

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for inddragelse eller i givet fald ændring af markedsføringstilladelse samt detaljeret redegørelse for afvigelserne fra anbefalingen fra PRAC (Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering)

Videnskabelige konklusioner

CMD(h) (koordinationsgruppe vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure - lægemidler til mennesker) har gennemgået nedenstående anbefaling fra PRAC for lægemidler indeholdende domperidon:

1 - PRAC's anbefaling

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

I midten af 1980'erne blev der konstateret en mulig sammenhæng mellem domperidon og QT-forlængelse og kardiale bivirkninger, når der blev anvendt store, hurtigt indgivne intravenøse doser af domperidon som antiemetikum under cytotoxisk behandling af kræftpatienter. Som følge heraf blev den intravenøse formulering trukket tilbage verden over.

Efterfølgende har arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning (PhVWP) på europæisk plan drøftet kardiovaskulære hændelser knyttet til andre lægemiddelformer af domperidon, herunder risikoen for QT-forlængelse, arytmier og pludselig kardial død. I oktober 2011 vedtog PhVWP ændringer af produktinformationen, og indehaveren af markedsføringstilladelsen for det oprindelige lægemiddel blev anmodet om at udføre en farmakoepidemiologisk undersøgelse og en gennemgribende QTc-undersøgelse. Der blev imidlertid fortsat indberettet nye tilfælde af kardiotoxicitet.

På denne baggrund foretog Belgien den 1. marts 2013 i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF en indbringelse for det europæiske Lægemiddelagentur med anmodning om, at PRAC fremsatte en anbefaling om, hvorvidt benefit/risk-forholdet for disse lægemidler fortsat er positivt til de godkendte indikationer, og hvorvidt markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende domperidon bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Domperidon er en perifer dopamin D₂-receptorantagonist med gastrokinetiske og antiemetiske egenskaber. Det anvendes til symptomatisk behandling af kvalme og opkastning af forskellig årsag. Det virker ved at hæmme dopaminreceptorer i den humane tarm og i aktiveringszonen for kemoreceptorer, der ligger i area postrema uden for blod-hjernebarrieren.

Domperidon har haft udbredt anvendelse i Europa siden 1970'erne, hvor det første gang blev godkendt via nationale procedurer. Den internationale fremkomst af domperidon regnes for at have fundet sted i marts 1978, hvor den første godkendelse af domperidon blev udstedt i Belgien.

Der er følgende godkendte indikationer for domperidon i henhold til virksomhedens centrale datablad for det oprindelige lægemiddel:

- Det dyspeptiske symptomkompleks, der ofte optræder sammen med forsinket ventrikeltømning, gastroøsofageal reflux og øsofagitis:
 - fornemmelse af epigastrisk fyldthed, tidlig mæthed, fornemmelse af abdominal oppression, øvre abdominalsmerter
 - oppustethed, eruktation, flatulens
 - kvalme og opkastning
 - halsbrand med eller uden tilbagestrømning af maveindhold i munden
- kvalme og opkastning af funktionel, organisk, infektiøs eller ernæringsmæssig oprindelse

- kvalme og opkastning forårsaget af:
 - stråleterapi eller medikamentel behandling
 - dopaminagonister (såsom L-dopa og bromocriptin), der anvendes til behandling af Parkinsons sygdom

Domperidon markedsføres i eller række formuleringer til oral eller rektal indgift under forskellige handelsnavne. En intravenøs formulering blev trukket tilbage i 1985.

Domperidon er desuden godkendt i en fastdosiskombination med cinnarizin og er indiceret til forebyggelse og behandling af symptomer ved transportsyge.

Lægemidler indeholdende domperidon fås som håndkøbsmedicin og som receptpligtig medicin.

Ved vurdering af de eksisterende data til dokumentation af virkningen af domperidon konkluderede PRAC, at der overordnet er tilstrækkelig evidens^{1,2,3} for anvendelsen til den generelle indikation lindring af symptomerne ved kvalme og opkastning hos voksne. Der er begrænsede data til dokumentation af pædiatrisk anvendelse til lindring af kvalme og opkastning. Virkningsmekanismen hos børn forventes dog ikke at være anderledes end hos voksne, og nogle medlemsstater har lang klinisk erfaring med lægemidlet hos børn. PRAC fandt det dog hensigtsmæssigt med yderligere undersøgelser til dokumentation af virkningen af domperidon til denne indikation til børn ved den nye anbefalede dosering.

Til alle indikationer bortset fra »lindring af symptomerne ved kvalme og opkastning« er evidensen for virkningen af domperidon ekstremt begrænset, hvorfor de potentielle fordele anses for at opvejes af den fundne kardiale risiko.

De foreliggende kliniske og ikke-kliniske data viser samstemmende øget risiko for alvorlige og potentielt livstruende kardiale bivirkninger med domperidon. Risiciene er øget hos patienter over 60 år, som anvender høje doser og/eller samtidig får QT-forlængende lægemidler eller lægemidler, der kan øge plasmakoncentrationen af domperidon. Det er derfor vigtigt at minimere risikoen ved at begrænse den maksimale dosis (10 mg op til tre gange dagligt til voksne og unge over 12 år med legemsvægt \geq 35 kg), behandle i den kortest mulige tid, der er nødvendig til kontrol af symptomerne, og kontraindicere andre lægemidler, som også forlænger QT-intervallet. Domperidon bør ligeledes være kontraindiceret ved moderat til svær leverfunktionsnedsættelse og ved koadministration af potente CYP3A4-hæmmere på grund af den forventede højere plasmakoncentration af domperidon.

Som følge af de nye anbefalede maksimale doser fandt PRAC, at visse formuleringer såsom tabletter på 20 mg og suppositorier på 60 mg har negativt benefit/risk-forhold og bør trækkes tilbage. Ved ekstrapolation af eksisterende farmakokinetiske data kan det konkluderes, at et 30 mg suppositorium to gange dagligt kan forventes at være ækvivalent med 10 mg oralt tre gange dagligt. Det er imidlertid vigtigt, at dette bekræftes ved en fyldestgørende farmakokinetisk undersøgelse.

PRAC fandt desuden, at kombinationen domperidon/cinnarizin, der indeholder 15 mg domperidon (mere end den anbefalede nye enkeltdosis) har negativt risk/benefit-forhold. I denne forbindelse bemærkede PRAC yderligere, at dataene vedrørende virkning ikke kun er begrænsede, men faktisk ikke dokumenterer kombinationspræparatets overlegenhed over enkeltkomponentpræparatet. Under

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.

disse forudsætninger bør patienterne ikke udsættes for den ekstra risiko, der knyttet til et kombinationslægemiddel.

Domperidon er ikke godkendt i alle medlemsstater til pædiatrisk anvendelse hos populationen under 12 år eller unge <35 kg. Hvor en sådan godkendelse foreligger, ses den aktuelt godkendte dosering at variere fra 0,25 til 0,5 mg/kg 3 til 4 gange dagligt. Af ovennævnte grunde er det afgørende, at patienterne får den laveste effektive dosis, og PRAC fandt det passende at anbefale 0,25 mg/kg op til tre gange dagligt.

PRAC bemærkede desuden, at de rektale 10 mg formuleringer, der er godkendt til pædiatrisk brug, ikke giver mulighed for den anbefalede dosisjustering i henhold til legemsvægt og derfor må forventes at ville udsætte pædiatriske patienter for højere dosis end den nye anbefalede. PRAC konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for rektale formuleringer til pædiatriske patienter er negativt på grund af potentialet for overdosering. Om muligt bør der til pædiatriske patienter anvendes andre formuleringer, der giver mulighed for mere nøjagtig dosering (f.eks. oral opløsning), og de bør leveres med en egnet doseringsanordning.

Ikke godkendt anvendelse af domperidon vides at finde sted til lidelser såsom gastroøsofageal reflukssygdom, gastroparese og stimulation af laktation. På baggrund af den kardiale risiko bør ikke godkendt anvendelse overvåges.

Begrundelse for inddragelse/ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende domperidon,
- PRAC vurderede samtlige forelagte data om virkningen og sikkerheden af domperidon,
- PRAC fandt, at domperidon er forbundet med øget risiko for alvorlige kardiale bivirkninger, herunder QT-forlængelse og pludselig kardial død. Risiciene er større hos patienter over 60 år, som anvender høje doser og/eller samtidig får QT-forlængende lægemidler eller lægemidler, der øger plasmakoncentrationen af domperidon,
- PRAC anså risikoen for alvorlige kardiale lægemiddelreaktioner for at kunne minimeres ved at anvende lavere doser af domperidon, begrænse behandlingens varighed og kontraindicere behandlingen hos patienter med særligt høj risiko (patienter med moderat eller svær leverfunktionsnedsættelse, patienter med kendt forlængelse af kardiale ledningsintervaller, navnlig QTc, patienter med betydningsfuld elektrolytforstyrrelse eller underliggende kardial sygdom såsom venstresidig hjerteinsufficiens) og patienter i behandling med QT-forlængende lægemidler eller potente CYP3A4-hæmmere. Det må derfor frarådes at anvende visse af højdosisformuleringerne,
- PRAC bemærkede, at de rektale formuleringer, der er godkendt til pædiatrisk brug, ikke giver mulighed for den anbefalede dosisjustering i henhold til legemsvægt og derfor må forventes at ville udsætte pædiatriske patienter for højere dosis end den nye anbefalede,
- PRAC bemærkede, at kombinationen domperidon/cinnarizin indeholder 15 mg domperidon, hvilket er højere end den anbefalede nye enkeltdosis. Desuden er data til støtte for virkningen af kombinationen domperidon/cinnarizin mod transportsyge begrænsede og viser ikke overlegenhed af kombinationen i forhold til enkeltkomponentlægemidlet, hvorfor det ikke er berettiget at udsætte patienterne for den ekstra risiko, der er forbundet med et kombinationslægemiddel,

- PRAC fandt, at de eksisterende data, skønt de er begrænsede, viser virkning ved indikationen »symptomatisk lindring af kvalme og opkastning«,
- PRAC fandt desuden, at der kun er meget begrænsede data om virkningen af domperidon ved andre indikationer end »symptomatisk lindring af kvalme og opkastning«, hvorfor den potentielle fordel opvejes af den kardiale risiko,
- PRAC fandt, at dataene til støtte for virkningen af domperidon hos den pædiatriske population er begrænsede, og anbefalede, at der genereres yderligere data til at bekræfte virkningen hos denne patientpopulation,
- PRAC fandt, at de farmakokinetiske data til støtte for de rektale formuleringer er begrænsede, og anbefalede derfor, at der genereres yderligere data, der gør det muligt at sammenligne de orale og rektale formuleringer,
- af de foreliggende data konkluderede PRAC, at under forudsætning af ændringer i produktinformationen og andre risikominimeringsforanstaltninger er benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende domperidon:
 - positivt til lindring af symptomerne ved kvalme og opkastning,
- af de foreliggende data konkluderede PRAC desuden, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende domperidon:
 - ikke er positivt til de øvrige godkendte indikationer,
 - ikke er positivt for orale højdosisformuleringer (over 10 mg),
 - ikke er positivt for rektale højdosisformuleringer (60 mg) eller rektale formuleringer godkendt til pædiatrisk anvendelse (10 mg),
 - ikke er positivt til kombination domperidon/cinnarizin,

anbefaler PRAC i medfør af artikel 116 i direktiv 2001/83/EF:

- inddragelse af markedsføringstilladelse for:
 - orale formuleringer med styrke over 10 mg
 - rektale formuleringer i styrkerne 10 mg og 60 mg
 - kombinationslægemidler indeholdende domperidon/cinnarizin,
- ændring af markedsføringstilladelsen for de orale formuleringer af de øvrige domperidonholdige lægemidler, der er omhandlet i bilag 1, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet, og indlægssedlen fremgår af bilag III til PRAC's 's udtalelse. Orale væskeformige formuleringer skal leveres med en egnet doseringsanordning,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende domperidon fortsat er positivt under forudsætning af de anbefalede betingelser for markedsføringstilladelse og ændringer af produktinformationen samt de øvrige anbefalede risikominimeringsforanstaltninger.

2 – Detaljeret begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling tilsluttede CMD(h) (koordinationsgruppe vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure - lægemidler til mennesker) sig de overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelsen for anbefalingen. Med henvisning til Kommissionens

beslutning vedrørende artikel 30-proceduren for domperidon bekræftede CMD(h), at benefit/risk-forholdet for indikationerne »lindring af kvalme og opkastning« (også hos den pædiatriske population) fortsat er positivt. CMD(h) fandt dog, at der var behov for ændringer i de foreslåede betingelser for markedsføringstilladelse (bilag IV). CMD(h) tog hensyn til anmodningen fra den ene markedsføringstilladelsesindehaver vedrørende tidsfristen for opfyldelse af visse af de betingelser, der var fremsat af PRAC. CMD(h) tilsluttede sig:

- forlængelse af fristen for indsendelse af slutrapporten for undersøgelsen vedrørende betingelse 1 (generering af pædiatriske data vedrørende virkning). For at sikre, at undersøgelsen giver relevante data, anmodes indehaverne af markedsføringstilladelse dog om at indsende protokoller til godkendelse hos de nationale kompetente myndigheder. For at sikre, at de nationale kompetente myndigheder holdes orienteret om forløbet af undersøgelsen, anmodes indehaverne af markedsføringstilladelse endvidere om at indsende årlige statusrapporter om forløbet af rekrutteringen til undersøgelsen. CMD(h) anbefaler stærkt, at indehaverne af markedsføringstilladelse samarbejder for at undgå unødigt overlappning mellem undersøgelserne,
- forlængelse af fristen for indsendelse af slutrapporten om undersøgelsen vedrørende betingelse 2 (farmakokinetisk undersøgelse til sammenligning af de rektale og orale formuleringer),
- CMD(h) fandt, at undersøgelsen af lægemiddelanvendelse i betingelse 3 bør udføres i mere end én medlemsstat for at opfylde formålet om overvågning af ikke-godkendt anvendelse.

Derudover benyttede CMD(h) lejligheden til at indføre følgende præcisering i beskrivelsen af de lægemidler, der anbefales trukket tilbage:

- inddragelse af markedsføringstilladelse for:
 - orale formuleringer med styrke over 10 mg
 - rektale formuleringer i styrkerne 10 mg og 60 mg
 - kombinationslægemidler indeholdende domperidon/cinnarizin

Endvidere blev der af klarhedshensyn indført mindre rettelser i produktinformationen.

CMD(h)'s standpunkt

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 6. marts 2014 i henhold til artikel 107k, stk. 1 og 2, i direktiv 2000/83/EF tog CMD(h) stilling til ændring eller i givet fald inddragelse af markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende domperidon, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen er gengivet i bilag III, og betingelserne fremgår af bilag IV.