

## **Annexe II**

**Conclusions scientifiques et motifs du retrait ou de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché, selon le cas, et explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC**

## Conclusions scientifiques

Le CMD(h) a examiné la recommandation du PRAC ci-dessous, concernant les médicaments contenant de la dompéridone.

### 1 - Recommandation du PRAC

#### Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC

L'éventualité d'un lien entre la dompéridone et l'allongement de l'intervalle QT et des effets indésirables cardiaques a été identifiée au milieu des années 1980, alors que de fortes doses administrées rapidement par voie intraveineuse étaient utilisées comme antiémétique lors d'un traitement cytotoxique chez les patients atteints d'un cancer. En conséquence, la formulation intraveineuse a été retirée dans le monde entier.

Par la suite, le sujet des événements cardiovasculaires, y compris un risque d'allongement de l'intervalle QT, une arythmie et une mort subite d'origine cardiaque, associés à d'autres formes pharmaceutiques de dompéridone a été débattu au niveau européen par le groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP). En octobre 2011, le PhVWP a approuvé les modifications apportées aux informations sur le produit, et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du produit original a été invité à réaliser une étude pharmaco-épidémiologique et une étude plus approfondie sur l'intervalle QT. Cependant, de nouveaux cas de cardiototoxicité ont continué d'être signalés.

Au vu des considérations qui précèdent, la Belgique a informé l'Agence européenne des médicaments le 1<sup>er</sup> mars 2013, en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, de sa décision d'engager une procédure de saisine au titre de l'article 31 pour demander une recommandation du PRAC sur la question de savoir si le rapport bénéfice/risque de ces produits demeure positif dans les indications approuvées, et si les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la dompéridone doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

La dompéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques périphériques D<sub>2</sub> ayant des propriétés gastrocinétiques et antiémétiques. Elle est utilisée dans le traitement des symptômes des nausées et des vomissements d'origine variable. Elle exerce son action par une inhibition des récepteurs de la dopamine dans l'intestin humain, et dans la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, qui se situe à l'extérieur de la barrière hémato-méningée au niveau de l'area postrema.

La dompéridone est couramment utilisée dans toute l'Europe depuis sa première autorisation dans le cadre de procédures nationales dans les années 1970. La Date de naissance internationale de la dompéridone a été désignée comme étant en mars 1978, d'après la première autorisation de la dompéridone en Belgique.

Les indications autorisées de la dompéridone, telles que mentionnées dans la fiche technique CDS (Core Data Sheet) de la société relative au produit original sont présentées ci-dessous.

- Le complexe de symptômes dyspeptiques qui est souvent associé à un ralentissement de la vidange gastrique, un reflux gastro-œsophagien et à une œsophagite:
  - sensation épigastrique d'être rassasié, satiété précoce, sensation de distension abdominale, douleur abdominale haute
  - ballonnements, éruption, flatulence
  - nausées et vomissements

- brûlures d'estomac avec ou sans régurgitations du contenu gastrique dans la bouche
- Les nausées et les vomissements d'origine fonctionnelle, organique, infectieuse ou diététique
- Les nausées et les vomissements provoqués par:
  - une radiothérapie ou une thérapie médicamenteuse
  - les agonistes de la dopamine (tels que L-dopa et la bromocriptine) utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson

La dompéridone est commercialisée sous plusieurs formes, pour une administration par voie orale ou rectale sous divers noms commerciaux. La commercialisation d'une formulation pour administration par voie intraveineuses (IV) a été interrompue en 1985.

La dompéridone est également autorisée comme association à dose fixe avec la cinnarizine et est indiquée dans la prévention et le traitement des symptômes associés au mal des transports.

Les médicaments contenant de la dompéridone sont disponibles comme médicaments en vente libre ou comme médicaments délivrés sur prescription uniquement.

Lors de l'examen des données existantes étayant l'efficacité de la dompéridone, le PRAC a conclu que, globalement, il y a suffisamment de preuves<sup>1,2,3</sup> étayant l'utilisation dans une indication générale tel que le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements chez l'adulte.

Il existe peu de données étayant une utilisation pédiatrique dans le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements. Cependant, le mécanisme d'action n'est pas censé différer entre les adultes et les enfants, et certains États membres ont une longue expérience clinique de ce produit chez les enfants. Le PRAC a néanmoins estimé approprié de réaliser des études supplémentaires pour étayer l'efficacité de la dompéridone chez les enfants dans cette indication et avec la posologie nouvellement recommandée.

Pour toutes les indications autres que «le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements», les preuves de l'efficacité de la dompéridone sont extrêmement limitées. Les bénéfices potentiels sont donc considérés comme étant inférieurs au risque cardiaque identifié.

Les données cliniques et non cliniques disponibles indiquent invariablement que l'utilisation de la dompéridone entraîne un risque accru d'effets indésirables cardiaques graves et susceptibles de menacer le pronostic vital. Les risques sont accrus chez les patients âgés de plus de 60 ans, qui utilisent des doses élevées et/ou qui utilisent en parallèle des médicaments allongeant l'intervalle QT ou des produits qui peuvent augmenter les taux plasmatiques de dompéridone. Par conséquent, il est important que le risque soit réduit au minimum en restreignant la dose maximale (10 mg jusqu'à 3 fois par jour chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant plus de 35 kg), en limitant la durée du traitement à la durée la plus brève possible afin de contrôler les symptômes et en contre-indiquant d'autres médicaments qui sont également connus pour allonger l'intervalle QT. La dompéridone doit également être contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et en co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, en raison de l'augmentation attendue des taux plasmatiques de dompéridone.

<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.

En raison des nouvelles doses maximales recommandées, le PRAC a estimé que certaines formulations telles que les comprimés dosés à 20 mg et les suppositoires dosés à 60 mg ont un rapport bénéfice/risque négatif et doivent par conséquent être retirées. L'extrapolation des données pharmacocinétiques existantes permet de conclure qu'un suppositoire de 30 mg administré deux fois par jour doit être équivalent à la formulation orale de 10 mg administrée 3 fois par jour. Cependant, il est important de le confirmer dans une étude pharmacocinétique appropriée.

Le PRAC a également considéré que la combinaison dompéridone/cinnarizine, qui contient 15 mg de dompéridone (dose supérieure à la dose individuelle nouvellement recommandée), présente un rapport bénéfice/risque négatif. À cet égard, le PRAC a noté en outre que non seulement les données d'efficacité sont limitées mais elles ne démontrent pas réellement la supériorité de la combinaison par rapport au produit mono-composant. Dans ces circonstances, les patients ne doivent pas être exposés au risque supplémentaire associé au produit combiné.

La dompéridone n'est pas approuvée dans tous les États membres pour une utilisation pédiatrique dans la sous-population âgée de moins de 12 ans et chez les adolescents pesant moins de 35 kg. Quelle soit approuvée ou non, il a été noté que la posologie actuellement recommandée varie entre les produits, de 0,25 à 0,5 mg/kg 3 à 4 fois par jour. Pour les raisons exposées ci-dessus, il est essentiel que la dose efficace reçue par les patients soit la plus faible possible et le PRAC a estimé qu'une recommandation de 0,25 mg/kg jusqu'à 3 fois par jour était appropriée.

Le PRAC a également noté que les formulations rectales dosées à 10 mg et approuvées pour une utilisation pédiatrique ne permettent pas l'ajustement de la dose recommandée en fonction du poids corporel. Par conséquent, elles sont susceptibles de conduire à l'exposition des patients pédiatriques à une dose supérieure à la dose nouvellement recommandée. Le PRAC a donc conclu que le rapport bénéfice/risque des formulations rectales pour les patients pédiatriques est négatif en raison d'un possible surdosage. Chaque fois que c'est possible, les patients pédiatriques doivent utiliser d'autres formulations permettant une administration de la dose plus précise (par exemple, une solution orale) et ces formulations doivent être fournies avec un dispositif de mesure approprié.

Une utilisation hors résumé des caractéristiques du produit («hors RCP») de la dompéridone est connue pour les affections telles que le reflux gastro-oesophagien pathologique, la gastroparésie et la stimulation de la lactation. Au regard du risque cardiaque, l'utilisation hors RCP doit être surveillée.

### **Motifs du retrait/de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a examiné la procédure menée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant de la dompéridone.
- Le PRAC a pris en compte la totalité des données présentées à l'appui de la sécurité et de l'efficacité de la dompéridone.
- Le PRAC a estimé que la dompéridone est associée à un risque accru d'effets indésirables cardiaques graves, y compris un allongement de l'intervalle QT et une mort subite d'origine cardiaque. Les risques sont accrus chez les patients âgés de plus de 60 ans, qui utilisent des doses élevées et/ou qui utilisent en parallèle des médicaments allongeant l'intervalle QT ou des produits qui peuvent augmenter les taux plasmatiques de dompéridone.
- Le PRAC a considéré que le risque d'effets indésirables cardiaques graves peut être réduit au minimum en utilisant des doses inférieures de dompéridone, en limitant la durée du traitement et en contre-indiquant le traitement aux patients présentant un risque particulièrement élevé (les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou

sévère, les patients qui présentent un allongement des intervalles de conduction cardiaque, surtout de l'intervalle QTc, les patients présentant d'importantes perturbations électrolytiques ou une maladie cardiaque sous-jacente telle qu'une insuffisance cardiaque congestive) et aux patients prenant simultanément des médicaments allongeant l'intervalle QT ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Par conséquent, certaines des formulations à dose élevée ne peuvent plus être recommandées.

- Le PRAC a noté que les formulations rectales approuvées pour une utilisation pédiatrique ne permettent pas l'ajustement nécessaire de la dose recommandée en fonction du poids corporel. Par conséquent, elles sont susceptibles de conduire à l'exposition des patients pédiatriques à une dose supérieure à la dose recommandée.
- Le PRAC a noté que, dans la combinaison dompéridone/cinnarizine, la dose de dompéridone de 15 mg est supérieure à la dose individuelle nouvellement recommandée. De plus, les données étant l'efficacité de la combinaison dompéridone/cinnarizine pour le mal des transports sont limitées, ne démontrent pas la supériorité de la combinaison par rapport au produit mono-composant et par conséquent ne justifient pas l'exposition des patients au risque supplémentaire associé à un produit combiné.
- Le PRAC a estimé que les données existantes, bien que limitées, indiquent une efficacité dans l'indication «soulagement des symptômes de nausées et de vomissements».
- Le PRAC a également estimé que les données existantes sur l'efficacité de la dompéridone dans des indications autres que le «soulagement des symptômes de nausées et de vomissements» sont très limitées. Par conséquent, le bénéfice potentiel est inférieur au risque cardiaque.
- Le PRAC a estimé que les données étant l'efficacité de la dompéridone dans la population pédiatrique sont limitées et a recommandé que des données supplémentaires soient produites pour confirmer l'efficacité dans cette population de patients.
- Le PRAC a estimé que les données pharmacocinétiques étant les formulations rectales sont limitées, et a donc recommandé que des données supplémentaires soient produites pour permettre une comparaison entre les formulations orales et rectales.
- Au vu des données disponibles, le PRAC a conclu, sous réserve des modifications des informations sur le produit et de la mise en œuvre d'autres mesures de minimisation des risques, que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone:
  - est favorable pour le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements.
- Au vu des données disponibles, le PRAC a également conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone:
  - n'est pas favorable pour toutes les autres indications actuellement approuvées;
  - n'est pas favorable pour les formulations orales à dose élevée (supérieure à 10 mg);
  - n'est pas favorable pour les formulations rectales à dose élevée (60 mg) ou les formulations rectales approuvées pour une utilisation pédiatrique (10 mg);
  - n'est pas favorable pour la combinaison dompéridone/cinnarizine.

Le PRAC recommande en conséquence, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE:

- Le retrait des autorisations de mise sur le marché pour:
  - les formulations orales dont la dose est supérieure à 10 mg
  - les formulations rectales dosées à 10 mg et 60 mg
  - les produits combinés contenant de la dompéridone et de la cinnarizine.
- La modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour le reste des médicaments contenant de la dompéridone mentionnés dans l'annexe I, pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent

dans l'annexe III de la recommandation du PRAC. Les formulations liquides orales doivent être fournies avec un dispositif de mesure approprié.

En conséquence, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone demeure favorable, sous réserve des conditions des autorisations de mise sur le marché, et compte tenu des modifications des informations sur le produit et des autres mesures de minimisation des risques recommandées.

## **2 – Explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMD(h) a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation. Compte tenu de la décision de la Commission relative à la procédure selon l'article 30 sur la dompéridone, le CMD(h) a confirmé que le rapport bénéfice/risque pour l'indication «soulagement des symptômes de nausées et de vomissements» (y compris dans la population pédiatrique) demeure favorable. Le CMD(h) a toutefois estimé qu'il était nécessaire d'apporter des modifications aux conditions des autorisations de mise sur le marché (annexe IV). Le CMD(h) a pris en compte la demande d'un titulaire de l'AMM concernant les délais impartis pour remplir les conditions proposés par le PRAC. Le CMD(h) a convenu:

- De repousser le délai fixé pour la soumission du rapport final d'étude sur la condition 1 (production de données d'efficacité pédiatriques). Cependant, afin de garantir que l'étude fournira des données pertinentes, les titulaires de l'AMM doivent soumettre les protocoles d'accord aux autorités compétentes nationales. De plus, afin de garantir que les autorités compétentes nationales soient informées de la progression de l'étude, les titulaires de l'AMM sont tenus de transmettre des mises à jour annuelles sur l'état d'avancement de l'étude. Le CMD(h) recommande vivement que les titulaires de l'AMM collaborent afin d'éviter la répétition inutile des études.
- De repousser le délai fixé pour la soumission du rapport final d'étude sur la condition 2 (étude pharmacocinétique pour produire des données permettant une comparaison entre les formulations rectales et orales).
- Le CMD(h) a estimé que l'étude d'utilisation du médicament dans la condition 3 doit être réalisée dans plusieurs États membres afin d'atteindre son objectif de surveiller l'utilisation hors RCP.

En outre, le CMD(h) a profité de l'occasion pour apporter la clarification suivante à la description des produits pour lesquels un retrait est recommandé:

- le retrait des autorisations de mise sur le marché pour:
  - les formulations orales dont le dosage est supérieur à 10 mg;
  - les formulations rectales aux dosages de 10 mg et 60 mg;
  - les produits combinés contenant de la dompéridone et de la cinnarizine.

Des modifications mineures ont également été introduites dans les informations sur le produit pour plus de clarté.

### **Position du CMD(h)**

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC datée du 6 mars 2014 conformément à l'article 107 duodecies, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, a rendu un avis concernant la modification ou le retrait, selon le cas, des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la dompéridone, pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des

caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III et sous réserve des conditions exposées dans l'annexe IV.