

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek szükség szerinti visszavonásának vagy feltételei módosításának indoklása, valamint a PRAC ajánlástól való eltérések részletes magyarázata

Tudományos következtetések

A CMDh megvizsgálta a PRAC (farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság) alábbi, a domperidon tartalmú gyógyszerekre vonatkozó ajánlását:

1 - PRAC ajánlás

A PRAC általi tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

Az 1980-as évek közepén a domperidon, valamint a QT-prolongáció és a kardiális szövődmények között lehetséges összefüggést azonosítottak, ha antiemetikus kezelésként nagy és gyorsan beadott intravénás dózisokat alkalmaztak a daganatos betegeknél a citotoxikus terápia során. Ennek következtében az intravénás készítményeket világszerte visszavonták.

Azóta a farmakovigilanciái munkabizottság európai szinten tárgyalta a domperidon egyéb gyógyszerformáival kapcsolatos kardiovaszkuláris szövődményeket, beleértve a QT-prolongációt, a ritmuszavar és a hirtelen szívhalál kockázatát. 2011 októberében a farmakovigilanciái munkabizottság a terméktájékoztató módosításáról egyezett meg, és az originális termék forgalomba hozatali engedélyének jogosultját egy farmakoepidemiológiai vizsgálat és egy alapos QTc vizsgálat elvégzésére kérték fel. Ugyanakkor továbbra is jelentettek új kardiotoxicitási eseteket.

A fentiek fényében 2013. március 1-jén Belgium a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében tájékoztatta az Európai Gyógyszerügynökséget arról a döntéséről, hogy a 31. cikk szerinti beterjesztési eljárást kezdeményez, hogy a PRAC ajánlását kérje arról, hogy ezeknek a készítményeknek az előny-kockázat profilja még pozitív-e a jóváhagyott javallatokban, és hogy a domperidon tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A domperidon egy perifériás dopamin D_2 -receptor antagonist, amely gasztrokinetikus és antiemetikus tulajdonságokkal rendelkezik. Különböző eredetű hányinger és hányás tüneteinek kezelésére alkalmazzák. Azáltal fejt ki hatását, hogy gátolja az emberi tápcsatornában és a kemoreceptor trigger zónában, a vér-agy gáton kívül eső *area postrema* területén található dopamin receptorokat.

A domperidont az 1970-es években történt első, nemzeti eljárásban történő engedélyezése óta általánosan alkalmazzák Európában. A domperidon nemzetközi születésnapjának 1978 márciusát jelölték ki, a domperidon első, belgiumi engedélyezése alapján.

A domperidon jóváhagyott javallatai az eredeti termék vállalati törzsadatlapjában felsoroltak szerint az alábbiak:

- Diszpepsziás tünetegyüttes, amely gyakran jár lassult gyomorürüléssel, gasztroözoфагeális refluxszal és nyelőcső-gyulladással:
 - o epigasztriális teltségérzés, korai jóllakottság, hasi disztenzió érzés, felhasi fájdalom
 - o puffadás, bőfögés, flatulencia
 - o hányinger és hányás
 - o gyomorégés a gyomortartalom szájba történő visszajutásával vagy anélkül
- Funkcionális, szervi, fertőzőes vagy diétás eredetű hányinger és hányás
- Hányinger és hányás az alábbiak következtében:
 - sugárkezelés vagy gyógyszerkezelés

- Parkinson-kór kezelésére alkalmazott dopamin agonisták (például L-dopa és bromokriptin)

A domperidont számos formában, szájon át vagy rektálisan történő alkalmazásra, különböző kereskedelmi elnevezések alatt forgalmazzák. Az intravénás alkalmazásra szolgáló formát 1985-ben felfüggesztették.

A domperidont engedélyezett fix dózisú kombinációban cinnarizinnel is, ez az utazási betegséggel kapcsolatos tünetek megelőzésére és kezelésére javallott.

A domperidon tartalmú gyógyszerek vény nélküli és vényköteles gyógyszerekként is kaphatók.

A domperidon hatékonyságát alátámasztó, meglévő adatok vizsgálata során a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy összességében elégséges bizonyíték^{1,2,3} áll rendelkezésre, amely alátámasztja az alkalmazást egy általános javallatban, a hányinger és hányás tüneteinek csillapításában felnőtteknél.

A hányinger és hányás tüneteinek csillapításában a gyermekeknél történő alkalmazást alátámasztó adatok korlátozottak. Ugyanakkor nem várható, hogy a hatásmechanizmus eltér a felnőttek és a gyermekek között, és néhány tagállamban hosszú távú klinikai tapasztalat áll rendelkezésre ezzel a készítménnyel kapcsolatosan gyermekeknél. A PRAC ennek ellenére fontosnak vélte, hogy további vizsgálatokat végezzenek a domperidon hatékonyságának dokumentálására gyermekeknél ebben a javallatban és az újonnan javasolt adagolási renddel.

A „hányinger és hányás tüneteinek csillapítása” kivételével valamennyi javallat esetén kifejezetten korlátozottak a bizonyítékok a domperidon hatékonyságára vonatkozóan, és ezért úgy vélik, hogy a lehetséges előnyös hatásokat meghaladja az azonosított kardiális kockázat.

A rendelkezésre álló klinikai és nem klinikai adatok következetesen arra utalnak, hogy a domperidon alkalmazásával kapcsolatosan súlyos és potenciálisan életveszélyes kardiális gyógyszer-mellékhatások fokozott kockázata áll fenn. A kockázat magasabb azoknál a betegeknél, akik 60 évesnél idősebbek, nagy dózist szednek és/vagy egyidejűleg QT-prolongációt kiváltó gyógyszereket vagy olyan készítményeket alkalmaznak, amelyek növelhetik a domperidon plazmaszintjét. Ezért fontos, hogy minimalizálják a kockázatot a maximális dózis (10 mg legfeljebb naponta háromszor felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb, valamint ≥ 35 kg testsúlyú serdülőknél) korlátozása, a kezelési időtartam tünetek kezeléséhez szükséges legrövidebb időre csökkentése, valamint a QT-intervallumot szintén ismertén prolongáló gyógyszerek ellenjavallata révén. Ellenjavallttá kell tenni mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, és potenciális CYP3A4 inhibitorok együttes alkalmazása esetén, a domperidon plazmaszintjének várható emelkedése miatt.

Az új maximális javasolt dózisok következtében a PRAC úgy vélte, hogy bizonyos gyógyszerformák, például a 20 mg-os tabletták és a 60 mg-os kúpok előny-kockázat profilja negatív, és ezért vissza kell azokat vonni. A meglévő farmakokinetikai adatok extrapolációja arra enged következtetni, hogy a naponta kétszer adagolt 30 mg-os kúp egyenértékű a naponta háromszor alkalmazott, 10 mg-os szájon át adott gyógyszerrel. Ugyanakkor fontos, hogy ezt egy megfelelő farmakokinetikai vizsgálattal erősítsék meg.

A PRAC továbbá úgy vélte, hogy a domperidon/cinnarizin kombináció esetén, amely 15 mg (az újonnan javasolt egyedi dóziséknél magasabb adagú) domperidont tartalmaz, az előny-kockázat profil negatív. E tekintetben a PRAC azt is megállapította, hogy a hatékonysági adatok nem csupán korlátozottak,

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;EDMSERI-47380126.

hanem valójában nem is igazolják, hogy a kombináció felülmúlná az egykomponensű készítményt. Ilyen körülmények között a betegeket nem szabad kitenni további, a kombinációs készítményből eredő kockázatnak.

12 éves életkor alatti gyermekeknél és <35 kg testsúlyú serdülők esetében a domperidont nem hagyták jóvá minden tagállamban. Ahol engedélyezett, megállapítható, hogy a jelenleg javasolt adagolás eltér az egyes készítmények esetében, naponta 3-4 alkalommal 0,25-0,5 mg/ttkg között mozog. A fent említett okok miatt döntő jelentőségű, hogy a betegek a lehető legalacsonyabb adagot kapják, és a PRAC úgy vélte, hogy a naponta legfeljebb háromszor 0,25 mg/ttkg javaslata megfelelő.

A PRAC továbbá megállapította, hogy a gyermekek számára engedélyezett, 10 mg-os rektális készítmények nem teszik lehetővé a javasolt dózismódosítást a testtömegnek megfelelően, és ezért valószínűleg oda vezetnek, hogy a kezelt gyermekek az újonnan javasoltnál magasabb adagnak lehetnek kitéve. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy gyermekeknél a rektális formák előny-kockázat profilja a lehetséges túlادagolás miatt negatív. Lehetőség szerint gyermekeknél az egyéb gyógyszerformákat kell alkalmazni, amelyek lehetővé teszik a pontosabb adagolást (például belsőlegesen oldatok), és ezeket megfelelő mérőeszközzel kell ellátni.

Ismeretes a domperidon indikáción túli alkalmazása olyan állapotokban, mint például a GERD, a gasztroparézis és a szoptatás stimulációja. A kardiális kockázatok tekintetében az indikáción túli alkalmazást ellenőrizni kell.

A forgalomba hozatali engedély visszavonásának / feltételei módosításának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a domperidon tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a domperidon biztonságosságának és hatékonyságának alátámasztására rendelkezésre bocsátott adatok összességét.
- A PRAC úgy vélte, hogy a domperidon súlyos kardiális gyógyszer-mellékhatások kockázatával jár együtt, ideértve a QT prolongációt és a hirtelen szívhalált. A kockázat magasabb azoknál a betegeknél, akik 60 évesnél idősebbek, nagy dózist szednek és/vagy egyidejűleg QT-prolongációt kiváltó gyógyszereket vagy olyan készítményeket alkalmaznak, amelyek növelhetik a domperidon plazmaszintjét.
- A PRAC úgy vélte, hogy a súlyos kardiális gyógyszer-mellékhatások kockázata minimalizálható a domperidon adagjának csökkentése, a kezelési időtartam korlátozása és a különösen magas kockázatnak kitett (mérsékelt vagy súlyos májkárosodás, ismert kardiális ingerületvezetési intervallum – különösen QTc – prolongáció, jelentős elektrolit-egyensúly zavarok vagy fennálló szívbetegségek, például kongesztív szívelégtelenség), valamint egyidejűleg QT-prolongációt kiváltó gyógyszereket vagy potenciális CYP3A4 inhibitorokat szedő betegeknél a kezelés ellenjavallata révén. Ezért néhány nagy dózisú gyógyszerforma a továbbiakban nem javasolható.
- A PRAC megállapította, hogy a gyermekeknél engedélyezett rektális készítmények nem teszik lehetővé a szükséges, javasolt dózismódosítást a testtömegnek megfelelően, és ezért valószínűleg oda vezetnek, hogy a kezelt gyermekek a javasoltnál magasabb adagnak lehetnek kitéve.
- A PRAC megállapította, hogy a domperidon/cinnarizin kombinációban a domperidon adagja 15 mg, amely magasabb az újonnan javasolt egyedi dózishoz. Továbbá utazási betegség esetén a domperidon/cinnarizin kombináció hatékonyságát alátámasztó adatok korlátozottak, nem igazolják, hogy a kombináció felülmúlná az egykomponensű készítményt, és ezért nem indokolják azt, hogy a betegeket további, a kombinációs készítményből eredő kockázatnak tegyék ki.

- A PRAC azon a véleményen volt, hogy a rendelkezésre álló adatok, bár korlátozottak, hatékonyságra utalnak a „hányinger és hányás tüneteinek csillapítása” javallatban.
- Továbbá a PRAC véleménye szerint a „hányinger és hányás tüneteinek csillapítása” javallattól eltérő, egyéb indikációkban a domperidon hatékonyságára vonatkozó, létező adatok nagyon korlátozottak, és ezért a kardiális kockázat meghaladja a lehetséges előnyöket.
- A PRAC úgy vélte, hogy gyermekeknél a domperidon hatékonyságát alátámasztó adatok korlátozottak, és javasolta, hogy gyűjtsenek további adatokat a hatékonyság alátámasztására ennél a populációnál.
- A PRAC úgy vélte, hogy a rektális készítményeket alátámasztó farmakokinetikai adatok korlátozottak, ezért javasolta, hogy gyűjtsenek további adatokat, hogy így lehetővé tegyék a belsőleges és rektális készítmények összehasonlítását.
- A rendelkezésre álló adatok fényében a PRAC megállapította, hogy a terméktájékoztató módosításai és az egyéb kockázatminimalizáló intézkedések bevezetése mellett a domperidon tartalmú készítmények előny-kockázat profilja:
 - o kedvező a hányinger és hányás tüneteinek csillapításában.
- A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC arra a következtetésre is jutott, hogy a domperidon tartalmú termékek előny-kockázat profilja:
 - o nem kedvező minden más, jelenleg engedélyezett javallatban;
 - o nem kedvező a magas dózisú (10 mg-nál magasabb) belsőleges készítmények esetén;
 - o nem kedvező a magas dózisú (60 mg) rektális készítmények, illetve a gyermekeknél engedélyezett (10 mg) rektális készítmények esetén;
 - o nem kedvező a domperidon/cinnarizin kombináció esetén.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikkével összhangban a PRAC a következőket ajánlja:

- A forgalomba hozatali engedély visszavonása:
 - a 10 mg-nál magasabb dózisú belsőleges készítmények esetében;
 - a 10 mg és 60 mg dózisú rektális készítmények esetében;
 - a domperidon/cinnarizin tartalmú kombinációs készítmények esetében.
- Az I. mellékletben felsorolt egyéb, domperidon tartalmú készítmények esetében a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a PRAC véleményének III. melléklete tartalmazza. A belsőleges folyadék készítményeket megfelelő mérőeszközzel kell ellátni.

A PRAC ennek eredményeképpen megállapította, hogy a domperidon tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a forgalomba hozatali engedélyek feltételei mellett, ha figyelembe veszik a terméktájékoztató módosításait és az ajánlott egyéb kockázatminimalizáló intézkedéseket.

2 - A PRAC ajánlástól való eltérések részletes magyarázata

A PRAC ajánlás áttekintése után a CMDh egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indoklásával. Figyelembe véve a domperidon vonatkozásában a 30. cikk szerinti eljárásban hozott bizottsági határozatot, a CMDh megerősítette, hogy a „hányinger és hányás tüneteinek csillapítása” javallatban (beleértve a gyermekeket is) az előny-kockázat profil pozitív marad. Ugyanakkor a CMDh úgy vélte, hogy módosításokra volt szükség a forgalomba hozatali engedélyek javasolt feltételeiben (IV. függelék). A CMDh megvizsgálta a forgalomba hozatali engedélyek egyik jogosultja által benyújtott kérelmet a PRAC által javasolt feltételek némelyikének határidőn belüli teljesítésére vonatkozóan. A CMDh egyetértett az alábbiakkal:

- A végleges vizsgálati jelentés benyújtási határidejének kiterjesztése az 1. feltétel esetében (hatékonysági adatok gyűjtése gyermeknél). Ugyanakkor annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálat releváns adatokat szolgáltatson, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait felkérték, hogy jóváhagyás céljából nyújtsák be a protokollokat a nemzeti illetékes hatóságokhoz. Továbbá annak biztosítása érdekében, hogy a nemzeti illetékes hatóságok értesüljenek a vizsgálat előrehaladásáról, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait felkérték, hogy évente frissített jelentéseket nyújtsanak be a vizsgálatba történő beválasztás előrehaladásáról. A CMDH határozottan javasolja, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai működjenek együtt a vizsgálatok szükségtelen megkettőzésének elkerülése érdekében.
- A végleges vizsgálati jelentés benyújtási határidejének kiterjesztése a 2. feltétel esetében (farmakokinetikai vizsgálat olyan adatok begyűjtésére, amelyek lehetővé teszik a rektális és szájon át adott készítmények összehasonlítását).
- A CMDH úgy vélte, hogy a 3. feltételben szereplő gyógyszerhasználati esettanulmányt egynél több tagállamban kell elvégezni, hogy elérje célját, amely az indikáción túli alkalmazás ellenőrzése.

Továbbá a CMDH megragadta az alkalmat arra, hogy az alábbi pontosításokat vezesse be azon termékek leírásában, amelyek esetében visszavonást javasoltak:

- A forgalomba hozatali engedély visszavonása:
 - a 10 mg-nál magasabb hatásereőségű belsőleges készítmények esetében;
 - a 10 mg és 60 mg hatásereőségű rektális készítmények esetében;
 - a domperidon/cinnarizin tartalmú kombinációs készítmények esetében.

Pontosítás céljából apró módosításokat iktattak be a terméktájékoztatóba is.

CMDH álláspont

A CMDH megvizsgálta a PRAC 2014. március 6-i ajánlását a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése alapján, és kialakította álláspontját a domperidon tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek módosításáról vagy adott esetben visszavonásáról, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a III. melléklet tartalmazza, a IV. mellékletben szereplő feltételek mellett.