

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle tai myyntilupien ehtojen muuttamiselle soveltuvin osin sekä yksityiskohtainen selvitys lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista

Tieteelliset johtopäätökset

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) arvioi seuraavan suosituksen, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) antoi domperidonia sisältävistä lääkevalmisteista:

1 - PRAC:n suositus

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Domperidonin ja QT-ajan pidentymisen sekä sydämeen liittyvien haittavaikutusten mahdollinen yhteys havaittiin 1980-luvun puolivälissä, kun suuria ja nopeasti annettuja laskimonsisäisiä annoksia käytettiin pahoinvointilääkkeenä syöpäpotilaiden solunsalpaajahoidon aikana. Siksi laskimonsisäisesti annettava valmiste vedettiin markkinoilta maailmanlaajuisesti.

Sen jälkeen domperidonin muihin lääkemuotoihin liittyvistä kardiovaskulaarisista tapahtumista, kuten QT-ajan pidentymisen, rytmihäiriöiden ja äkillisen sydänkuoleman riskistä, on keskusteltu Euroopan tasolla lääketurvatyöryhmässä (PhVWP). Lokakuussa 2011 lääketurvatyöryhmä hyväksyi muutoksia tuotetietoihin, ja alkuperäisvalmisteen myyntiluvan haltijaa pyydettiin tekemään farmakoepidemiologinen tutkimus ja perusteellinen QTc-tutkimus. Ilmoituksia uusista sydäntoksisuustapahtumista tehtiin kuitenkin edelleen.

Niinpä Belgia ilmoitti 1. maaliskuuta 2013 Euroopan lääkevirastolle päättäneensä panna direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla vireille 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn ja pyytää lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealta suositusta siitä, onko näiden valmisteiden hyöty-riskisuhde edelleen myönteinen hyväksytyissä käyttöaiheissa ja tulisiko domperidonia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Domperidoni on perifeerinen dopamiini-D2-reseptorin salpaaja, jolla on gastrokineettisiä ja antiemeettisiä ominaisuuksia. Sitä käytetään eri syistä johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon. Se vaikuttaa estämällä dopamiinireseptoreja ihmisen suolistossa ja kemoreseptorialueella (CTZ), joka sijaitsee veri-aivoesteen ulkopuolella area postremassa.

Domperidonia on ollut yleisessä käytössä Euroopassa sen jälkeen, kun sille myönnettiin ensimmäinen myyntilupa 1970-luvulla kansallisten menettelyjen kautta. Domperidoni sai myyntiluvan ensimmäisenä Belgiassa maaliskuussa 1978.

Domperidonin hyväksytyt käyttöaiheet, jotka on lueteltu alkuperäisvalmisteen CDS-asiakirjassa, ovat seuraavat:

- Dyspeptinen oireryhmä, johon liittyy usein viivästynyt mahan tyhjeneminen, gastroesofageaalinen refluksi ja ruokatorven tulehdus:
 - täyteen tunne sydäneläällä, varhainen täyttymisen tunne, tunne vatsan turpoamisesta, ylävatsakipu
 - turvotus, röyhtäily, ilmavaivat
 - pahoinvointi ja oksentelu
 - närästys, johon saattaa liittyä mahansisällön nousu ruokatorveen.
- Toiminnallinen, elimellisistä syistä johtuva, infektioperäinen tai ruokavaliosta johtuva pahoinvointi ja oksentelu

- Seuraavista syistä johtuva pahoinvointi ja oksentelu:
 - sädehoito tai lääkehoito
 - dopamiiniagonistit (kuten L-dopa ja bromokryptiini), joita käytetään Parkinsonin taudin hoidossa.

Domperidonia markkinoidaan useissa eri lääkemuoodoissa, kuten peräpuikkoina ja suun kautta annettavissa lääkemuoodoissa, ja eri kaupanimillä. Laskimonsisäisesti annettavan lääkemuodon käyttö lopetettiin vuonna 1985.

Domperidoni on hyväksytty myös kiinteäannoksiseksi yhdistelmävalmisteeiksi, joka sisältää sinneritsiinia. Käyttöaiheena on matkapahoinvointiin liittyvien oireiden ehkäisy ja hoito.

Domperidonia sisältäviä lääkevalmisteita on saatavana itsehoitovalmisteina ja reseptilääkkeinä.

Tarkastellessaan olemassa olevia tietoja, jotka tukevat domperidonin tehoa, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että aikuisten pahoinvoinnin ja oksentelun oireiden lievityksen tueksi on riittävästi näyttöä^{1,2,3}.

Lasten pahoinvoinnin ja oksentelun oireiden lievityksen tueksi on vain vähän tietoja. Ei kuitenkaan ole oletettavaa, että vaikutusmekanismi on lapsilla erilainen kuin aikuisilla, ja joissakin jäsenvaltioissa on pitkäaikaista kliinistä kokemusta valmisteen käytöstä lapsilla. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea kuitenkin katsoi, että tarvitaan lisätutkimuksia, joissa dokumentoidaan domperidonin teho lapsilla kyseisessä käyttöaiheessa sekä uuden suositellun annostuksen teho.

Domperidonin tehosta muissa käyttöaiheissa kuin pahoinvoinnin ja oksentelun oireiden lievityksessä on erittäin vähän näyttöä, joten havaitun sydämelle koituvan riskin katsotaan olevan suurempi kuin mahdolliset hyödyt.

Käytettävissä olevat kliiniset ja ei-kliiniset tiedot viittaavat johdonmukaisesti siihen, että domperidonin käyttö suurentaa vakavien ja mahdollisesti hengenvaarallisten sydämeen liittyvien lääkkeen haittavaikutusten riskiä. Riskit ovat kohonneet yli 60-vuotiailla potilailla, jotka käyttävät suuria annoksia ja/tai käyttävät samanaikaisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä tai valmisteita, jotka saattavat nostaa domperidonin pitoisuutta plasmassa. Siksi on tärkeää pienentää riskejä rajoittamalla enimmäisannosta (10 mg enintään 3 kertaa vuorokaudessa aikuisille ja 12 vuotta täyttäneille nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg), rajoittamalla hoidon kesto lyhyimmäksi mahdolliseksi ajaksi, jolla oireet saadaan hallintaan, sekä määrittämällä vasta-aiheiseksi muut lääkkeet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. Vasta-aiheista on myös domperidonin käyttö potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, sekä samanaikainen käyttö tehokkaiden CYP3A4-estäjien kanssa, sillä tämän odotetaan nostavan domperidonin pitoisuutta plasmassa.

Koska enimmäisannoksista annettiin uudet suositukset, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että tiettyjen lääkemuootojen, kuten 20 mg:n tablettien ja 60 mg:n peräpuikkojen, hyöty-riskisuhde on kielteinen ja niiden myyntiluvat on peruutettava. Olemassa olevien farmakokineettisten tietojen ekstrapoloinnin perusteella voidaan päätellä, että 30 mg:n peräpuikko kahdesti päivässä annettuna vastaa suun kautta kolmesti päivässä otettavaa 10 mg:n valmistetta. On kuitenkin tärkeää, että tämä vahvistetaan asianmukaisella farmakokineettisellä tutkimuksella.

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. Julkaisematon sisäinen raportti. Heinäkuu 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.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi myös, että domperidonin ja sinneritsiin yhdistelmän, joka sisältää 15 mg domperidonia (mikä on enemmän kuin uusi suositus yksittäisestä annoksesta), hyöty-riskisuhde on kielteinen. Tältä osin lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että tehoa koskevia tietoja on vähän eivätkä ne edes osoita, että yhdistelmä on tehokkaampi kuin yksin käytettävä valmiste. Näissä olosuhteissa potilaita ei pidä altistaa yhdistelmävalmisteeseen liittyvälle riskille.

Domperidonia ei ole hyväksytty kaikissa jäsenvaltioissa käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille ja alle 35 kg painaville nuorille. Niissä maissa, joissa se on hyväksytty, nykyiset annostussuositukset vaihtelevat valmisteittain välillä 0,25–0,5 mg painokiloa kohden 3–4 kertaa vuorokaudessa. Edellä mainituista syistä on erittäin tärkeää, että potilaille annetaan pienin vaikuttava annos. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että suositeltu annos 0,25 mg painokiloa kohden enintään kolmesti vuorokaudessa oli asianmukainen.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi myös, että peräsuolen kautta annettavien lääkemuotojen, joiden vahvuus on 10 mg ja jotka on hyväksytty käytettäväksi lapsille, annosta ei voi muuttaa painon mukaisesti, joten lapsipotilaat saavat todennäköisesti uutta annossuositusta suuremman annoksen. Siksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että lapsipotilaille tarkoitettujen peräsuolen kautta annettavien lääkemuotojen hyöty-riskisuhde on kielteinen mahdollisen yliannostusvaaran vuoksi. Lapsipotilailla on käytettävä mahdollisuuksien mukaan muita lääkemuotoja (kuten oraaliuosta), joissa voidaan noudattaa tarkempaa annostusta, ja niiden mukana on toimitettava asianmukainen mittausväline.

On tiedossa, että domperidonia käytetään käyttöohjeen vastaisesti esimerkiksi ruokatorven refluksitaudin (GERD) ja gastropareesin hoitoon sekä maidonerityksen stimulaatioon. Käyttöohjeen vastaista käyttöä on seurattava sydämelle koituvan riskin vuoksi.

Perusteet myyntiluvan peruuttamiselle tai myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski domperidonia sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC tarkasteli kaikkia domperidonin turvallisuuden ja tehon tueksi toimitettuja tietoja.
- PRAC katsoi, että domperidoniin liittyy suurentunut riski vakavasta sydämeen kohdistuvasta lääkkeen haittavaikutuksesta, kuten QT-ajan pidentymisestä ja äkillisestä sydänkuolemasta. Riskit ovat kohonneet yli 60-vuotiailla potilailla, jotka käyttävät suuria annoksia ja/tai käyttävät samanaikaisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä tai valmisteita, jotka saattavat nostaa domperidonin pitoisuutta plasmassa.
- PRAC katsoi, että vakavien sydämeen kohdistuvien lääkkeen haittavaikutusten riski voidaan minimoida pienentämällä domperidonin annosta, rajoittamalla hoidon kestoa ja määrittämällä valmiste vasta-aiheiseksi, kun riski on erityisen suuri (potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, todettu pidentynyt sydämen johtumisaika ja etenkin QTc-aika, merkittäviä elektrolyyttihäiriöitä tai sydänsairauksia, kuten sydämen kongestiivinen vajaatoiminta) ja kun potilas käyttää samanaikaisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä tai tehokkaita CYP3A4-estäjiä. Siksi joitakin suuriannoksisia lääkemuotoja ei voida enää suositella.
- PRAC totesi, että peräsuolen kautta annettavien lääkemuotojen, jotka on hyväksytty käytettäväksi lapsille, annosta ei voi muuttaa painon mukaisesti, joten lapsipotilaat saavat todennäköisesti suositeltua annosta suuremman annoksen.
- PRAC totesi, että domperidonin ja sinneritsiin yhdistelmässä domperidonin annos on 15 mg eli suurempi kuin uusi suositus yksittäisestä annoksesta. Lisäksi on vain vähän tietoja, jotka tukevat domperidonin ja sinneritsiin yhdistelmän tehoa matkapuhoinvoinnin hoidossa,

eivätkä ne osoita yhdistelmän olevan tehokkaampi kuin yksin käytetty valmiste, joten ei ole perusteltua altistaa potilaita yhdistelmävalmisteen aiheuttamille lisäriskeille.

- PRAC katsoi, että vaikka olemassa olevia tietoja on vähän, ne viittaavat siihen, että valmiste on tehokas käyttöaiheessa pahoinvoinnin ja oksentelun oireiden lievitys.
- PRAC katsoi myös, että tietoja, jotka tukevat domperidonin tehoa muissa käyttöaiheissa kuin pahoinvoinnin ja oksentelun oireiden lievitys, on hyvin vähän, joten sydämelle koituva riski on suurempi kuin mahdolliset hyödyt.
- PRAC piti rajallisena tietoja, jotka tukevat domperidonin tehoa lapsilla, ja suositteli lisätietojen hankkimista, jotta teho tässä potilasryhmässä voidaan vahvistaa.
- PRAC katsoi myös, että peräsuolen kautta annettavia lääkemuotoja tukevia farmakokineettisiä tietoja on vähän, ja suositteli lisätietojen hankkimista, jotta suun kautta ja peräsuolen kautta annettavia lääkemuotoja voidaan vertailla.
- PRAC päätti käytettävissä olevien tietojen perusteella domperidonia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhteesta seuraavaa edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään muutoksia ja muita riskien minimointitoimia otetaan käyttöön:
 - hyöty-riskisuhde on myönteinen pahoinvoinnin ja oksentelun oireiden lievityksessä.
- PRAC päätti käytettävissä olevien tietojen perusteella domperidonia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhteesta myös seuraavaa:
 - hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen kaikissa muissa tällä hetkellä hyväksytyissä käyttöaiheissa
 - suuriannoksisten (yli 10 mg) suun kautta annettavien valmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen
 - suuriannoksisten (60 mg) peräsuolen kautta annettavien tai lapsille hyväksytyjen (10 mg) peräsuolen kautta annettavien lääkemuotojen hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen
 - domperidonin ja sinnaritsiinin yhdistelmän hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen.

Siksi PRAC suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti seuraavaa:

- Seuraavien valmisteiden myyntilupien peruuttamista:
 - suun kautta annettavat lääkemuodot, joiden annos on yli 10 mg
 - peräsuolen kautta annettavat lääkemuodot, joiden annos on 10 mg ja 60 mg
 - domperidonia ja sinnaritsiinia sisältävät yhdistelmävalmisteet.
- Liitteessä I tarkoitettujen domperidonia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupaan liittyvien ehtojen muuttamista. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvat kohdat on esitetty PRAC:n suosituksen liitteessä III. Suun kautta annettavien nestemäisten valmisteiden mukana on toimitettava asianmukainen mittausväline.

PRAC katsoi, että domperidonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen myyntilupien ehtojen mukaisesti edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään muutoksia ja muihin suositeltuihin riskien minimointitoimiin ryhdytään.

2 – Yksityiskohtainen selvitys lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet. Ottaen huomioon komission päätöksen 30 artiklan mukaisesta menettelystä, joka koskee domperidonia, CMDh vahvisti, että hyöty-riskisuhde on edelleen

myönteinen käyttöaiheessa pahoinvoinnin ja oksentelun oireiden lievitys (lapsipotilaat mukaan lukien). CMDh katsoi kuitenkin, että myyntilupien ehdotettuihin ehtoihin on tarpeen tehdä muutoksia (liite IV). CMDh tarkasteli yhden myyntiluvan haltijan pyyntöä, joka koski PRAC:n ehdottamien ehtojen täyttämisen aikataulua. CMDh hyväksyi seuraavat seikat:

- Lopullisen tutkimusraportin, joka koskee ehtoa 1 (pediatristen tehokkuustietojen luominen), toimittamisen määräajan lykkääminen. Jotta voidaan varmistaa, että tutkimuksesta saadaan oleelliset tiedot, myyntiluvan haltijoita pyydetään kuitenkin toimittamaan tutkimussuunnitelma kansallisten toimivaltaisten viranomaisten hyväksyttäväksi. Jotta voidaan lisäksi varmistaa, että kansalliset toimivaltaiset viranomaiset saavat tietoa tutkimuksen edistymisestä, myyntiluvan haltijoiden on toimitettava vuosittain tiedot tutkimuksen rekrytoinnin edistymisestä. CMDh suosittelee painokkaasti, että myyntiluvan haltijat tekevät yhteistyötä, jotta tutkimusten tarpeeton päällekkäisyys voidaan välttää.
- • Lopullisen tutkimusraportin, joka koskee ehtoa 2 (farmakokineettinen tutkimus, josta saatujen tietojen perusteella voidaan verrata peräsuolen ja suun kautta annettavia lääkemuotoja), toimittamisen määräajan lykkääminen.
- CMDh katsoi, että ehdossa 3 mainittu lääkkeidenkäyttötutkimus on tehtävä useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, jotta tavoite käyttöohjeen vastaisen käytön seurannasta saavutetaan.

Lisäksi CMDh tarttui tilaisuuteen lisätä seuraava selvennys niiden valmisteiden kuvaukseen, joiden myyntilupien peruuttamista suositellaan.

- Seuraavien valmisteiden myyntiluvat peruutetaan:
 - suun kautta annettavat lääkemuodot, joiden vahvuus on yli 10 mg
 - peräsuolen kautta annettavat lääkemuodot, joiden vahvuudet ovat 10 mg ja 60 mg
 - domperidonia ja sinnaritsiinia sisältävät yhdistelmävalmisteet.

Lisäksi tuotetietoihin tehtiin pieniä selventäviä muutoksia.

CMDh:n kanta

Tarkasteltuaan suositusta, jonka PRAC antoi 6. maaliskuuta 2014 direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla, CMDh teki päätöksen domperidonia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamisesta tai muuttamisesta soveltuvin osin. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvat kohdat on esitetty liitteessä III ja asetetut ehdot liitteessä IV.