II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību atsaukšana vai nosacījumu izmaiņas, ja piemērojams, un detalizēts skaidrojums par atšķirībām no *PRAC* ieteikuma

Zinātniskie secinājumi

CMDh ņēma vērā turpmāk minēto *PRAC* ieteikumu attiecībā uz domperidonu saturošām zālēm:

1 - *PRAC* ieteikums

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

20. gadsimta 80. gadu vidū konstatēja iespējamu saistību starp domperidonu un QT pagarināšanos un ar sirdi saistītām nevēlamām blakusparādībām, kad lielas un strauji ievadītas intravenozas devas izmantoja kā pretvemšanas līdzekli, veicot citotoksisko terapiju vēža slimniekiem. Tādēļ visā pasaulē atsauca intravenozo zāļu formu.

Kopš tā laika kardiovaskulāros traucējumus, to vidū QT pagarināšanās, aritmiju un pēkšņas kardiālas nāves risku saistībā ar citām domperidona zāļu formām, Farmakovigilances darba grupa (*PhVWP*) ir apspriedusi Eiropas līmenī. 2011. gada oktobrī *PhVWP* vienojās par grozījumiem zāļu aprakstā un oriģinālzāļu reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza veikt farmakoepidemioloģisku pētījumu un detalizētu QTc pētījumu. Tomēr aizvien tika saņemti ziņojumi par jauniem kardiotoksicitātes gadījumiem.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Beļģija 2013. gada 1. martā informēja Eiropas Zāļu aģentūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu par lēmumu ierosināt pārskatīšanas procedūru saskaņā ar 31. pantu, lai lūgtu *PRAC* ieteikumu par to, vai šo zāļu ieguvumu un riska attiecība apstiprināto indikāciju gadījumā aizvien ir pozitīva un vai domperidonu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, to darbību apturēt uz laiku vai pilnībā.

Domperidons ir perifēras darbības dopamīna D_2-receptoru antagonists ar gastrokinētiskām un pretvemšanas īpašībām. To lieto dažādas izcelsmes sliktas dūšas un vemšanas simptomu ārstēšanai. Tas darbojas, inhibējot dopamīna receptorus cilvēka zarnās un hemoreceptoru ierosināšanas zonā, kas atrodas ārpus hematoencefāliskās barjeras *area postrema.*

Domperidonu plaši lieto visā Eiropā kopš 20. gadsimta 70. gadiem, kad to pirmo reizi reģistrēja nacionālo procedūru veidā. Pamatojoties uz domperidona pirmo reģistrāciju Beļģijā, par domperidona starptautisko dzimšanas datumu atzīts 1978. gada marts.

Domperidona reģistrētās indikācijas, kas minētas oriģinālzāļu uzņēmuma pamatdatu dokumentā, ir šādas:

- dispeptisku simptomu komplekss, kas bieži ir saistīts ar aizkavētu kuņģa iztukšošanos, gastroezofageālu atvilni un ezofagītu:
    - pilnuma sajūta epigastrijā, agrīna sāta sajūta, vēdera apjoma palielināšanās sajūta, sāpes vēdera augšdaļā;
    - vēdera uzpūšanās, atraugas, meteorisms;
    - slikta dūša un vemšana;
    - grēmas ar kuņģa satura regurgitāciju mutē vai bez tās;
- funkcionālas, organiskas, infekciozas vai diētiskas izcelsmes slikta dūša un vemšana;
- slikta dūša un vemšana, ko izraisījuši šādi faktori:
    - staru vai medikamentoza terapija;

- dopamīna agonisti (piemēram, L-dopa un bromokriptīns), ko lieto Parkinsona slimības ārstēšanai.

Domperidons tirgū ir pieejams vairākās zāļu formās perorālai vai rektālai lietošanai ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem. Intravenozi (i.v.) ievadāmās zāļu formas izmantošanu pārtrauca 1985. gadā.

Domperidons ir reģistrēts arī kā fiksētas devas preparāts kombinācijā ar cinnarizīnu un indicēts ar šūpes slimību saistīto simptomu profilaksei un ārstēšanai.

Domperidonu saturošās zāles ir pieejamas kā bezrecepšu vai recepšu zāles.

Apsverot pieejamos datus, kas apliecina domperidona iedarbīgumu, *PRAC* secināja, ka kopumā ir pietiekami daudz pierādījumu,[1,2,3] kas atbalsta lietošanu vispārējas indikācijas gadījumā, mazinot sliktas dūšas un vemšanas simptomus pieaugušajiem.

Dati, kas atbalstītu lietošanu bērniem sliktas dūšas un vemšanas simptomu mazināšanai, ir ierobežoti. Taču nav sagaidāms, ka darbības mehānisms pieaugušajiem un bērniem būs atšķirīgs, un dažās dalībvalstīs ir iegūta ilgstoša klīniskā pieredze par šo zāļu lietošanu bērniem. Tomēr *PRAC* uzskatīja, ka nepieciešams veikt turpmākus pētījumus, lai dokumentētu domperidona iedarbīgumu bērniem šīs indikācijas gadījumā un lietojot jauno ieteikto devu.

Par visām indikācijām, izņemot "sliktas dūšas un vemšanas simptomu mazināšana", ir pieejams ļoti ierobežots pierādījumu apjoms par domperidona iedarbīgumu un tādēļ uzskata, ka konstatētais kardiālais risks pārsniedz iespējamos ieguvumus.

Pieejamie klīniskie un neklīniskie dati konsekventi liecina, ka, lietojot domperidonu, ir palielināts nopietnu un potenciāli dzīvībai bīstamu kardiālu nevēlamu blakusparādību risks. Risks ir palielināts par 60 gadiem vecākiem pacientiem, kuri lieto lielas devas un/vai vienlaicīgi arī zāles, kas pagarina QT intervālu, vai zāles, kas var paaugstināt domperidona līmeni plazmā. Tādēļ ir svarīgi mazināt risku, ierobežojot maksimālo devu (10 mg līdz trim reizēm dienā pieaugušajiem un 12 gadus veciem vai vecākiem pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 35 kg) un ārstēšanas ilgumu līdz īsākajam laikam, kāds nepieciešams simptomu kontroles nodrošināšanai, un nosakot, ka citu zāļu, kuras arī pagarina QT intervālu, lietošana ir kontrindicēta. Šīm zālēm jābūt kontrindicētām arī pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem un lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jo paredzama domperidona līmeņa plazmā paaugstināšanās.

Tā kā ir noteikta jauna maksimālā ieteicamā deva, *PRAC* uzskatīja, ka noteiktām zāļu formām, piemēram, tabletēm, lietojot pa 20 mg, un supozitorijiem, lietojot pa 60 mg, ir negatīva ieguvumu un riska attiecība, un tādēļ tās ir jāatsauc. Pieejamo farmakokinētisko datu ekstrapolācija ļauj secināt, ka 30 mg supozitorijiem, lietojot divreiz dienā, vajadzētu būt līdzvērtīgiem 10 mg perorālai zāļu formai, ko lieto trīs reizes dienā. Tomēr ir svarīgi, lai tas būtu apstiprināts atbilstošā farmakokinētiskā pētījumā.

PRAC arī uzskatīja, ka domperidona/cinnarizīna kombinācijai, kas satur 15 mg domperidona (lielāka deva nekā jaunā ieteiktā individuālā deva), ir negatīva ieguvumu un riska attiecība. Šai ziņā *PRAC* arī ņēma vērā, ka ierobežoti ir ne tikai dati par iedarbīgumu, bet patiesībā nav pierādīts

[1] De Loose F. Clinical Research Report. Double-blind comparison of domperidone with placebo in the treatmentof 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.

kombinācijas pārākums salīdzinājumā ar vienu sastāvdaļu saturošām zālēm. Šādos apstākļos pacientus nedrīkst pakļaut papildu riskam, kas saistīts ar kombinētām zālēm.

Domperidons visās dalībvalstīs nav reģistrēts lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir < 35 kg. Ja zāles ir reģistrētas, ir norādīts, ka pašlaik ieteicamā deva dažādiem preparātiem ir atšķirīga – robežās no 0,25 līdz 0,5 mg/kg trīs līdz četras reizes dienā. Iepriekš minēto iemeslu dēļ ir svarīgi, lai pacientiem lietotu mazāko iespējamo efektīvo devu, un *PRAC* uzskatīja, ka ieteikums lietot 0,25 mg/kg līdz trim reizēm dienā ir atbilstošs.

PRAC ņēma arī vērā, ka rektālās zāļu formas, ko lieto pa 10 mg un kas reģistrētas lietošanai bērniem, neļauj pielāgot ieteikto devu atbilstoši ķermeņa masai, un tādēļ bērni var tikt pakļauti lielākai devai par jauno ieteikto. Tādēļ *PRAC* secināja, ka rektālo zāļu formu ieguvumu un riska attiecība bērniem iespējamās pārdozēšanas dēļ ir negatīva. Ja iespējams, bērniem jālieto citas zāļu formas, kuras var dozēt precīzāk (piemēram, šķīdums iekšķīgai lietošanai), un tās jāpiegādā kopā ar atbilstošu mērierīci.

Zināms, ka domperidonu lieto nereģistrētām indikācijām, piemēram, gastroezofageālā atviļņa slimībai, gastroparēzei un piena sekrēcijas stimulēšanai. Ņemot vērā kardiālo risku, lietošana nereģistrētām indikācijām ir jāuzrauga.

Reģistrācijas apliecības atsaukšanas / nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru domperidonu saturošām zālēm;
- *PRAC* ņēma vērā visus datus, kas iesniegti domperidona drošuma un iedarbīguma apliecināšanai;
- *PRAC* ņēma vērā, ka domperidons ir saistīts ar palielinātu nopietnu kardiālu nevēlamu blakusparādību, to vidū QT pagarināšanās un pēkšņas kardiālas nāves, risku. Risks ir palielināts par 60 gadiem vecākiem pacientiem, kuri lieto lielas devas un/vai vienlaicīgi arī zāles, kas pagarina QT intervālu, vai zāles, kas var paaugstināt domperidona līmeni plazmā;
- *PRAC* ņēma vērā, ka nopietnu kardiālu nevēlamu blakusparādību risku var mazināt, lietojot mazākas domperidona devas, ierobežojot ārstēšanas ilgumu un nosakot kontrindikācijas pacientiem, kuriem ir īpaši augsts risks (pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, pacientiem, kuriem ir diagnosticēta sirds impulsu pārvades intervālu, jo īpaši QTc, pagarināšanās, pacientiem ar nozīmīgiem elektrolītu līdzsvara traucējumiem vai esošām sirds slimībām, piemēram, sastrēguma sirds mazspēju), un pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto QT pagarinošas zāles vai spēcīgus CYP3A4 inhibitorus. Tādēļ dažas lielu devu zāļu formas vairs nevar ieteikt;
- *PRAC* ņēma vērā, ka rektālās zāļu formas, kas reģistrētas lietošanai bērniem, neļauj veikt nepieciešamo ieteikto devas pielāgošanu atbilstoši ķermeņa masai, un tādēļ bērni var tikt pakļauti lielākai devai par jauno ieteikto;
- *PRAC* ņēma vērā, ka domperidona/cinnarizīna kombinācijā domperidonu lieto pa 15 mg, kas ir lielāka deva par jauno ieteikto individuālo devu. Turklāt dati, kas apliecina domperidona/cinnarizīna kombinācijas iedarbīgumu šūpes slimības gadījumā, ir ierobežoti, nepierāda kombinācijas pārākumu salīdzinājumā ar vienu sastāvdaļu saturošām zālēm un līdz ar to nepamato pacientu pakļaušanu papildu riskam, kas saistīts ar kombinētu preparātu;
- *PRAC* uzskatīja, ka esošie dati, lai gan ierobežoti, liecina par iedarbīgumu indikācijas "sliktas dūšas un vemšanas simptomu mazināšana" gadījumā;

- *PRAC* arī uzskatīja, ka esošie dati par domperidona iedarbīgumu citu indikāciju, nevis "sliktas dūšas un vemšanas simptomu mazināšana" gadījumā ir ļoti ierobežoti un tādēļ kardiālais risks pārsniedz iespējamos ieguvumus;
- *PRAC* uzskatīja, ka dati, kas apliecina domperidona iedarbīgumu bērniem, ir ierobežoti, un ieteica apkopot papildu datus, lai apstiprinātu iedarbīgumu šai pacientu grupai;
- *PRAC* uzskatīja, ka farmakokinētikas dati par rektālām zāļu formām ir ierobežoti, un tādēļ ieteica apkopot papildu datus, lai varētu salīdzināt perorālās un rektālās zāļu formas;
- ņemot vērā pieejamos datus, *PRAC* secināja, ka, ja tiek veikti grozījumi zāļu aprakstā un īstenoti citi riska mazināšanas pasākumi, domperidonu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība
    - sliktas dūšas un vemšanas simptomu mazināšanai ir labvēlīga.
- Ņemot vērā pieejamos datus, *PRAC* arī secināja, ka domperidonu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība:
    - nav labvēlīga visu citu pašlaik apstiprināto indikāciju gadījumā;
    - nav labvēlīga lielu devu (vairāk par 10 mg) perorālām zāļu formām;
    - nav labvēlīga lielu devu rektālām zāļu formām (60 mg) vai lietošanai bērniem apstiprinātām zāļu formām (10 mg);
    - nav labvēlīga domperidona/cinnarizīna kombinācijai;

tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu *PRAC* iesaka:

- atsaukt reģistrācijas apliecības:
    - perorālām zāļu formām, kuru deva pārsniedz 10 mg;
    - rektālām zāļu formām, kuras lieto 10 mg un 60 mg devā;
    - kombinētiem domperidonu/cinnarizīnu saturošiem preparātiem;
- mainīt reģistrācijas apliecības nosacījumus pārējām I pielikumā minētajām domperidonu saturošajām zālēm, kurām atbilstošie zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunkti ir izklāstīti *PRAC* ieteikuma III pielikumā. Perorālās šķidrās zāļu formas jāpiegādā kopā ar atbilstošu mērierīci;

līdz ar to *PRAC* secināja, ka domperidonu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek ievēroti reģistrācijas apliecību nosacījumi un veikti grozījumi zāļu aprakstā un īstenoti citi ieteiktie riska mazināšanas pasākumi.

2 – Detalizēts skaidrojums par atšķirībām no *PRAC* ieteikuma

Pārskatot *PRAC* ieteikumu, *CMDh* piekrita vispārējiem zinātniskiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam. Ņemot vērā Komisijas lēmumu saskaņā ar 30. pantu veiktajā procedūrā par domperidonu, *CMDh* apstiprināja, ka ieguvumu un riska attiecība indikācijai "sliktas dūšas un vemšanas simptomu mazināšana" (arī bērniem) aizvien ir pozitīva. Tomēr *CMDh* uzskatīja, ka jāveic ierosināto reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas (IV pielikums). *CMDh* ņēma vērā viena reģistrācijas apliecības īpašnieka lūgumu par termiņiem, kādos jāizpilda daži no *PRAC* ierosinātajiem nosacījumiem. *CMDh* piekrita:

- pagarināt galīgā pētījuma ziņojuma iesniegšanas termiņu 1. nosacījumam (datu iegūšana par iedarbīgumu bērniem). Taču, lai nodrošinātu, ka pētījums sniedz nozīmīgus datus, reģistrācijas apliecības īpašniekiem tiek lūgts iesniegt protokolus saskaņošanai nacionālām kompetentām iestādēm. Turklāt, lai nodrošinātu, ka nacionālās kompetentās iestādes ir

informētas par pētījuma norisi, reģistrācijas apliecības īpašniekiem tiek lūgts katru gadu iesniegt jaunāko informāciju par pacientu iesaistīšanu pētījumā. *CMDh* stingri iesaka reģistrācijas apliecības īpašniekiem sadarboties, lai izvairītos no nevajadzīgas pētījumu dubultošanās;

- pagarināt galīgā pētījuma ziņojuma iesniegšanas termiņu 2. nosacījumam (farmakokinētikas pētījums, lai iegūtu datus, kas ļautu salīdzināt rektālās un perorālās zāļu formas);
- *CMDh* uzskatīja, ka zāļu patēriņa pētījums atbilstoši 3. nosacījumam jāveic vairāk nekā vienā dalībvalstī, lai sasniegtu tā mērķi uzraudzīt lietošanu nereģistrētām indikācijām.

Turklāt *CMDh* izmantoja iespēju ieviest šādu skaidrojumu par zālēm, kuras ieteikts atsaukt:

- atsaukt reģistrācijas apliecības:
  - perorālām zāļu formām, kuru stiprums pārsniedz 10 mg;
  - rektālām zāļu formām, kuru stiprums ir 10 mg un 60 mg;
  - kombinētiem domperidonu/cinnarizīnu saturošiem preparātiem;

Skaidrības labad veica arī nelielus grozījumus zāļu aprakstā.

CMDh nostāja

Ņemot vērā *PRAC* 2014. gada 6. marta ieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k panta 1. un 2. punktu, *CMDh* vienojās par domperidonu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību izmaiņām vai atsaukšanu, ja piemērojams, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot III pielikumā un izpildot IV pielikumā iekļautos nosacījumus.