

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas atitinkamai panaikinti rinkodaros leidimus arba keisti jų sąlygas bei išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) apsvaistė toliau pateikiamą Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomendaciją dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra domperidono.

1 – PRAC rekomendacija

PRAC mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Galima domperidono sąsaja su QT intervalo pailgėjimu ir nepageidaujama širdies reiškiniais nustatyta praėjusio amžiaus 9-o dešimtmečio viduryje, kai šis didelėmis dozėmis vartojamas ir į veną greitai suleidžiamas vaistas buvo naudojamas kaip antiemetikas, taikant citotoksinį gydymą vėžiu sergantiems pacientams. Dėl šios priežasties intraveninis domperidono preparatas buvo pašalintas iš rinkos visose šalyse.

Vėliau ES lygmeniu Farmakologinio budrumo darbo grupėje (PhVWP) buvo aptariami su kitų farmacinių formų domperidono preparatais susiję širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai, įskaitant QT intervalo pailgėjimo, aritmijos ir mirties staiga sustojus širdžiai riziką. 2011 m. spalio mėn. PhVWP sutarė dėl domperidono preparato informacinių dokumentų pakeitimų, o šio vaisto pradininko sukurtas preparatas rinkodaros leidimo turėtojo buvo paprašyta atlikti farmakologinį epidemiologinį tyrimą ir išsamų tyrimą dėl koreguoto QT intervalo (QTc). Nepaisant to, ir toliau buvo gaunama pranešimų apie naujus toksinio poveikio širdžiai atvejus.

Atsižvelgdama į tai, 2013 m. kovo 1 d. Belgija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, informavo Europos vaistų agentūrą apie savo sprendimą pradėti 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą, kad galėtų paprašyti PRAC pateikti rekomendaciją ir nurodyti joje, ar pagal patvirtintas indikacijas vartojamų šių preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas ir ar nereikėtų panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra domperidono, rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šiuos rinkodaros leidimus reikėtų palikti galioti.

Domperidonas yra periferinis dopamino D₂ receptorių antagonistas, turintis gastrokinetinių ir antiemetinių savybių. Juo gydomi įvairios kilmės pykinimo ir vėmimo simptomai. Šio vaisto poveikis pasireiškia žmogaus virškinimo trakte ir trigerinėje chemoreptorių zonoje, kuri yra už kraujo ir galvos smegenų barjero, *area postrema* srityje, esančių dopamino receptorių slopinimu.

Domperidonas yra dažnai Europos šalyse vartojamas vaistas, kurį pradėta vartoti praėjusio amžiaus 8-ajame dešimtmetyje, kai vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis buvo suteiktas pirmas jo rinkodaros leidimas. 1978 m. kovo mėnuo, kai šis vaistas buvo pirmą kartą įregistruotas Belgijoje, laikomas pirmos tarptautinės domperidono registracijos data (angl. *International Birth Date*).

Toliau nurodytos vaisto pradininko bendrovės pagrindinių duomenų lape išvardytos įregistruotos domperidono indikacijos:

- Dispepsijos simptomų kompleksas, kuris dažnai yra susijęs su sulėtėjusiu maisto pasišalinimu iš skrandžio, gastroezofaginiu refliksiu ir ezofagitu:
 - epigastrinis pilnumo jausmas, ankstyvas sotumo jausmas, pilvo pūtimo jausmas, skausmas viršutinėje juosmens dalyje;
 - pilvo pūtimas, raugėjimas, dujų kaupimasis;
 - pykinimas ir vėmimas;

- rėmuo su skrandžio turinio atrijimu arba be jo.
- Funkcinės, organinės, infekcinės kilmės arba su maistu susijęs pykinimas ir vėmimas
- Pykinimas ir vėmimas, kuriuos sukelia:
 - spindulinė terapija arba gydymas vaistais;
 - dopamino agonistai (kaip antai L-dopa ir bromokriptinas), kurie vartojami gydant Parkinsono ligą.

Rinkoje yra kelių farmacinių formų geriamieji arba į tiesiąją žarną vartojami domperidono preparatai, kurie parduodami įvairiais prekiniais pavadinimais. Į veną vartojamą domperidono preparatą nustota tiekti 1985 m.

Taip pat domperidonas yra įregistruotas kaip fiksuotų dozių sudėtinis preparatas su cinarizinu, skirtas su supimo liga susijusių simptomų prevencijai ir gydymui.

Vaistai, kurių sudėtyje yra domperidono, parduodami ir kaip nereceptiniai vaistai, ir kaip vaistai, kuriuos galima įsigyti tik pateikus receptą.

Svarstydamas esamus domperidono veiksmingumą patvirtinančius duomenis, PRAC priėjo prie išvados, kad apskritai duomenų^{1,2,3}, kuriais būtų galima pagrįsti domperidono vartojimą pagal bendrą suaugusiesiems pasireiškiančių pykinimo ir vėmimo simptomų slopinimo indikaciją, pakanka.

Duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti domperidono vartojimą pagal pykinimo ir vėmimo simptomų slopinimo indikaciją vaikų populiacijoje, yra nedaug. Tačiau manoma, kad šio vaisto veikimo mechanizmas gydant suaugusiuosius ir vaikus bus toks pat, be to, kai kuriose valstybėse narėse sukaupta ilgalaikė klinikinė šio preparato vartojimo vaikų populiacijoje patirtis. Nepaisant to, PRAC laikėsi nuomonės, kad reikėtų atlikti papildomus tyrimus, kad būtų galima dokumentais patvirtinti pagal šią indikaciją ir pagal naujai rekomenduotą dozavimo režimą vartojamo domperidono veiksmingumą gydant vaikus.

Visų indikacijų atveju (išskyrus pykinimo ir vėmimo simptomų slopinimo indikaciją) duomenų, kurie patvirtintų domperidono veiksmingumą, yra labai nedaug, todėl laikomasi nuomonės, kad jo galima naudoti nėra didesnė už nustatytą širdies veiklos sutrikimų riziką.

Turimi klinikinių ir neklonikinių tyrimų duomenys nuosekliai patvirtina, kad domperidono vartojimas susijęs su padidėjusia rimtų nepageidaujamų širdies reakcijų į vaistą, kurios gali kelti pavojų paciento gyvybei, rizika. Ši rizika yra didesnė pacientams, kuriems yra daugiau nei 60 metų, kurie domperidoną vartoja didelėmis dozėmis ir (arba) kartu vartoja QT intervalą ilginančius vaistus arba preparatus, dėl kurių didėja domperidono koncentracija kraujo plazmoje. Todėl svarbu, kad ši rizika būtų sumažinta apribojant didžiausią galimą vaisto dozę (suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 35 kg, – 10 mg iki 3 kartų per parą), apribojant gydymo trukmę iki trumpiausio laikotarpio, būtino simptomams sukontroliuoti, ir uždraudžiant domperidonu gydomiems pacientams vartoti kitus vaistus, kurie taip pat didina QT intervalą. Domperidoną taip pat turėtų būti uždrausta vartoti pacientams, turintiems vidutinio sunkumo arba sunkių kepenų veiklos sutrikimų, ir kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais – dėl galimo domperidono koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimo.

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; EDMS-ERI-47380126.

Atsižvelgdamas į rekomenduotas naujas didžiausias galimas domperidono dozes, PRAC laikėsi nuomonės, kad tam tikrų farmacinių formų preparatų, pvz., 20 mg tablečių ir 60 mg žvakučių, naudoti ir rizikos santykis yra neigiamas, todėl jų rinkodaros leidimus reikėtų panaikinti. Ekstrapoliavus esamus farmakokinetinius duomenis, galima padaryti išvadą, kad du kartus per parą vartojama 30 mg žvakutė savo poveikiu prilygsta 3 kartus per parą vartojamam 10 mg geriamajam preparatui. Tačiau svarbu, kad tai būtų patvirtinta atitinkamu farmakokinetiniu tyrimu.

PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad sudėtinio domperidono ir cinarizino preparato, kuriame yra 15 mg domperidono (t. y. daugiau nei naujai rekomenduojama viena domperidono dozė), naudoti ir rizikos santykis yra neigiamas. Šiuo klausimu PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad be to, jog šio derinio veiksmingumą patvirtinančių duomenų yra nedaug, jie iš tiesų nepatvirtina, kad šis derinys būtų pranašesnis už vienkomponentį preparatą. Tokiomis aplinkybėmis pacientams neturėtų būti keliami su sudėtinu preparatu siejama papildoma rizika.

Pagal vaikų – mažiau nei 35 kg sveriančių vaikų ir paauglių iki 12 metų – gydymo indikaciją domperidonas patvirtintas ne visose valstybėse narėse. Atkreipiamas dėmesys į tai, kad tose valstybėse, kuriose ši indikacija yra patvirtinta, šiuo metu rekomenduojamas skirtingas domperidono preparatų dozavimas, t. y. nuo 0,25 iki 0,5 mg/kg nuo 3 iki 4 kartų per parą. Dėl pirmiau minėtų priežasčių itin svarbu, kad pacientai vartotų kuo mažesnę veiksmingą domperidono dozę, ir PRAC laikėsi nuomonės, kad rekomenduota vaisto dozė – 0,25 mg/kg iki 3 kartų per parą – yra tinkama.

PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad naudojant į tiesiąją žarną vartojamus 10 mg preparatus, kurie yra patvirtinti pagal vaikų gydymo indikaciją, pakoreguoti domperidono dozę pagal kūno svorį, kad ji atitiktų rekomenduojamą dozę, neįmanoma, todėl tikėtina, kad vartodami šios farmacinės formos preparatus, vaikai gaus didesnę vaisto dozę, nei naujai rekomenduota. Dėl šios priežasties PRAC priėjo prie išvados, kad dėl galimo perdozavimo į tiesiąją žarną vartojamų preparatų naudoti ir rizikos santykis vaikų populiacijoje yra neigiamas. Tais atvejais, kai tai yra įmanoma, vaikai turėtų vartoti kitų farmacinių formų preparatus, kuriuos galima tiksliau dozuoti (pvz., geriamąjį tirpalą), ir jie turėtų būti tiekiami kartu su atitinkamu dozatoriumi.

Yra žinoma, kad domperidonas vartojamas pagal tokias nepatvirtintas indikacijas, kaip gastroezofaginio reflukso liga, gastroparezė ir laktacijos stimuliavimas. Atsižvelgiant į širdies veiklos sutrikimų riziką, šio vaisto vartojimą ne pagal patvirtintas indikacijas reikėtų stebėti.

Pagrindas panaikinti rinkodaros leidimą arba keisti jo sąlygas

Kadangi

- PRAC apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra domperidono;
- PRAC apsvarstė visus duomenis, pateiktus domperidono saugumui ir veiksmingumui patvirtinti;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad domperidonas susijęs su padidėjusia rimtų nepageidaujamų širdies reakcijų į vaistą, įskaitant QT intervalo pailgėjimą ir mirtį staiga sustojus širdžiai, rizika. Ši rizika yra didesnė pacientams, kuriems yra daugiau nei 60 metų, kurie domperidoną vartoja didelėmis dozėmis ir (arba) kartu vartoja QT intervalą ilginančius vaistus arba preparatus, dėl kurių didėja domperidono koncentracija kraujyje;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad rimtų nepageidaujamų širdies reakcijų į vaistą riziką galima sumažinti vartojant mažesnes domperidono dozes, apribojant gydymo trukmę ir nurodant vaisto nevartoti pacientams, kuriems kyla itin didelė rizika (pacientams, turintiems vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų veiklos sutrikimų; pacientams, kuriems nustatyti pailgėję širdies susitraukimo intervalai, ypač cQT; pacientams, kuriems diagnozuotas

stiprus elektrolitų disbalansas arba esminė širdies liga, pvz., stazinis širdies nepakankamumas), taip pat pacientams, kurie šiuo metu vartoja QT intervalą ilginančius vaistus arba stiprius CYP3A4 inhibitorius. Todėl rekomenduoti kai kurių didelėmis dozėmis tiekiamų preparatų nebegalima;

- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad naudojant į tiesiąją žarną vartojamus preparatus, kurie yra patvirtinti pagal vaikų gydymo indikaciją, pakoreguoti domperidono dozę pagal kūno svorį, kad ji atitiktų būtina rekomenduojamą dozę, neįmanoma, todėl tikėtina, kad vartodami šios farmacinės formos preparatus, vaikai gaus didesnę vaisto dozę, nei rekomenduojama;
- PRAC atkreipė dėmesį, kad sudėtiniame domperidono ir cinarizino preparate yra 15 mg domperidono, t. y. daugiau nei naujai rekomenduojama viena domperidono dozė. Be to, sudėtinio domperidono ir cinarizino preparato veiksmingumą, esant supimo ligos indikacijai, patvirtinančių duomenų yra nedaug ir jie nepatvirtina, kad šis derinys būtų pranašesnis už vienkomponentį preparatą, todėl jie nepateisina su sudėtinu preparatu siejamos papildomos rizikos;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog esami duomenys, nepaisant to, kad jų nedaug, patvirtina pagal pykinimo ir vėmimo simptomų slopinimo indikaciją vartojamo vaisto veiksmingumą;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad duomenų apie domperidono veiksmingumą esant kitoms indikacijoms (išskyrus pykinimo ir vėmimo simptomų slopinimo indikaciją) yra labai nedaug, todėl šiuo atveju galima vaisto nauda nėra didesnė už širdies veiklos sutrikimų riziką;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad domperidono veiksmingumą vaikų populiacijoje patvirtinančių duomenų yra nedaug ir rekomendavo surinkti daugiau duomenų jo veiksmingumui šioje pacientų populiacijoje patvirtinti;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad farmakokinetinių duomenų apie į tiesiąją žarną vartojamus preparatus yra nedaug, todėl rekomendavo surinkti daugiau duomenų, kad būtų galima palyginti geriamuosius ir į tiesiąją žarną vartojamus preparatus;
- atsižvelgdamas į turimus duomenis, PRAC priėjo prie išvados, kad jeigu bus iš dalies pakeisti preparatų informaciniai dokumentai ir įgyvendintos kitos rizikos mažinimo priemonės, preparatų, kurių sudėtyje yra domperidono, naudos ir rizikos santykis:
 - yra teigiamas – esant pykinimo ir vėmimo simptomų slopinimo indikacijai;
- atsižvelgdamas į turimus duomenis, PRAC taip pat padarė išvadą, kad preparatų, kurių sudėtyje yra domperidono, naudos ir rizikos santykis:
 - nėra teigiamas – esant visoms kitoms šiuo metu patvirtintoms indikacijoms;
 - nėra teigiamas – kai vartojami didelėmis dozėmis tiekiami preparatai (daugiau kaip 10 mg);
 - nėra teigiamas – kai vartojami į tiesiąją žarną vartojami preparatai, kurie tiekiami didelėmis dozėmis (60 mg), arba į tiesiąją žarną vartojami preparatai, kurie yra patvirtinti pagal vaikų gydymo indikaciją (10 mg);
 - nėra teigiamas – jeigu tai yra domperidono ir cinarizino derinys.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, PRAC rekomenduoja:

- panaikinti šių vaistinių preparatų rinkodaros leidimus:
 - geriamųjų preparatų, kurie tiekiami didesnėmis nei 10 mg dozėmis;
 - į tiesiąją žarną vartojamų preparatų, kurie tiekiami 10 ir 60 mg dozėmis;
 - sudėtinių preparatų, kurių sudėtyje yra domperidono ir cinarizino;
- keisti likusių I priede nurodytų vaistinių preparatų su domperidonu, kurių preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio atitinkami skyriai išdėstyti PRAC rekomendacijos

III priede, rinkodaros leidimo sąlygas. Skysti geriamieji preparatai turi būti tiekiami kartu su atitinkamu dozatoriumi.

Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra domperidono, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus įvykdytos rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos ir atsižvelgta į preparato informacinių dokumentų pakeitimus ir kitas rekomenduotas rizikos mažinimo priemonės.

2 – Išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritarė bendroms mokslinėms išvadoms ir priežastims, kuriomis ši rekomendacija buvo pagrįsta. Atsižvelgdama į Komisijos sprendimą dėl 30 straipsnyje numatytos procedūros dėl domperidono, CMD(h) patvirtino, kad pagal pykinimo ir vėmimo simptomų slopinimo indikaciją vartojamo domperidono (įskaitant vartojamo vaikų populiacijoje) naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas. Tačiau CMD(h) laikėsi nuomonės, jog būtina keisti pasiūlytas rinkodaros leidimų (IV priedas) galiojimo sąlygas. CMD(h) apsvarstė vieno rinkodaros leidimo turėtojo prašymą dėl PRAC pasiūlytų terminų kai kurioms sąlygoms įvykdyti. CMD(h) sutiko:

- pailginti 1 sąlygoje nurodytos galutinės tyrimo ataskaitos pateikimo terminą (rinkodaros leidimo turėtojams reikia surinkti duomenis vaisto veiksmingumui vaikų populiacijoje patvirtinti). Tačiau, siekiant užtikrinti, kad atliekant tyrimą, rinkodaros leidimo turėtojams pavyktų surinkti atitinkamus duomenis, jų prašoma tyrimo protokolus pateikti suderinti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms. Be to, siekiant užtikrinti, kad nacionalinės kompetentingos institucijos būtų informuotos apie tyrimo eigą, rinkodaros leidimo turėtojų prašoma kas metus atnaujinti informaciją apie pažangą telkiant tyrimo dalyvius. CMD(h) primygtinai rekomenduoja rinkodaros leidimo turėtojams bendradarbiauti, kad būtų išvengta bereikalingo tyrimo dubliavimo;
- pailginti 2 sąlygoje nurodytos galutinės tyrimo ataskaitos pateikimo terminą (rinkodaros leidimo turėtojams reikia atlikti farmakokinetinį tyrimą, siekiant surinkti duomenų, kurie suteiktų galimybę palyginti į tiesiąją žarną vartojamus ir geriamuosius preparatus).
- CMD(h) laikėsi nuomonės, kad 3 sąlygoje nurodytą vaisto vartojimo tyrimą reikia atlikti daugiau kaip vienoje valstybėje narėje, kad būtų galima įgyvendinti tikslą stebėti vaisto vartojimą ne pagal patvirtintas indikacijas.

Be to, CMD(h) pasinaudojo galimybe į preparatų, kurių rinkodaros leidimus rekomenduojama panaikinti, aprašymą įtraukti tokius paaiškinimus:

- panaikinti šių preparatų rinkodaros leidimus:
 - didesnio nei 10 mg stiprumo geriamųjų preparatų;
 - į tiesiąją žarną vartojamų 10 ir 60 mg stiprumo preparatų;
 - sudėtinių preparatų, kurių sudėtyje yra domperidono ir cinarizino.

Taip pat dėl aiškumo buvo padaryti keli nedideli preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nuomonė

Apsvarstiusi PRAC 2014 m. kovo 6 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) sutarė dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra domperidono, rinkodaros

leidimų panaikinimo arba jų sąlygų keitimo; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikiami III priede, o rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos išdėstytos IV priede.