

## Prilog II.

**Znanstveni zaključci i razlozi za stavljanje izvan snage ili izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kako je primjenjivo i detaljno objašnjenje odstupanja od preporuka PRAC-a**

## Znanstveni zaključci

CMDh je razmatrao preporuku PRAC-a u nastavku u vezi lijekova koji sadrže domperidon:

### 1. - Preporuka PRAC-a

#### Ukupni sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Moguća povezanost između domperidona i produljenja QT segmenta te srčanih nuspojava identificirana je sredinom 80-ih godina prošlog stoljeća kada su se visoke i brzo primjenjivane intravenske doze korištene kao antiemetički lijekovi tijekom citotoksičnog liječenja u bolesnika s karcinomom. Kao posljedica toga intravenska formulacija povučena je s tržišta širom svijeta.

Naknadno se na europskoj razini, u Radnoj skupini za farmakovigilanciju (PhVWP) raspravljalo i o kardiovaskularnim događajima uključujući i rizik od produljenja QT segmenta, aritmije i iznenadne srčane smrti koji su povezani s drugim farmaceutskim oblicima domperidona. U listopadu 2011. PhVWP se složio s izmjenama informacija o lijeku, a od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet originatorova lijeka zahtijevalo se da provede farmakoepidemiološku studiju i temeljitu QTc studiju. Međutim, nastavljeno je s prijavljivanjem novih slučajeva kardiotoksičnosti.

Uzimajući u obzir sve navedeno, 1. ožujka 2013. Belgija je izvijestila Europsku agenciju za lijekove, a u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ o svojoj odluci da potakne postupak arbitraže u skladu s člankom 31. kako bi se zatražila preporuka PRAC-a o tome je li omjer koristi i rizika za te lijekove još uvijek pozitivan u odobrenim indikacijama i trebaju li se odobrenja za lijekove koji sadrže domperidon održati, promijeniti, suspendirati ili povući.

Domperidon je periferni antagonist dopaminskih D<sub>2</sub>-receptora s gastrokinetičkim i antiemetičkim svojstvima. Koristi se za liječenje simptoma mučnine i povraćanja različitog podrijetla. Iskazuje svoj učinak putem inhibicije dopaminskih receptora u ljudskom želudcu te u zoni okidanja kemoreceptora koja leži izvan krvnomoždane barijere, u stražnjem području mozga.

Domperidon se često koristi širom Europe od 1970. godine kada je po prvi puta odobren putem nacionalnih postupaka. Međunarodni datum rođenja za domperidon određen je kao ožujak 1978., a na temelju prvog odobrenja domperidona u Belgiji.

Odobrene indikacije domperidona, navedene u originatorovim Temeljnim podacima tvrtke o sigurnosti lijeka navedene su u nastavku:

- Kompleks dispeptičkih simptoma koji se često povezuje s odgođenim pražnjenjem želuca, gastroezofagealnim refluksom i ezofagitisom:
  - epigastrični osjećaj punoće, rana zasićenost, osjećaj abdominalne distenzije, bol u gornjem dijelu abdomena
  - napuhanost, eruktacija, flatulencija
  - mučnina i povraćanje
  - žgaravica sa ili bez regurgitacije želučanog sadržaja u usta
- Mučnina i povraćanje funkcionalnog, organskog, infektivnog ili dijetetskog podrijetla
- Mučnina i povraćanje uzrokovano:
  - radioterapijom ili terapijom
  - agonistima dopamina (poput L-dope i bromokriptina) koji se koriste u liječenju Parkinsonove bolesti

Domperidon se trži u nekoliko formulacija za peroralnu ili rektalnu primjenu pod različitim trgovačkim imenima. Formulacija za intravensku (IV) primjenu povučena je s tržišta 1985. godine.

Domperidon je također odobren kao kombinacija fiksnih djelatnih tvari s cinarizinom i indiciran je za prevenciju i liječenje simptoma povezanih s bolešću kretanja.

Lijekovi koji sadrže domperidon dostupni su kao bezreceptni (OTC) ili lijekovi dostupni samo na recept (POM).

Prilikom razmatranja postojećih podataka kao potpora djelotvornosti domperidona, PRAC je zaključio da ukupno gledano postoji dovoljno dokaza<sup>1,2,3</sup> koji podržavaju uporabu u općoj indikaciji za olakšavanje simptoma mučnine i povraćanja u odraslih.

Podaci koji podupiru pedijatrijsku uporabu u olakšavanju simptoma mučnine i povraćanja ograničeni su. Međutim, ne očekuje se da će se mehanizam djelovanja između odrasli i djece razlikovati te u nekim državama članicama postoji dugoročno kliničko iskustvo s primjenom ovog lijeka u djece. PRAC je ipak smatrao prikladnim provođenje daljnjih ispitivanja kako bi se zabilježila djelotvornost domperidona u djece u ovoj indikaciji te u novom preporučenom režimu doziranja.

Za sve indikacije osim „olakšavanja simptoma mučnine i povraćanja“ postoji iznimno ograničeni dokaz djelotvornosti domperidona i stoga se smatra da su potencijalne koristi nadmašene identificiranim srčanim rizikom.

Dostupni su klinički i neklinički podaci koji dosljedno ukazuju da postoji povećani rizik od ozbiljnih i po život opasnih srčanih nuspojava povezanih s uporabom domperidona. Rizici su povećani u bolesnika koji su stariji od 60 godina i koji koriste visoke doze lijeka i/ili koji istovremeno koriste lijekove koji produljuju QT segment ili lijekovi koji mogu povećati plazmatske razine domperidona. Stoga je važno da je rizik smanjen ograničavanjem maksimalne doze (10 mg do 3 puta na dan za odrasle i adolescente od 12 godina starosti i starije te koji imaju tjelesnu težinu  $\geq 35$  kg), ograničavanjem trajanja liječenja na najkraće potrebno kako bi se kontroliralo simptome i kontraindiciralo druge lijekove za koje se također zna da produljuju QT interval. Također treba biti kontraindiciran u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre te kod istovremene primjene s potentnim inhibitorima CYP3A4 zbog očekivanog porasta u plazmatskim razinama domperidona.

Kao posljedica novih maksimalnih preporučenih doza, PRAC je smatrao da određene formulacije poput tableta u dozi od 20 mg i supozitorija u dozi od 60 mg imaju negativan omjer koristi i rizika i da ih stoga treba povući. Ekstrapolacija postojećih farmakokinetičkih podataka omogućava zaključak da su supozitoriji od 30 mg koji se primjenjuju dva puta na dan ekvivalentni peroralnim formulacijama od 10 mg koje se primjenjuju tri puta na dan. Međutim, važno je da se to potvrdi u odgovarajućoj farmakokinetičkoj studiji.

PRAC je također smatrao da kombinacija domperidona/cinarizina koja sadrži 15 mg domperidona (viša od nove preporučene pojedinačne doze) ima negativan omjer koristi i rizika. U tom smislu PRAC je nadalje uočio da ne samo da su podaci o djelotvornosti ograničeni, ali da u biti ne demonstriraju superiornost kombinacije nad lijekom s jednom djelatnom tvari. U tim okolnostima bolesnici se ne smiju izlagati dodatnom riziku povezanom s lijekom koji sadrži kombinaciju djelatnih tvari.

Domperidon nije odobren u svim državama članicama za pedijatrijsku uporabu u podpopulaciji mlađoj od 12 godina i adolescenata čija je tjelesna težina  $< 35$  kg. Kad god je odobren, uočeno je

---

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

da trenutno preporučeno doziranje varira između lijekova u rasponu od 0,25 do 0,5 mg/kg 3 do 4 puta na dan. Iz gore spomenutih razloga ključno je da bolesnici dobiju najnižu moguću djelotvornu dozu i PRAC je smatrao da je preporuka za dozu 0,25 mg/kg do 3 puta na dan odgovarajuća.

PRAC je također zabilježio da rektalne formulacije u dozi od 10 mg i odobrene za pedijatrijsku uporabu ne omogućavaju prilagodbu preporučene doze u skladu s tjelesnom težinom i da je stoga vjerojatno da će doći do izlaganja pedijatrijskih bolesnika dozi višoj od novo preporučene. Stoga je PRAC zaključio da je omjer koristi i rizika rektalnih formulacija za pedijatrijske bolesnike negativan zbog mogućnosti predoziranja. Kad god je moguće, pedijatrijski bolesnici trebaju koristiti druge formulacije koje omogućavaju točnije doziranje (primjerice, oralne otopine) koje treba isporučiti s odgovarajućim mjernim uređajem.

Poznata je uporaba domperidona izvan odobrenih indikacija za stanja poput GERB-a, gastropareze i stimulacije laktacije. Potrebno je nadzirati primjenu izvan odobrenih indikacija zbog srčanog rizika.

### **Razlozi za opoziv / izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

S obzirom na navedeno

- Povjerenstvo je razmatralo postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže domperidon.
- Povjerenstvo je također razmatralo ukupne predane podatke kao potporu djelotvornosti i sigurnosti domperidona.
- PRAC je smatrao da je domperidon povezan s povećanim rizikom od ozbiljnih srčanih nuspojava, uključujući i produljenje QT segmenta i iznenadnu srčanu smrt. Rizici su povećani u bolesnika koji su stariji od 60 godina i koji koriste visoke doze lijeka i/ili koji istovremeno koriste lijekove koji produljuju QT segment ili lijekovi koji mogu povećati plazmatske razine domperidona.
- PRAC je smatrao da se rizik od ozbiljnih srčanih nuspojava može smanjiti uporabom nižih doza domperidona, ograničavanjem trajanja liječenja kontraindiciranjem terapije za bolesnike s posebno visokim rizikom (bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, bolesnici za koje je poznato da imaju produljenje srčanih provodnih intervala, posebice QTc-a, bolesnici sa značajnim poremećajima elektrolita ili osnovnom srčanom bolešću poput kongestivnog zatajenja srca) i bolesnici koji istovremeno uzimaju lijekove za produljenje QT segmenta ili potentne inhibitore CYP3A4. Stoga se neke od formulacija s visokim dozama ne mogu više preporučivati.
- PRAC je zabilježio da rektalne formulacije odobrene za pedijatrijsku uporabu ne omogućavaju nužnu prilagodbu preporučene doze u skladu s tjelesnom težinom i da je stoga vjerojatno da će doći do izlaganja pedijatrijskih bolesnika dozi višoj od preporučene.
- PRAC je zabilježio da je u kombinaciji domperidon/cinarizin, domperidon doziran pri 15 mg što je više od novo preporučene pojedinačne doze. Pored toga, podaci koji podržavaju djelotvornost kombinacije domperidona/cinarizina za bolest kretanja ograničeni su, ne dokazuju superiornost kombinacije nad lijekom s pojedinačnom djelatnom tvari i stoga ne opravdavaju izlaganje bolesnika dodatnom riziku povezanom s kombinacijom djelatnih tvari.
- PRAC je smatrao da postojeći podaci, iako su ograničeni, ukazuju na djelotvornost u indikaciji „olakšavanje simptoma mučnine i povraćanja“.
- PRAC je također smatrao da su postojeći podaci o djelotvornosti domperidona u indikacijama različitim od „olakšavanja simptoma mučnine i povraćanja“ vrlo ograničeni i da je stoga potencijalna korist nadmašena srčanim rizikom.
- PRAC je smatrao da su podaci koji podržavaju djelotvornost domperidona u pedijatrijskoj populaciji ograničeni i preporučio generiranje daljnjih podataka za potvrdu djelotvornosti u ovoj populaciji bolesnika.

- PRAC je smatrao da su farmakokinetički podaci koji podržavaju rektalne formulacije ograničeni i stoga je preporučio generiranje daljnjih podataka kako bi se omogućila usporedba između peroralnih i rektalnih formulacija.
- U svjetlu dostupnih podataka, PRAC je zaključio da je uz promjene informacija o lijeku i implementacije drugih mjera smanjenja rizika, omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže domperidon:
  - Povoljan za olakšavanje simptoma mučnine i povraćanja.
- U svjetlu dostupnih podataka, Povjerenstvo je također zaključilo da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže domperidon:
  - Nije povoljan u svim drugim trenutno odobrenim indikacijama.
  - Nije povoljan za peroralne formulacije visoke doze (više od 10 mg).
  - Nije povoljan za rektalne formulacije visokih doza (60 mg) ili rektalne formulacije odobrene za pedijatrijsku uporabu (10 mg).
  - Nije povoljan za kombinaciju domperidona/cinarizina.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, PRAC preporučuje:

- Opoziv odobrenja za stavljanje lijeka u promet za:
  - peroralne formulacije u dozama većim od 10 mg
  - rektalne formulacije u dozama od 10 mg i 60 mg
  - kombinirane lijekove koje sadrže domperidon/cinarizin
- Izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za preostale lijekove koji sadrže domperidon, a koji su navedeni u Prilogu I., za koje su relevantna poglavlja sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku opisani u Prilogu III. preporuci PRAC-a. Peroralne tekuće formulacije treba isporučivati s odgovarajućim uređajima za mjerenje.

Slijedom navedenog, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže domperidon ostaje pozitivan i podložan uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uzimajući u obzir promjene u informacijama o lijeku i druge preporučene mjere smanjenja rizika.

## 2. – Detaljno objašnjenje odstupanja od preporuke PRAC-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh se složio s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku. Uzimajući u obzir Odluku komisije o postupku za domperidon prema članku 30., CMDh je potvrdio da omjer koristi i rizika za indikaciju „olakšavanje simptoma mučnine i povraćanja“ (uključujući i za pedijatrijsku populaciju) ostaje pozitivan. Međutim, CMDh je smatrao da su bile nužne promjene za predložene uvjete odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Prilog IV.). CMDh je razmotrio zahtjev od jednog nositelja odobrenja s obzirom na vremenski raspored kako bi se ispunili neki od uvjeta koje je predložio PRAC. CMDh je pristao na:

- Produljenje vremenskog okvira za podnošenje konačnog izvješća iz ispitivanja o uvjetu br. 1 (generiranje podataka o djelotvornosti u djece). Međutim, da bi se osiguralo da ispitivanje daje relevantne podatke, od nositelja odobrenja zahtijeva se da predaju protokole za sporazume nadležnim državnim tijelima. Pored toga, da bi se osiguralo da su nadležna državna tijela obaviještena o napretku studije, od nositelja odobrenja traži se da predaju godišnja ažuriranja o napretku procesa regrutacije ispitanika u studiju. CMDh snažno preporučuje da nositelji odobrenja surađuju međusobno kako bi se izbjeglo nepotrebno ponavljanje studija.

- Potrebno je produljiti vremenski okvir za podnošenje završnog izvješća o ispitivanju o uvjetu br. 2 (farmakokinetička studija kako bi se generirali podaci kojima bi se omogućila usporedba između rektalnih i peroralnih formulacija).
- CMDh je smatrao da je potrebno provesti studiju uporabe lijeka iz uvjeta br. 3 u više od jedne države članice kako bi se postigao cilj praćenja uporabe izvan odobrenih indikacija.

Pored toga, CMDh je iskoristio priliku da uvede sljedeće objašnjenje u opis lijekova za koje se preporučuje povlačenje:

- Opoziv odobrenja za stavljanje lijeka u promet za:
  - peroralne formulacije jačina većih od 10 mg
  - rektalne formulacije u jačinama od 10 mg i 60 mg
  - kombinirane lijekove koje sadrže domperidon/cinarizin

U informacije o lijeku također su uvedene manje nadopune radi jasnoće.

### **Stajalište CMDh-a**

CMDh je, razmotrivši preporuke PRAC-a od 6. ožujka 2014. godine u skladu s člankom 107.k stavcima 1. i 2. Direktive 2001/83/EZ, izrazio stajalište o izmjeni ili povlačenju, kako je primjenjivo, odobrenja za stavljanje lijekova u promet koji sadrže domperidon, za koje su relevantna poglavlja sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku opisani u Prilogu III. te su podložni uvjetima opisanim u Prilogu IV.