

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos para la revocación o modificación, según proceda, de las condiciones de las autorizaciones de comercialización y explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC**

## Conclusiones científicas

El CMDh examinó las siguientes recomendaciones del PRAC con respecto a los medicamentos que contienen domperidona:

### 1 - Recomendación del PRAC

#### Resumen general de la evaluación científica del PRAC

A mediados de la década de 1980 se encontró una posible asociación entre domperidona y la prolongación del intervalo QT y acontecimientos adversos cardíacos, cuando se administraba de forma rápida y en dosis intravenosas elevadas como antiemético durante los tratamientos citotóxicos en pacientes con cáncer. Como consecuencia, se retiró en todo el mundo la formulación intravenosa.

Desde entonces, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) ha debatido en el ámbito europeo sobre acontecimientos cardiovasculares, como el riesgo de prolongación del intervalo QT, la arritmia y la muerte súbita de origen cardíaco, asociados a otras formas farmacéuticas de domperidona. En octubre de 2011, el PhVWP acordó realizar modificaciones en la información del producto, y se solicitó al titular de la autorización de comercialización del producto original que realizase un estudio farmacoepidemiológico y un estudio riguroso sobre el intervalo QTc. Sin embargo, se continúa informando de nuevos casos de cardiotoxicidad.

A la luz de lo anterior, el 1 de marzo de 2013 Bélgica informó a la Agencia Europea de Medicamentos, conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, de su decisión de poner en marcha un procedimiento de arbitraje según el artículo 31 para pedir la recomendación del PRAC por si seguía siendo positiva la relación entre beneficios y riesgos para estos productos en las indicaciones aprobadas, y si se deberían mantener, modificar, suspender o retirar las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen domperidona.

Domperidona es un antagonista de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> de acción periférica, con propiedades gastrocinéticas y antieméticas. Se utiliza para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos de distinto origen. Ejerce su acción mediante la inhibición de los receptores dopaminérgicos en el intestino y en la zona emetógena de quimiorreceptores, que se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica en el área postrema.

La domperidona se utiliza de forma habitual en toda Europa desde la década de 1970, cuando se autorizó por primera vez mediante procedimientos nacionales. La fecha de «nacimiento» internacional de la domperidona se ha determinado en marzo de 1978, basándose en la primera aprobación del medicamento en Bélgica.

Las indicaciones autorizadas de la domperidona, tal como figuran en la ficha de información básica de la empresa para el producto original, son las siguientes:

- El complejo sintomático de la dispepsia que, a menudo, se asocia con gastroparesia, reflujo gastroesofágico y esofagitis:
  - sensación de plenitud epigástrica, saciedad precoz, sensación de distensión abdominal, epigastralgia
  - meteorismo, eructos, flatulencia
  - náuseas y vómitos

- pirosis con o sin regurgitaciones del contenido gástrico a la boca
- Náuseas y vómitos de origen funcional, orgánico, infeccioso o dietético
- Náuseas y vómitos inducidos por:
  - radioterapia o quimioterapia
  - agonistas de la dopamina (como L-dopa y bromocriptina) utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

La domperidona se comercializa en varias formulaciones, para administración oral o rectal, con distintos nombres comerciales. La formulación para administración intravenosa (IV) se retiró en 1985.

La domperidona también está autorizada como producto de combinación en dosis fijas con cinnarizina, indicado para la prevención y tratamiento sintomático de la cinetosis.

Los medicamentos que contienen domperidona pueden estar disponibles tanto sin receta como sujetos a prescripción.

Al analizar los datos existentes que respaldan la eficacia de domperidona, el PRAC concluyó que, en general, había pruebas suficientes<sup>1,2,3</sup> para respaldar el uso como indicación general en el alivio sintomático de náuseas y vómitos en adultos.

Los datos para respaldar el uso pediátrico en el alivio sintomático de náuseas y vómitos son limitados. Sin embargo, no se espera que el modo de acción sea diferente en los adultos y en los niños, y en algunos Estados miembros hay una larga experiencia clínica con este producto en niños. Sin embargo, el PRAC consideró adecuado que se realizaran más estudios para documentar la eficacia de domperidona en niños para esta indicación y con la nueva posología recomendada.

Para indicaciones distintas del «alivio sintomático de náuseas y vómitos», las pruebas de la eficacia de la domperidona son extremadamente limitadas y, por tanto, se considera que los posibles beneficios se ven superados por el riesgo cardíaco conocido.

Los datos clínicos y no clínicos de que se dispone indican de forma consistente un aumento del riesgo de reacciones adversas cardíacas graves y potencialmente mortales asociadas al uso de domperidona. El riesgo aumenta en pacientes mayores de 60 años, que tomen dosis altas y/o que utilicen de forma concomitante fármacos que prolonguen el intervalo QT o productos que puedan aumentar los niveles plasmáticos de domperidona. Por tanto, es importante minimizar el riesgo restringiendo la dosis máxima (10 mg hasta 3 veces al día en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad y con un peso corporal  $\geq 35$  kg), limitando la duración del tratamiento al mínimo tiempo necesario para controlar los síntomas y evitando el uso de otros fármacos de los que se sepa que prolongan el intervalo QT. También está contraindicado el uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o intensa, así como la coadministración con inhibidores potentes de la CYP3A4, por el aumento esperado de los niveles plasmáticos de domperidona.

Como consecuencia de las nuevas dosis máximas recomendadas, el PRAC consideró que determinadas formulaciones, como los comprimidos de 20 mg y los supositorios de 60 mg, tienen

<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. Informe interno no publicado. 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.

una relación beneficio/riesgo negativa y, por tanto, deben revocarse. La extrapolación de los datos farmacocinéticos existentes permite concluir que los supositorios de 30 mg administrados 2 veces al día serían equivalentes a la formulación oral de 10 mg administrada 3 veces al día. Sin embargo, es importante que este aspecto sea confirmado con un estudio farmacocinético adecuado.

El PRAC también consideró que la combinación domperidona/cinnarizina, que contiene 15 mg de domperidona (una dosis superior a la dosis individual recientemente recomendada), presenta una relación riesgo/beneficio negativa. A este respecto, el PRAC señaló también que no solo son limitados los datos de eficacia, sino que no está realmente demostrada la superioridad de la combinación sobre el producto de un solo componente. Dadas las circunstancias, los pacientes no deben exponerse al riesgo adicional asociado al producto de combinación.

La domperidona no está aprobada en todos los Estados miembros para uso pediátrico en la subpoblación de menores de 12 años y adolescentes con un peso corporal < 35 kg. Cuando está aprobada, la posología actualmente recomendada varía entre los productos, con un intervalo de 0,25 a 0,5 mg/kg, 3 o 4 veces al día. Por los motivos antes mencionados, es imperioso administrar a los pacientes la dosis eficaz más baja posible, y el PRAC consideró apropiada una recomendación de 0,25 mg/kg un máximo de 3 veces al día.

El PRAC también señaló que las formulaciones rectales de 10 mg y aprobadas para uso pediátrico no permiten seguir la recomendación de un ajuste de la dosis en función del peso corporal y, por lo tanto, es probable que provoquen una exposición de los pacientes pediátricos a dosis más altas que las actualmente recomendadas. Por tanto, el PRAC concluyó que la relación beneficio/riesgo de las formulaciones rectales para pacientes pediátricos es negativa debido a una posible sobredosis. Cuando estén disponibles, en los pacientes pediátricos deben utilizarse formulaciones que permitan una posología más precisa (p. ej., solución oral), las cuales deben ir provistas de un dispositivo de medición adecuado.

Se conoce el uso de domperidona en indicaciones no aprobadas, como la ERGE o la gastroparesia y para estimular la lactancia. En vista del riesgo cardíaco, se debe supervisar el uso en indicaciones no aprobadas.

### **Fundamentos para la revocación/modificación de las condiciones de la autorización de comercialización**

Considerando que

- El PRAC ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen domperidona.
- El PRAC ha tomado en consideración todos los datos presentados para respaldar la seguridad y eficacia de la domperidona.
- El PRAC consideró que la domperidona se asocia a un aumento del riesgo de reacciones adversas cardíacas graves, como prolongación del intervalo QT y muerte súbita de origen cardíaco. El riesgo aumenta en pacientes mayores de 60 años, que tomen dosis altas y/o que utilicen de forma concomitante fármacos que prolonguen el intervalo QT o productos que puedan aumentar los niveles plasmáticos de domperidona.
- El PRAC consideró que el riesgo de reacciones adversas cardíacas graves puede minimizarse administrando dosis inferiores de domperidona, limitando la duración del tratamiento y contraindicando el tratamiento en pacientes con un riesgo especialmente elevado (pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, pacientes con una prolongación conocida de los intervalos de conducción cardíaca, en especial el QTc, pacientes con alteraciones electrolíticas significativas o pacientes con enfermedades

cardíacas subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva) y en pacientes que estén tomando concurrentemente fármacos que prolonguen el intervalo QT o inhibidores potentes de la CYP3A4. Por tanto, no podrán recomendarse algunas de las formulaciones con dosis altas.

- El PRAC señaló que las formulaciones rectales aprobadas para uso pediátrico no permiten seguir la recomendación de un ajuste de la dosis en función del peso corporal y, por lo tanto, es probable que provoquen una exposición de los pacientes pediátricos a dosis más altas que las recomendadas.
- El PRAC señaló que, en la combinación domperidona/cinnarizina, la dosis de domperidona es de 15 mg, superior a la dosis individual actualmente recomendada. Además, los datos que respaldan la eficacia de la combinación domperidona/cinnarizina para la cinetosis son limitados, no demuestran la superioridad de la combinación sobre el producto de un solo componente y, por tanto, no justifican la exposición de los pacientes al riesgo adicional asociado a un producto de combinación.
- El PRAC dictaminó que los datos existentes, aunque limitados, muestran la eficacia para la indicación «alivio sintomático de náuseas y vómitos».
- El PRAC también dictaminó que los datos existentes sobre la eficacia de domperidona en otras indicaciones distintas del «alivio sintomático de náuseas y vómitos» son muy limitados y, por tanto, el posible beneficio está superado por el riesgo cardíaco.
- El PRAC consideró que los datos que respaldan la eficacia de domperidona en la población pediátrica son limitados y recomendó que se obtuvieran nuevos datos que confirmaran la eficacia en esta población de pacientes.
- El PRAC consideró que los datos farmacocinéticos que respaldan las formulaciones rectales son limitados y, por tanto, recomendó que se obtuvieran nuevos datos que permitieran la comparación entre las formulaciones oral y rectal.
- A la vista de los datos disponibles, el PRAC concluyó, en un dictamen sujeto a las modificaciones realizadas en la ficha técnica del producto y a la aplicación de medidas de minimización del riesgo, que la relación beneficio/riesgo de los productos que contienen domperidona:
  - Es favorable para el alivio sintomático de náuseas y vómitos.
- A la vista de los datos disponibles, el PRAC concluyó asimismo que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen domperidona:
  - No es favorable para todas las demás indicaciones aprobadas actualmente.
  - No es favorable para las formulaciones orales con dosis altas (superiores a 10 mg).
  - No es favorable para las formulaciones rectales con dosis altas (60 mg) o las formulaciones rectales aprobadas para uso pediátrico (10 mg).
  - No es favorable para la combinación domperidona/cinnarizina.

Por tanto, conforme al artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC recomienda:

- La revocación de las autorizaciones de comercialización de:
  - las formulaciones orales con dosis superiores a 10 mg
  - las formulaciones rectales con dosis de 10 mg y de 60 mg
  - los productos de combinación domperidona/cinnarizina
- La modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de los restantes medicamentos que contienen domperidona a los que se hace referencia en el anexo I, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el anexo III de la recomendación del PRAC. Las formulaciones orales líquidas deberán ir provistas de un dispositivo de medición adecuado.

El PRAC, en consecuencia, concluyó que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen domperidona continúa siendo favorable, sujeta a las condiciones de las autorizaciones de comercialización y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en la ficha técnica del producto y otras medidas de minimización del riesgo recomendadas.

## **2 – Explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC**

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CMDh estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas y los motivos generales para la recomendación. Teniendo en cuenta la decisión de la Comisión del procedimiento del artículo 30 sobre domperidona, el CMDh confirmó que la relación beneficio/riesgo para la indicación «alivio sintomático de náuseas y vómitos» (incluida la población pediátrica) continúa siendo positiva. Sin embargo, el CMDh consideró que eran necesarios ciertos cambios en las condiciones propuestas para la autorización de comercialización (anexo IV). El CMDh consideró la solicitud de un TAC con respecto a los plazos para cumplir algunas de las condiciones propuestas por el PRAC. El CMDh estuvo de acuerdo en:

- Ampliar el plazo para la presentación del informe final del estudio relativo a la condición 1 (obtención de datos de eficacia pediátrica). Sin embargo, para garantizar que el estudio aporte datos relevantes, se solicita al TAC que envíe los protocolos a las autoridades nacionales competentes para su aprobación. Además, para garantizar que las autoridades nacionales competentes se mantengan informadas sobre el desarrollo del estudio, se solicita a los TAC que presenten actualizaciones anuales sobre el avance en la selección para el estudio. El CMDh recomendó encarecidamente que los TAC colaborasen para evitar una duplicación innecesaria de los estudios.
- Ampliar el plazo para la presentación del informe final del estudio relativo a la condición 2 (estudio farmacocinético para generar datos que permitan la comparación entre las formulaciones oral y rectal).
- El CMDh consideró que el estudio de uso del fármaco para la condición 3 debía llevarse a cabo en más de un Estado miembro, a fin de cumplir su objetivo de supervisar el uso en indicaciones no aprobadas.

Además, el CMDh aprovechó la oportunidad para introducir la siguiente aclaración en la descripción de los productos para los cuales se recomendó la revocación:

- La revocación de las autorizaciones de comercialización de:
  - las formulaciones orales con una dosis superior a 10 mg
  - las formulaciones rectales con dosis de 10 mg y de 60 mg
  - los productos de combinación domperidona/cinnarizina

También se introdujeron modificaciones menores en la ficha técnica del producto, para mayor claridad.

### **Acuerdo del CMDh**

El CMDh, tras estudiar la recomendación del PRAC del 6 de marzo de 2014 conforme al artículo 107k(1) y (2) de la Directiva 2001/83/CE, alcanzó un acuerdo sobre la modificación o revocación, según corresponda, de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen

domperidona, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el anexo III y de conformidad con las condiciones establecidas en el anexo IV.