οι εγκεκριμένες ενδείξεις της δομπεριδόνης, όπως αναφέρονται στο εταιρικό βασικό δελτίο δεδομένων (CCDS) του αρχικού φαρμάκου, αναφέρονται ακολούθως:

- Σύμπλεγμα συμπτωμάτων δυσπεψίας, τα οποία σχετίζονται συχνά με καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και οισοφαγίτιδα:
 - ο αίσθημα πληρότητας στο επιγάστριο, πρόωρος κορεσμός, αίσθημα κοιλιακής διόγκωσης, άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα
 - ο τυμπανισμός, ερυγή, μετεωρισμός

- ο ναυτία και έμετος
- ο πύρωση με ή χωρίς παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου στο στόμα
- Ναυτία και έμετος λειτουργικής, οργανικής, λοιμώδους ή διατροφικής αιτιολογίας
- Ναυτία και έμετος προκαλούμενα από:
 - ακτινοθεραπεία ή φαρμακευτική αγωγή
 - αγωνιστές ντοπαμίνης (όπως η λεβοντόπα και βρωμοκρυπτίνη) που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον.

Η δομπεριδόνη διατίθεται υπό μορφή ποικίλων σκευασμάτων με διάφορες εμπορικές ονομασίες, για χορήγηση από το στόμα ή από το ορθό. Η κυκλοφορία του σκευάσματος για ενδοφλέβια χορήγηση διεκόπη το 1985.

Η δομπεριδόνη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας ως προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης με κινναριζίνη και ενδείκνυται για την πρόληψη και θεραπεία των συμπτωμάτων της ναυτίας κίνησης.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη διατίθενται τόσο ως μη συνταγογραφούμενα όσο και ως συνταγογραφούμενα φάρμακα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα υφιστάμενα δεδομένα που στηρίζουν την αποτελεσματικότητα της δομπεριδόνης, η PRAC απεφάνθη ότι οι αποδείξεις^{1,2,3} που τεκμηριώνουν τη χρήση της στη γενική ένδειξη «ανακούφιση από τα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου σε ενήλικες» είναι εν γένει επαρκείς.

Τα δεδομένα που στηρίζουν τη χρήση σε παιδιά για την ανακούφιση από τα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου είναι περιορισμένα. Ωστόσο, δεν αναμένεται κάποια διαφορά στον μηχανισμό δράσης σε ενήλικες και παιδιά, σε ορισμένα δε κράτη μέλη υπάρχει μακροχρόνια κλινική εμπειρία από τη χρήση του εν λόγω προϊόντος σε παιδιά. Παρόλα αυτά, η PRAC έκρινε σκόπιμη τη διενέργεια περαιτέρω μελετών για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της δομπεριδόνης σε παιδιά τόσο για τη συγκεκριμένη ένδειξη όσο και για τη νέα συνιστώμενη δοσολογία.

Για όλες τις ενδείξεις πέραν της «ανακούφισης από τα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου», οι αποδείξεις αποτελεσματικότητας της δομπεριδόνης είναι εξαιρετικά περιορισμένες και, ως εκ τούτου, το δυνητικό όφελος του φαρμάκου αντισταθμίζεται από τον καρδιακό κίνδυνο που διαπιστώθηκε.

Τα διαθέσιμα κλινικά και μη κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν συστηματικά την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου σοβαρών και δυνητικά απειλητικών για τη ζωή καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση δομπεριδόνης. Οι κίνδυνοι είναι αυξημένοι σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, οι οποίοι λαμβάνουν υψηλές δόσεις ή/και ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα τα οποία επιμηκύνουν το διάστημα QT ή προϊόντα που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα της δομπεριδόνης στο πλάσμα. Συνεπώς, είναι σημαντικό να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μέσω περιορισμού της μέγιστης δόσης (10 mg έως και 3 φορές την ημέρα για ενήλικες και εφήβους 12 ετών και άνω με βάρος ≥ 35 kg), μείωσης της διάρκειας της θεραπείας στο συντομότερο χρονικό διάστημα που κρίνεται αναγκαίο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και αντενδείξεις της χρήσης άλλων φαρμάκων που είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QT. Επίσης, πρέπει να αντενδείκνυται η χορήγηση της δομπεριδόνης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, όπως και η συγχορήγησή της με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, λόγω της αναμενόμενης αύξησης των επιπέδων της στο πλάσμα.

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, EDMSEI-47380126.

Συνεπεία των νέων μέγιστων συνιστώμενων δόσεων, η PRAC έκρινε ότι ορισμένα σκευάσματα, όπως τα δισκία των 20 mg και τα υπόθετα των 60 mg παρουσιάζουν αρνητική σχέση οφέλους-κινδύνου και, συνεπώς, πρέπει να ανακληθούν.

Από την παρέκταση των υφιστάμενων φαρμακοκινητικών δεδομένων συνάγεται ότι το υπόθετο των 30 mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα είναι ισοδύναμο με το πόσιμο σκεύασμα των 10 mg χορηγούμενο 3 φορές την ημέρα. Ωστόσο, είναι σημαντικό το συμπέρασμα αυτό να επιβεβαιωθεί με κατάλληλη φαρμακοκινητική μελέτη.

Η PRAC έκρινε επίσης ότι ο συνδυασμός δομπεριδόνης/κινναριζίνης, ο οποίος περιέχει 15 mg δομπεριδόνης (δόση υψηλότερη από τη νέα συνιστώμενη ατομική δόση), παρουσιάζει αρνητική σχέση οφέλους-κινδύνου. Σε αυτή την κατεύθυνση, η PRAC επεσήμανε περαιτέρω ότι τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αφενός είναι πολύ περιορισμένα και, αφετέρου, δεν καταδεικνύουν την ανωτερότητα του συνδυασμού έναντι του προϊόντος μεμονωμένου συστατικού. Υπό αυτές τις συνθήκες, οι ασθενείς δεν πρέπει να εκτίθενται στον πρόσθετο κίνδυνο που σχετίζεται με το προϊόν συνδυασμού.

Η δομπεριδόνη δεν έχει λάβει σε όλα τα κράτη μέλη άδεια κυκλοφορίας για παιδιατρική χρήση στον υποπληθυσμό ηλικίας κάτω των 12 ετών και σε εφήβους με βάρος <35 kg. Στις περιπτώσεις που έχει λάβει έγκριση, παρατηρείται ότι η συνιστώμενη δοσολογία ποικίλει ανάλογα με το προϊόν και κυμαίνεται από 0,25-0,5 mg/kg, χορηγούμενα 3 με 4 φορές την ημέρα. Για τους προαναφερθέντες λόγους, είναι καίριας σημασίας οι ασθενείς να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση. Η PRAC έκρινε σκόπιμη τη διατύπωση σύστασης για χορήγηση δόσης 0,25 mg/kg έως και 3 φορές την ημέρα.

Η PRAC επεσήμανε επίσης ότι τα χορηγούμενα από το ορθό σκευάσματα των 10 mg τα οποία έχουν εγκριθεί για παιδιατρική χρήση δεν επιτρέπουν την προτεινόμενη προσαρμογή της δόσης ανάλογα με το σωματικό βάρος, γεγονός που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση των παιδιατρικών ασθενών σε δόση μεγαλύτερη από αυτήν που ορίζεται στη νέα σύσταση. Συνεπώς, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των χορηγούμενων από το ορθό σκευασμάτων για παιδιατρικούς ασθενείς είναι αρνητική λόγω της πιθανής υπερδοσολογίας. Όταν είναι εφικτό, στους παιδιατρικούς ασθενείς πρέπει να χορηγούνται άλλα σκευάσματα που επιτρέπουν την επίτευξη μεγαλύτερης ακρίβειας στη δοσολογία (π.χ. πόσιμα διαλύματα) μέσω κατάλληλης δοσιμετρικής διάταξης.

Μη προβλεπόμενη χρήση της δομπεριδόνης έχει διαπιστωθεί σε περιπτώσεις όπως η ΓΟΠΝ, η γαστροπάρεση και η διέγερση της γαλουχίας. Δεδομένου του καρδιακού κινδύνου, η μη προβλεπόμενη χρήση πρέπει να παρακολουθείται.

Λόγοι για την ανάκληση / τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν προς τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της δομπεριδόνης.
- Η PRAC έκρινε ότι η δομπεριδόνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένης της επιμήκυνσης του διαστήματος QT και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Οι κίνδυνοι είναι μεγαλύτεροι σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, οι οποίοι λαμβάνουν υψηλές δόσεις ή/και ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα τα οποία επιμηκύνουν το διάστημα QT ή προϊόντα που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα της δομπεριδόνης στο πλάσμα.
- Η PRAC έκρινε ότι ο κίνδυνος σοβαρών καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να ελαχιστοποιηθεί μέσω της χρήσης μικρότερων δόσεων δομπεριδόνης, μέσω του περιορισμού της διάρκειας της θεραπείας και της αντένδειξης χορήγησης της θεραπείας σε ασθενείς που διατρέχουν εξαιρετικά αυξημένο κίνδυνο (ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ασθενείς με γνωστή υφιστάμενη επιμήκυνση των διαστημάτων καρδιακής αγωγιμότητας, ιδίως του διαστήματος QTc, ασθενείς με σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή υποκείμενες

καρδιακές νόσους όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία επιμηκύνουν το διάστημα QT ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4. Συνεπώς, δεν συνιστάται πλέον η χρήση ορισμένων από τα σκευάσματα υψηλών δόσεων.

- Η PRAC επεσήμανε ότι τα χορηγούμενα από το ορθό σκευάσματα για παιδιατρικούς ασθενείς δεν επιτρέπουν την απαραίτητη προσαρμογή της συνιστώμενης δόσης ανάλογα με το σωματικό βάρος και, συνεπώς, είναι πιθανόν να οδηγήσουν σε έκθεση των παιδιατρικών ασθενών σε δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη.
- Η PRAC επεσήμανε ότι, στον συνδυασμό δομπεριδόνης/κινναριζίνης, η δομπεριδόνη χορηγείται σε δόση των 15 mg, η οποία είναι υψηλότερη από τη νέα συνιστώμενη ατομική δόση. Επιπλέον, τα δεδομένα προς στήριξη της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού δομπεριδόνης/κινναριζίνης στη ναυτία κίνησης είναι περιορισμένα, δεν καταδεικνύουν την ανωτερότητα του συνδυασμού έναντι του προϊόντος μεμονωμένου συστατικού και, συνεπώς, δεν τεκμηριώνουν τη σκοπιμότητα της έκθεσης των ασθενών στον πρόσθετο κίνδυνο που συνδέεται με το προϊόν συνδυασμού.
- Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα υφιστάμενα δεδομένα, παρότι περιορισμένα, υποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην ένδειξη «ανακούφιση από τα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου».
- Η PRAC διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι τα υφιστάμενα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της δομπεριδόνης σε ενδείξεις εκτός από την «ανακούφιση από τα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου» είναι πολύ περιορισμένα και, συνεπώς, το δυνητικό όφελος αντισταθμίζεται από τον καρδιακό κίνδυνο.
- Η PRAC έκρινε ότι τα δεδομένα που στηρίζουν την αποτελεσματικότητα της δομπεριδόνης στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένα και εισηγήθηκε την υποβολή περαιτέρω δεδομένων για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας στον συγκεκριμένο πληθυσμό.
- Η PRAC έκρινε ότι τα φαρμακοκινητικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης των χορηγούμενων από το ορθό σκευασμάτων είναι περιορισμένα και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε την υποβολή περαιτέρω δεδομένων ώστε να καταστεί εφικτή σύγκριση μεταξύ των σκευασμάτων για χορήγηση από το στόμα και των σκευασμάτων για χορήγηση από το ορθό.
- Εκτιμώντας όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, υπό την προϋπόθεση τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος και εφαρμογής άλλων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη:
 - ο Είναι θετική για την ανακούφιση από τα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου.
- Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη:
 - ο Δεν είναι θετική για όλες τις άλλες επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις.
 - ο Δεν είναι θετική για υψηλές δόσεις πόσιμων σκευασμάτων (υψηλότερες των 10 mg).
 - ο Δεν είναι θετική για υψηλές δόσεις σκευασμάτων χορηγούμενων από το ορθό (60 mg) ή σκευασμάτων χορηγούμενων από το ορθό για παιδιατρικούς ασθενείς (10 mg).
 - ο Δεν είναι θετική για τον συνδυασμό δομπεριδόνης/κινναριζίνης.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η PRAC εισηγείται:

- Την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας για:
 - πόσιμα σκευάσματα χορηγούμενα σε δόση μεγαλύτερη των 10 mg
 - σκευάσματα των 10 mg και 60 mg χορηγούμενα από το ορθό
 - προϊόντα συνδυασμού που περιέχουν δομπεριδόνη/κινναριζίνη

- Την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη και αναφέρονται στο παράρτημα I. Οι σχετικές παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο παράρτημα III της σύστασης της PRAC. Τα πόσιμα υγρά σκευάσματα πρέπει να παρέχονται με κατάλληλη δοσιμετρική διάταξη.

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη παραμένει θετική, υπό τους όρους των αδειών κυκλοφορίας και υπό την προϋπόθεση τροποποίησης των πληροφοριών προϊόντος και εφαρμογής των λοιπών συνιστώμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

2 – Λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τη σύσταση της PRAC

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), αφού εξέτασε τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων. Λαμβάνοντας υπόψη την απόφαση της Επιτροπής σχετικά με τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 30 για τη δομπεριδόνη, η CMDh επιβεβαίωσε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για την ένδειξη «ανακούφιση από τα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου» (περιλαμβανομένου του παιδιατρικού πληθυσμού) παραμένει θετική. Ωστόσο, η CMDh έκρινε ότι απαιτούνται αλλαγές στους προτεινόμενους όρους των αδειών κυκλοφορίας (παράρτημα IV). Η CMDh εξέτασε το αίτημα ενός ΚΑΚ σχετικά με τις προθεσμίες ικανοποίησης ορισμένων από τους όρους που προτείνει η PRAC και συμφώνησε ως προς:

- Την παράταση της προθεσμίας υποβολής της τελικής έκθεσης της μελέτης σύμφωνα με τον όρο 1 (υποβολή δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα στον παιδιατρικό πληθυσμό). Ωστόσο, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η μελέτη θα παράσχει συναφή δεδομένα, ζητείται από τους ΚΑΚ να υποβάλουν προς έγκριση τα πρωτόκολλα στις εθνικές αρμόδιες αρχές. Επιπλέον, για να διασφαλιστεί ότι οι εθνικές αρμόδιες αρχές είναι ενήμερες για την πρόοδο της μελέτης, οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν ετήσιες επικαιροποιήσεις σχετικά με την πρόοδο ένταξης ασθενών στη μελέτη. Η CMDh συνιστά μετ' επιτάσεως τη συνεργασία μεταξύ των ΚΑΚ, ώστε να αποφευχθεί η άσκοπη αλληλοεπικάλυψη των μελετών.
- Την παράταση της προθεσμίας υποβολής της τελικής έκθεσης της μελέτης σύμφωνα με τον όρο 2 (φαρμακοκινητική μελέτη για την υποβολή δεδομένων που θα επιτρέψουν τη σύγκριση μεταξύ των σκευασμάτων για χορήγηση από το ορθό και των σκευασμάτων για χορήγηση από το στόμα).
- Η CMDh έκρινε ότι η μελέτη χρήσης του φαρμάκου σύμφωνα με τον όρο 3 πρέπει να διενεργηθεί σε περισσότερα από ένα κράτη μέλη ώστε να επιτευχθεί ο στόχος της παρακολούθησης της μη προβλεπόμενης χρήσης.

Επιπλέον, η CMDh προσέθεσε την ακόλουθη διευκρίνιση στην περιγραφή των προϊόντων για τα οποία συνιστάται ανάκληση:

- Η ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας αφορά τα ακόλουθα προϊόντα:
 - πόσιμα σκευάσματα περιεκτικότητας μεγαλύτερης των 10 mg
 - σκευάσματα των 10 mg και 60 mg για χορήγηση από το ορθό
 - προϊόντα συνδυασμού που περιέχουν δομπεριδόνη/κινναριζίνη

Στις πληροφορίες του προϊόντος προστέθηκαν για λόγους σαφήνειας και ορισμένες τροποποιήσεις μικρής έκτασης.

Θέση της CMDh

Έχοντας λάβει υπόψη τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) της 6ης Μαρτίου 2014 βάσει του άρθρου 107ια παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh τοποθετήθηκε υπέρ της τροποποίησης ή της ανάκλησης, κατά περίπτωση, των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη. Οι σχετικές παράγραφοι των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης περιγράφονται στο παράρτημα III , οι δε όροι παρατίθενται στο παράρτημα IV.