

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della revoca o della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, a seconda dei casi, e spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Conclusioni scientifiche

Il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (CMDh) ha valutato la seguente raccomandazione del PRAC relativa ai medicinali contenenti domperidone.

1 – Raccomandazione PRAC

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Una possibile associazione tra domperidone e il prolungamento dell'intervallo QT e la comparsa di eventi avversi a livello cardiaco è stata rilevata a metà degli anni 1980, quando dosi elevate di medicinale venivano somministrate rapidamente per via endovenosa a scopo antiemetico durante la terapia citotossica in pazienti oncologici. Di conseguenza, la formulazione endovenosa è stata ritirata in tutto il mondo.

Da allora, eventi cardiovascolari quali il rischio di prolungamento dell'intervallo QT, l'aritmia e la morte cardiaca improvvisa in associazione ad altre forme farmaceutiche di domperidone sono oggetto di discussione a livello europeo da parte del gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (PhVWP). Nell'ottobre 2011 il PhVWP ha concordato una serie di modifiche da introdurre nelle informazioni sul prodotto, invitando il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto originario a effettuare uno studio farmacoepidemiologico e uno studio approfondito dell'intervallo QTc. Nonostante ciò, sono stati segnalati nuovi casi di cardiotossicità.

Alla luce di quanto precede, il 1° marzo 2013 il Belgio, in conformità dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, ha informato l'Agenzia europea per i medicinali in merito alla sua decisione di avviare una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31, per richiedere una raccomandazione del PRAC che specifichi se il rapporto rischi/benefici di questi prodotti continui a essere favorevole per le indicazioni approvate e se le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti domperidone debbano essere mantenute, modificate, sospese o ritirate.

Domperidone è un antagonista periferico del recettore dopaminergico D₂, dotato di proprietà gastrocinetiche e antiemetiche. È usato nel trattamento dei sintomi di nausea e vomito di origine varia. Esercita la sua azione inibendo i recettori dopaminergici presenti nell'intestino umano e nella zona di stimolazione chemocettoriale (CTZ, *chemoreceptor trigger zone*), situata nell'area postrema esterna alla barriera emato-encefalica.

Domperidone è comunemente usato in tutta Europa dagli anni 1970, quando è stato autorizzato per la prima volta tramite procedure nazionali. La data di nascita internazionale di domperidone è stata individuata nel mese di marzo 1978, epoca in cui il medicinale è stato autorizzato per la prima volta in Belgio.

Le indicazioni autorizzate di domperidone, elencate nella scheda tecnica principale del prodotto originale fornita dalla ditta, sono le seguenti:

- sintomatologia dispeptica spesso associata a ritardato svuotamento gastrico, reflusso gastroesofageo ed esofagite:
 - o sensazione di pienezza epigastrica, sazietà precoce, sensazione di distensione addominale, dolore localizzato in regione epigastrica
 - o gonfiore addominale, eruttazione, flatulenza
 - o nausea e vomito
 - o pirosi con o senza rigurgito del contenuto gastrico nel cavo orale
- nausea e vomito dovuti a problemi funzionali, organici, infettivi o dietetici

- nausea e vomito indotti da:
 - radioterapia o terapia farmacologica
 - agonisti dopaminergici (tra cui L-dopa e bromocriptina) usati nel trattamento del morbo di Parkinson.

Domperidone è commercializzato in varie formulazioni, da somministrare per via orale o rettale, e con varie denominazioni commerciali. Una formulazione per somministrazione per via endovenosa è stata definitivamente interrotta nel 1985.

Domperidone è autorizzato anche come medicinale per combinazioni a dose fissa con cinnarizina ed è indicato per la prevenzione e il trattamento di sintomi associati alla chinetosi.

I medicinali contenenti domperidone sono disponibili come medicinali da banco (OTC, *over-the-counter*) o soggetti a prescrizione medica (POM, *prescription-only medicines*).

Considerando i dati esistenti a sostegno dell'efficacia di domperidone, il PRAC ha concluso che, nel complesso, vi sono elementi sufficienti^{1,2,3} per corroborare l'impiego del medicinale in un'indicazione generica quale il sollievo dei sintomi di nausea a vomito negli adulti.

Benché i dati a sostegno dell'uso pediatrico per il sollievo dei sintomi di nausea e vomito siano, al contrario, limitati, non si prevede che il meccanismo d'azione sia diverso tra adulti e bambini; inoltre, alcuni Stati membri riferiscono un'esperienza clinica di lungo termine con questo prodotto nella popolazione pediatrica. Il PRAC tuttavia ha ritenuto appropriato richiedere lo svolgimento di ulteriori studi per documentare l'efficacia di domperidone nei bambini in questa indicazione e con la nuova posologia raccomandata.

Per tutte le indicazioni diverse dal "sollievo dei sintomi di nausea e vomito", le prove a sostegno dell'efficacia di domperidone sono estremamente limitate e, di conseguenza, i potenziali benefici sono considerati inferiori al rischio cardiaco identificato. I dati clinici e non clinici indicano coerentemente che l'uso di domperidone è associato a un rischio accresciuto di reazioni avverse gravi e potenzialmente pericolose per la vita a livello cardiaco. I rischi sono maggiori nei pazienti di età superiore ai 60 anni, che utilizzano un dosaggio elevato di medicinale e/o che seguono una terapia concomitante a base di farmaci che inducono un prolungamento dell'intervallo QT o di prodotti che possono determinare un incremento della concentrazione plasmatica di domperidone. È quindi importante ridurre al minimo il rischio restringendo la dose massima (10 mg fino a 3 volte al giorno negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età e di peso ≥ 35 kg), riducendo la durata della terapia al periodo più breve necessario per il controllo dei sintomi e controindicando l'uso di altri medicinali di cui è nota la capacità di prolungare l'intervallo QT. L'impiego del medicinale deve essere controindicato altresì nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave e in caso di somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4, in ragione del probabile aumento dei livelli plasmatici di domperidone.

A fronte delle nuove dosi massime raccomandate, il PRAC ha ritenuto che alcune formulazioni, tra cui le compresse da 20 mg e le supposte da 60 mg, presentano un rapporto rischi/benefici negativo e, pertanto, devono essere revocate. L'estrapolazione dei dati farmacocinetici esistenti permette di concludere che la supposta da 30 mg somministrata due volte al giorno è equivalente alla formulazione orale da 10 mg somministrata 3 volte al giorno. È importante tuttavia che tale equivalenza sia confermata nell'ambito di uno studio farmacocinetico appropriato.

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. Relazione interna non pubblicata. luglio 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, aprile 1979. Doc ID:LMD18089;EDMSERI-47380126.

Il PRAC è del parere, inoltre, che la combinazione domperidone/cinnarizina, che contiene 15 mg di domperidone (una dose superiore alla nuova dose individuale raccomandata), abbia un rapporto rischi/benefici negativo. A tale riguardo, il PRAC ha ulteriormente osservato che i dati relativi all'efficacia non solo sono limitati, ma non dimostrano in realtà la superiorità della combinazione rispetto al medicinale con un unico componente. Date le circostanze i pazienti non devono essere esposti al rischio aggiuntivo associato a un prodotto di combinazione.

Domperidone non è autorizzato in tutti gli Stati membri per l'uso pediatrico nella sottopopolazione di pazienti di età inferiore ai 12 e negli adolescenti di peso <35 kg. Laddove il medicinale è autorizzato, si è notato che la posologia attualmente raccomandata varia da prodotto a prodotto ed è compresa tra 0,25 e 0,5 mg/kg, da assumere 3-4 volte al giorno. Per i summenzionati motivi è fondamentale che i pazienti assumano la dose minima efficace; il PRAC ha ritenuto appropriato raccomandare una dose di 0,25 mg/kg fino a 3 volte al giorno.

Il PRAC ha infine osservato che le formulazioni per uso rettale alla dose di 10 mg e autorizzate per l'uso pediatrico non consentono di aggiustare la dose raccomandata in base al peso corporeo. Di conseguenza, c'è la probabilità che i pazienti pediatrici siano esposti a una dose maggiore rispetto alla nuova dose raccomandata. Pertanto, il PRAC ha concluso che, in considerazione del potenziale rischio di sovradosaggio, il rapporto rischi/benefici delle formulazioni rettali per pazienti pediatrici è negativo. I pazienti pediatrici devono essere trattati con altre formulazioni che consentono un dosaggio più accurato (per esempio, soluzione orale), se disponibili, e tali formulazioni devono essere somministrate con un dispositivo di misurazione adeguato.

È nota l'esistenza di un uso "off-label" di domperidone per condizioni quali malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), gastroparesi e stimolazione della lattazione. In considerazione del rischio cardiaco, l'uso "off-label" deve essere monitorato.

Motivi per la revoca/la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Considerato che

- il PRAC ha valutato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti domperidone.
- Il PRAC ha esaminato la totalità dei dati presentati a sostegno della sicurezza e dell'efficacia di domperidone.
- Il PRAC ha ritenuto che domperidone sia associato a un rischio accresciuto di gravi reazioni avverse a livello cardiaco, compresi il prolungamento dell'intervallo QT e la morte cardiaca improvvisa. I rischi sono maggiori nei pazienti di età superiore ai 60 anni, che utilizzano un dosaggio elevato di medicinale e/o che seguono una terapia concomitante a base di farmaci che inducono un prolungamento dell'intervallo QT o di prodotti che possono determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di domperidone.
- Il PRAC ha ritenuto che il rischio di gravi reazioni avverse a livello cardiaco possa essere ridotto al minimo grazie all'impiego di dosi più basse di domperidone, riducendo la durata del trattamento e controindicando la terapia ai pazienti esposti a un rischio particolarmente elevato (pazienti con compromissione epatica moderata o grave, pazienti affetti da un prolungamento noto degli intervalli di conduzione del cuore, in particolare dell'intervallo QTc, pazienti con disturbi elettrolitici significativi o affetti da cardiopatie quali l'insufficienza cardiaca congestizia) e ai soggetti che assumono contemporaneamente medicinali che inducono un prolungamento dell'intervallo QT o potenti inibitori del CYP3A4. Di conseguenza, alcune delle formulazioni a dosaggio elevato non possono più essere raccomandate.
- Il PRAC ha osservato che le formulazioni per uso rettale autorizzate per l'uso pediatrico non consentono di aggiustare la dose raccomandata necessaria in base al peso corporeo. Pertanto, c'è la probabilità che i pazienti pediatrici siano esposti a una dose maggiore rispetto a quella raccomandata.

- Il PRAC ha altresì notato che, per quanto concerne la combinazione domperidone/cinnarizina, la dose di domperidone è pari a 15 mg, un valore superiore rispetto alla nuova dose singola raccomandata. Inoltre, i dati a sostegno dell'efficacia della combinazione domperidone/cinnarizina per la cura della chinetosi sono limitati, non dimostrano la superiorità della combinazione rispetto al prodotto a componente singola e, quindi, non giustificano l'esposizione dei pazienti al rischio aggiuntivo associato al prodotto di combinazione.
- Il PRAC è del parere che i dati esistenti, per quanto limitati, siano indicativi dell'efficacia per l'indicazione "sollevio dei sintomi di nausea e vomito".
- Il PRAC è altresì del parere che i dati disponibili relativi all'efficacia di domperidone nelle indicazioni diverse dal "sollevio dei sintomi di nausea e vomito" siano estremamente limitati e, pertanto, il potenziale beneficio sia inferiore al rischio cardiaco.
- Il PRAC ha considerato che i dati a sostegno dell'efficacia di domperidone nella popolazione pediatrica siano limitati e ha raccomandato di produrre ulteriori dati a conferma dell'efficacia del medicinale in questa popolazione di pazienti.
- Il PRAC è del parere che i dati farmacocinetici a sostegno delle formulazioni rettali siano limitati e, di conseguenza, ha sottolineato la necessità di generare ulteriori informazioni, per consentire un confronto tra le formulazioni per via orale e per via rettale.
- Alla luce dei dati disponibili il PRAC ha concluso che, a condizione che siano introdotte modifiche alle informazioni sul prodotto e siano attuate altre misure di riduzione dei rischi, il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti domperidone:
 - o è favorevole nel sollevio dei sintomi di nausea e vomito.
- Alla luce dei dati disponibili, il PRAC è giunto altresì alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti domperidone:
 - o non è favorevole in tutte le altre indicazioni attualmente approvate;
 - o non è favorevole per le formulazioni orali a dosi elevate (superiori a 10 mg);
 - o non è favorevole per le formulazioni rettali a dosi elevate (60 mg) o per le formulazioni rettali approvate per l'uso pediatrico (10 mg);
 - o non è favorevole per la combinazione domperidone/cinnarizina.

Pertanto, in conformità all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il PRAC raccomanda:

- la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per:
 - le formulazioni orali di dose superiore a 10 mg
 - le formulazioni rettali di dose da 10 mg e 60 mg
 - i prodotti di combinazione contenenti domperidone/cinnarizina;
- la variazione delle condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio per le rimanenti formulazioni dei medicinali contenenti domperidone di cui all'allegato I, di cui si riportano nell'allegato III alla raccomandazione del PRAC i relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo. Le formulazioni liquide orali dovranno essere fornite con un dispositivo di misurazione adeguato.

Il PRAC, di conseguenza, ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti domperidone rimane favorevole, purché siano rispettate le condizioni per le autorizzazioni all'immissione in commercio e si tenga conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto e di altre misure di riduzione del rischio raccomandate.

2 – Spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione PRAC

Dopo aver esaminato la raccomandazione PRAC, il CMDh ha accolto le conclusioni scientifiche generali e i motivi della raccomandazione. Alla luce della decisione della Commissione riguardo alla procedura di cui all'articolo 30 su domperidone, il CMDh ha confermato che il rapporto rischi/benefici per l'indicazione "sollevio dei sintomi di nausea e vomito" (anche nella popolazione pediatrica) rimane favorevole. Tuttavia, il CMDh ha ritenuto che sia necessario modificare le condizioni proposte per le autorizzazioni all'immissione in commercio (allegato IV). Il CMDh ha considerato la richiesta di un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per quanto concerne i termini ultimi entro cui soddisfare alcune delle condizioni proposte dal PRAC. Il CMDh ha concordato di:

- estendere il termine ultimo per la presentazione della relazione finale dello studio di cui alla condizione 1 (generazione di dati relativi all'efficacia nella popolazione pediatrica). Tuttavia, per garantire che lo studio fornisca dati pertinenti, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono tenuti a sottoporre i protocolli al vaglio delle autorità nazionali competenti ai fini dell'approvazione. Inoltre, per garantire che le autorità nazionali competenti siano informate riguardo all'andamento degli studi, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono tenuti a presentare aggiornamenti annuali sul reclutamento di pazienti per lo studio. Il CMDh raccomanda vivamente ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di collaborare per evitare duplicazioni superflue degli studi.
- Estendere il termine ultimo per la presentazione della relazione finale dello studio di cui alla condizione 2 (studio farmacocinetico per generare dati che consentano di fare un confronto tra le formulazioni per via orale e rettale).
- Il CMDh è del parere che lo studio sull'utilizzazione del medicinale di cui alla condizione 3 debba essere eseguito in più di uno Stato membro per raggiungere l'obiettivo di monitorare l'uso "off-label".

In aggiunta, il CMDh ha colto l'occasione per proporre il seguente chiarimento riguardo alla descrizione dei prodotti di cui si raccomanda la revoca:

- La revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per:
 - le formulazioni orali di dosaggio superiore a 10 mg
 - le formulazioni rettali di dosaggio da 10 mg e 60 mg
 - i prodotti di combinazione contenenti domperidone/cinnarizina.

Per maggior chiarezza sono state introdotte modifiche di lieve entità anche nelle informazioni sul prodotto.

Posizione del CMDh

Il CMDh, in considerazione della raccomandazione del PRAC del 6 marzo 2014 a norma dell'articolo 107 *duodecies*, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE, ha raggiunto una posizione in merito alla variazione o revoca, a seconda dei casi, delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti domperidone, i cui paragrafi interessati del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo figurano nell'allegato III, e purché siano applicate le condizioni stabilite nell'allegato IV.