

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-revoka jew varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fuq is-suq, kif applikabbli, u spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Is-CMDh ikkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC ta' hawn taħt fir-rigward tal-prodotti mediċinali li fihom domperidone:

### 1 - Rakkomandazzjoni tal-PRAC

#### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

F'nofs is-snin tmenin, giet identifikata assoċjazzjoni possibbli bejn domperidone u titwil tal-QT u avvenimenti avversi kardijaċi, meta doži intravenużi għoljin u amministrati b'mod rapidu ntużaw bħala anti-emetiċi matul kura ċitotossika f'pazjenti bil-kanċer. Bħala konsegwenza ta' dan, il-formulazzjoni intravenuża giet irtirata madwar id-dinja.

Sussegwentement, avvenimenti kardjovaskulari inkluż riskju ta' titwil tal-QT, aritmija u mewta kardijaka għall-għarrieda b'rabta ma' forom farmaċewtiċi oħra ta' domperidone sadanittant ġew diskussi fil-livell Ewropew mill-Grupp ta' Fidma tal-Farmakoviġilanza (PhVWP). F'Ottubru 2011, il-PhVWP qabel dwar l-emendi għall-informazzjoni tal-prodott, u d-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq tal-prodott oriġinatur intalab iwettaq studju farmakoepidemjoloġiku u studju QTc bir-reqqa. Madankollu komplew jiġu rappurtati każijiet godda ta' kardjotossicità.

Fid-dawl ta' dan t'hawn fuq, fl-1 ta' Marzu 2013, il-Belġju informa lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, bid-deċiżjoni tiegħu li jibda proċedura ta' riferiment għall-Art. 31 biex jitlob ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC dwar jekk il-bilanċ tal-benefiċċji u r-riskji għal dawn il-prodotti għadux pożittiv fl-indikazzjonijiet approvati, u jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodott mediċinali li fihom domperidone għandhomx jinżammu, jiġu mibdula, sospiżi jew irtirati.

Domperidone huwa antagonist tar-riċettur-D2 periferali tad-dopamina bi proprjetajiet gastrokinetiċi u antiemetiċi. Jintuża fil-kura tas-sintomi ta' dardir u rimettar ta' oriġini varjabbli. Jeżerċita l-azzjoni tiegħu permezz ta' inibizzjoni tar-riċetturi ta' dopamine fl-imsaren tal-bniedem, u fiż-żona tal-attivazzjoni tal-kemoriettur, li tinsab barra mill-barriera tad-demmo-moħħ fiż-żona postrema.

Domperidone ilu jintuża b'mod komuni madwar l-Ewropa mill-1970 meta ġie awtorizzat għall-ewwel darba permezz ta' proċeduri nazzjonali. Id-Data tat-Twelid Internazzjonali ta' domperidone giet innominata bħala Marzu 1978, ibbażata fuq l-ewwel approvazzjoni ta' domperidone fil-Belġju.

L-indikazzjonijiet awtorizzati ta' domperidone, kif elenkati fl-Iskeda tal-Dejta Ewlenija tal-Kumpanija tal-oriġinatur, huma pprezentati hawn taħt:

- Il-kumplex tas-sintomu dispeptiku li sikwit huwa assoċjat ma' tbattil gastriku ttardjat, rifluss gastro-esofagali, u esofaġite:
  - sens epigastriku ta' mili, xaba' kmieni, sensazzjoni ta' neffa addominali, uġigħ fin-naħa ta' fuq tal-addome
  - neffa, tifwiq, gass
  - dardir u rimettar
  - ħruq ta' stonku bi jew mingħajr rimettar tal-kontenut gastriku fil-ħalq
- Dardir u rimettar ta' oriġini funzjonali, organiku, infettiv jew dijetetiku
- Dardir u rimettar ikkaġunati minn:

- radjuterapija jew terapija b' medicina
- agonisti ta' dopamine (bhal L-dopa u bromocriptine) uzati fil-kura tal-marda ta' Parkinson

Domperidone huwa kkummerċjalizzat f' diversi formulazzjonijiet, għall-amministrazzjoni mill-ħalq jew mir-rektum taħt ismijiet kummerċjali varji. Il-formulazzjoni intravenuża (IV) twaqqfet fl-1985.

Domperidone huwa awtorizzat ukoll bħala prodott ikkombinat ta' doża fissa ma' cinnarizine u huwa indikat għall-prevenzjoni u kura ta' sintomi assoċjati ma' dardir.

Mediċini li fihom domperidone huma disponibbli bħala mediċini minn fuq il-bank (OTC) jew mediċini esklussivament bi preskrizzjoni (POM).

Wara li kkunsidra dejta eżistenti b'appoġġ tal-effikaċja ta' domperidone, il-PRAC ikkonkluda li b'mod generali hemm evidenza biżżejjed<sup>1,2,3</sup> b'appoġġ għall-użu f'indikazzjoni ġenerali fis-serħan mis-sintomi ta' dardir u rimettar fl-adulti.

Id-dejta b'appoġġ għall-użu pedjatriku fl-eżenzjoni tas-sintomi ta' dardir u rimettar hija limitata. Madankollu, mhux mistenni li l-mekkanizmu ta' azzjoni se jkun differenti bejn l-adulti u t-tfal, u f'xi Stati Membri hemm esperjenza klinika fit-tul ta' dan il-prodott fit-tfal. Il-PRAC madankollu kkunsidra xieraq li jitwettqu aktar studji biex jiddokumentaw l-effikaċja ta' domperidone fit-tfal f'din l-indikazzjoni u fil-pożoloġija li għadha kif ġiet rakkomandata.

Għall-indikazzjonijiet kollha minbarra "serħan mis-sintomi tad-dardir u rimettar", hemm evidenza limitata ħafna ta' effikaċja tad-domperidone, u għalhekk il-benefiċċji potenzjali huma kkunsidrati li jgħlbu r-riskju kardijaku identifikat.

Id-dejta klinika u mhux klinika disponibbli konsistentement indikat li hemm riskju akbar ta' reazzjonijiet kardijaċi avversi serji u potenzjalment fatali assoċjati mal-użu ta' domperidone. Ir-riskji jżiedu f'pazjenti li għandhom aktar minn 60 sena, li qed jużaw dozi għoljin u/jew li qed jużaw mediċini jew prodotti konkometanti li jgħallu l-QT li jistgħu jżidu l-livelli ta' domperidone fil-plażma. Għalhekk huwa importanti li r-riskju jiġi minimizzat billi tiġi ristretta d-doża massima (10 mg sa 3 darbiet kuljum għall-adulti u l-adolesxenti ta' 12-il sena u aktar u li jiżnu  $\geq 35$  kg), jiġi limitat it-tul tal-kura għall-inqas żmien meħtieġ biex jiġu kkontrollati s-sintomi u jiġu kontroindikati mediċini oħrajn li huma magħrufin ukoll li jgħallu l-intervall QT. Għandu jkun kontraindikata ukoll f'pazjenti b'indeboliment minn moderat sa qawwi tal-fwied u fil-koamministrazzjoni flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, minħabba ż-żieda mistennija fil-livelli ta' domperidone fil-plażma.

Bħala konsegwenza tad-dozi godda massimi rakkomandati, il-PRAC ikkunsidra li ċerti formulazzjonijiet bhal pilloli b'doża ta' 20 mg u suppożitorji b'doża ta' 60 mg għandhom bilanċ tal-benefiċċju-riskju negattiv u għalhekk għandhom jiġu revokati. L-estrapolazzjoni ta' dejta farmakokinetika eżistenti tippermetti li tinstilet il-konkluzjoni li s-suppożitorju ta' 30 mg li jingħata darbtejn kuljum għandu jkun ekwivalenti għall-10 mg ta' formulazzjoni orali li tingħata 3 darbiet kuljum. Madankollu huwa importanti li dan jiġi kkonfermat fi studju farmakokinetiku xieraq.

Il-PRAC ikkunsidra wkoll li l-kombinazzjoni domperidone/cinnarizine, li fiha 15 mg domperidone (ogħla mid-doża individwali li għadha kif ġiet rakkomandata), għandha bilanċ tal-benefiċċju-riskju negattiv. F'dan ir-rigward, il-PRAC nnota wkoll li mhux biss id-dejta tal-effikaċja hija limitata iżda attwalment ma

<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; EDMS-ERI-47380126.

turix is-superjorità tal-kombinazzjoni fuq il-prodott komponent singolu. F'dawn iċ-ċirkostanzi il-pazjenti ma għandhomx ikunu esposti għar-riskju addizzjonali assoċjat ma' prodott ta' kombinazzjoni.

Domperidone mhuwiex approvat fl-Istati Membri għall-użu pedjatriku fis-subpopolazzjoni taħt it-12-il sena u adolexxenti li jiżnu <35 kg. Kull meta jiġi approvat, huwa nnotat li l-pożoloġija rakkomandata fil-preżent tvarja bejn prodotti, u din tvarja bejn 0.25-0.5 mg/kg 3 sa 4 darbiet kuljum. Għar-raġunijiet imsemmija hawn fuq, huwa kritiku li l-pazjenti jingħataw id-doża effettiva l-aktar baxxa possibbli u l-PRAC ikkunsidra li rakkomandazzjoni ta' 0.25 mg / kg sa 3 darbiet kuljum kienet xierqa.

II-PRAC innota wkoll li l-formulazzjonijiet tar-rektum b'doża ta' 10 mg u approvati għall-użu pedjatriku ma jippermettux l-aġġustament fid-doża rakkomandata skont il-piż tal-ġisem, u għalhekk x'aktarx jirriżultaw fl-esponiment f'pazjenti pedjatriċi għal doża oġhla minn dik li għadha kif ġiet rakkomandata. Għalhekk il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' formulazzjonijiet tar-rektum għal pazjenti pedjatriċi huwa negattiv minhabba l-potenzjal ta' doża eċċessiva. Kull meta disponibbli, pazjenti pedjatriċi għandhom jagħmlu użu minn formulazzjonijiet oħrajn li jippermettu dożaġġ aktar preċiż (eż. soluzzjoni orali) u dawn għandhom jiġu pprovduti b'apparat ta' kejl xieraq.

Huwa magħruf li jeżisti użu bla tikketta ta' domperidone għal kondizzjonijiet bħal GERD, gastroparesi u stimolazzjoni tat-treddiġħ. Fid-dawl tar-riskju kardijaku, l-użu mhux skont it-tikketta għandu jiġi mmonitorjat.

### **Raġunijiet għar-revoka/varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq**

Billi

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom domperidone.
- II-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-dejta ppreżentata b'appoġġ għas-sigurtà u l-effikaċja ta' domperidone.
- II-PRAC ikkunsidra li domperidone huwa assoċjat ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi serji għal mediċini kardijaċi, inkluż titwil tal-QT u mewt kardijaku għall-għarrieda. Ir-riskji jizdiedu f'pazjenti li għandhom aktar minn 60 sena, li jkunu qed jużaw doži għoljin u/jew li jkunu qed jużaw mediċini jew prodotti konkormittanti li jtawlu l-QT li jistgħu jżidu l-livelli fil-plażma ta' domperidone.
- II-PRAC ikkunsidra li r-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji tal-mediċini kardijaċi jista' jiġi mminimizzat billi jintużaw doži aktar baxxi ta' domperidone, jiġi llimitat it-tul tal-kura u tiġi kontraindikata l-kura għal pazjenti f'riskju partikolarment għoli (pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever, pazjenti li jkun magħruf li għandhom titwil eżistenti ta' intervalli ta' konduzzjoni kardijaċi, partikolarment QTc, pazjenti b'disturbi sinifikanti tal-elettroliti jew mard tal-qalb sottostanti bħal insuffiċjenza tal-qalb kongestiva) u pazjenti li fl-istess hin ikunu qed jieħdu mediċini li jtawlu l-QT jew inibituri qawwija ta' CYP3A4. Għalhekk xi wħud mill-formulazzjonijiet ta' doża għolja jistgħu ma jibqgħux jiġu rakkomandati.
- II-PRAC innota li l-formulazzjonijiet tar-rektum approvati għall-użu pedjatriku ma jippermettux l-aġġustament tad-doża rakkomandata meħtieġa skont il-piż tal-ġisem, u għalhekk x'aktarx jirriżultaw fl-esponiment tal-pazjenti pedjatriċi għal doża oġhla minn dik irrakkomandata.
- II-PRAC innota li, fil-kombinazzjoni domperidone/cinnarizine, domperidone jingħata b'doża ta' 15 mg, li hija doża oġhla mid-doża individwali li għadha kif ġiet rakkomandata. Barra minn hekk, id-dejta li ssostni l-effikaċja tal-kombinazzjoni domperidone/cinnarizine għad-dardir hija limitata, ma turix is-superjorità tal-kombinazzjoni fuq il-prodott komponent waħdieni u għalhekk ma tiġġustifikax li l-pazjenti jiġu esposti għar-riskju addizzjonali assoċjat ma' prodott ta' kombinazzjoni.
- II-PRAC kien tal-fehma li d-dejta eżistenti, għalkemm limitata, hija indikattiva tal-effikaċja għall-indikazzjoni 'serħan mis-sintomi ta' dardir u rimettar'.

- Il-PRAC kien ukoll tal-fehma li d-dejta eżistenti dwar l-effikaċja ta' domperidone f'indikazzjonijiet oħrajn minbarra 'serħan mis-sintomi ta' dardir u rimettar' hija limitata hafna, u għalhekk il-benefiċċju potenzjali huwa inqas mir-riskju tal-qalb.
- Il-PRAC ikkunsidra li d-dejta li ssostni l-effikaċja ta' domperidone fil-popolazzjoni pedjatrika hija limitata u rrakkomanda li tkun iġġenerata aktar dejta sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja f'dawn il-pazjenti.
- Il-PRAC ikkunsidra li d-dejta farmakokinetika li ssostni l-formulazzjonijiet tar-rektum hija limitata, u għalhekk irrakkomanda li tkun iġġenerata aktar dejta sabiex ikun jista' jsir tqabbil bejn il-formulazzjonijiet orali u tar-rektum.
- Fid-dawl tad-dejta disponibbli l-PRAC ikkonkluda, soġġett għall-emendi għall-informazzjoni tal-prodott u l-implimentazzjoni ta' miżuri oħrajn li jnaqqsu r-riskju, li l-bilanċ bejn il-benefiċċju-riskju ta' prodotti li fihom domperidone:
  - Huwa favorevoli fis-serħan mis-sintomi ta' dardir u rimettar.
- Fid-dawl tad-dejta disponibbli, il-PRAC ikkonkluda wkoll li l-bilanċ bejn il-benefiċċju-riskju ta' prodotti li fihom domperidone:
  - Mhuwix favorevoli fl-indikazzjonijiet l-oħrajn kollha approvati bħalissa.
  - Mhuwix favorevoli għall-formulazzjonijiet orali ta' doża għolja (ogħla minn 10 mg).
  - Mhuwix favorevoli għall-formulazzjonijiet tar-rektum ta' doża għolja (60 mg) jew formulazzjonijiet tar-rektum approvati għall-użu pedjatriku (10 mg).
  - Mhuwix favorevoli għall-kombinazzjoni domperidone/cinnarizine.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC jirrakkomanda:

- Ir-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fuq is-suq għal:
  - formulazzjonijiet orali b'doża ogħla minn 10 mg
  - formulazzjonijiet tar-rektum b'doża 10 mg u 60 mg
  - prodotti kkombinati li fihom domperidone/cinnarizine
- Il-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali li fadal li fihom domperidone msemmija fl-Anness I, li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u fuq jett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC. Formulazzjonijiet likwidi orali għandhom jiġu fornuti b'mezz ta' kejl xieraq.

Konsegwentament, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom domperidone jibqa' favorevoli soġġett għall-kondizzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, filwaqt li jitqiesu l-emendi għall-informazzjoni tal-prodott u miżuri oħrajn ta' minimizzazzjoni tar-riskju rakkomandati.

## 2 – Spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh qabel mal-konklużjonijiet xjentifiċi ġenerali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni. B'kunsiderazzjoni tad-Deciżjoni tal-Kummissjoni tal-Proċedura tal-Artikolu 30 dwar Domperidone, is-CMDh ikkonferma li l-proporzjon tal-benefiċċju-riskju għall-indikazzjoni 'serħan mis-sintomi ta' dardir u rimettar' (inkluż fil-popolazzjoni pedjatrika) jibqa' wieħed pożittiv. Madankollu, is-CMDh qies li kienu meħtieġa tibdiliet għall-kondizzjonijiet proposti għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fuq is-Suq (Anness IV). Is-CMDh ikkunsidra t-talba minn wieħed mill-MAH fir-rigward tal-iskadenzi biex jiġu ssodisfati wħud mill-kondizzjonijiet proposti mill-PRAC. Is-CMDh qabel li:

- Jittawlu l-iskadenzi għas-sottomissjoni tar-rapport finali tal-istudju bil-kondizzjoni 1 (ġenerazzjoni ta' dejta dwar l-effikaċja pedjatrika). Madankollu, sabiex ikun żgurat li l-istudju jipprova dejta rilevanti, l-MAHs huma mitluba jissottomettu l-protokollu għall-ftehim lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti. Barra minn hekk, sabiex jiġi żgurat li l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali jkunu informati bil-progress tal-istudju, l-MAHs huma meħtieġa li jissottomettu aġġornamenti annwali dwar il-progress fir-reklutaġġ għall-istudju. Is-CMDh jirrakkomanda ħafna li d-Detenturi jikkollaboraw sabiex jevitaw duplikazzjoni bla bżonn tal-istudji.
- Jittawlu l-iskadenzi għas-sottomissjoni tar-rapport finali tal-istudju bil-kondizzjoni 2 (studju farmakokinetiku biex tiġi ġġenerata dejta sabiex ikun jista' jsir paragun bejn il-formulazzjonijiet tar-rektum u dawk orali).
- Is-CMDh ikkunsidra li l-istudju ta' utilizzazzjoni ta' medicina f'kondizzjoni 3 jeħtieġ li jitwettaq fi Stat Membru wieħed jew aktar sabiex jintlaħaq l-għan tiegħu ta' monitoraġġ tal-użu bla tikketta.

Barra minn hekk, is-CMDh ħa l-opportunità li jintroduci l-kjarifika li ġejja għad-deskrizzjoni tal-prodotti li għalihom hija rakkomandata revoka:

- Ir-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fuq is-suq għal:
  - formulazzjonijiet orali b'doża ogħla minn 10 mg
  - formulazzjonijiet tar-rektum b'saħħa ta' 10 mg u 60 mg
  - prodotti kkombinati li fihom domperidone/cinnarizine

Ġew introdotti wkoll emendi minuri fl-Infurmazzjoni tal-Prodott għal finijiet ta' ċarezza.

### **Pożizzjoni tas-CMDh**

Is-CMDh, wara li qies ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata 6 ta' Marzu, 2014 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE, laħaq pożizzjoni dwar il-varjazzjoni jew ir-revoka kif applikabbli tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom domperidone, li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III u soġġetti għall-kondizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV.