

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de herroeping of wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen, voor zover van toepassing, en nadere uitleg over het onderscheid in de aanbeveling van het PRAC

Wetenschappelijke conclusies

De Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) heeft de onderstaande aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) met betrekking tot geneesmiddelen die domperidon bevatten, overwogen.

1 - Aanbeveling van het PRAC

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Halverwege de jaren tachtig van de vorige eeuw, toen hoge en snel toegediende intraveneuze doses domperidon werden toegepast als anti-emeticum tijdens de cytotoxische behandeling van kankerpatiënten, werd een mogelijk verband tussen domperidon en QT-verlenging en cardiale bijwerkingen vastgesteld. Dientengevolge werd de intraveneuze formulering wereldwijd uit de handel genomen.

Vervolgens werden cardiovasculaire voorvallen waaronder het risico op QT-verlenging, aritmie en acute hartdood in verband met andere farmaceutische vormen van domperidon op Europees niveau besproken door de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP). In oktober 2011 stemde de PhVWP in met wijzigingen in de productinformatie en werd de houder van de handelsvergunning van het oorspronkelijke geneesmiddel verzocht een farmaco-epidemiologisch onderzoek en een diepgaand QTc-onderzoek uit te voeren. Er bleven echter meldingen komen van nieuwe gevallen van cardiotoxiciteit.

Op grond van het bovenstaande stelde België het Europees Geneesmiddelenbureau op 1 maart 2013, overeenkomstig artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, op de hoogte van zijn besluit een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 in gang te zetten teneinde het PRAC te verzoeken om een aanbeveling over de vraag of de baten-risicoverhouding van deze middelen voor de goedgekeurde indicaties nog steeds positief is en of de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die domperidon bevatten, moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Domperidon is een perifere dopamine D₂-receptorantagonist met gastrokinetische en anti-emetische eigenschappen. Het wordt gebruikt bij de behandeling van symptomen van misselijkheid en braken met een variabele oorsprong. Het is werkzaam via remming van dopaminereceptoren in het menselijke darmkanaal en in de chemoreceptortriggerzone, die zich buiten de bloed-hersenbarrière in de area postrema bevindt.

Domperidon wordt sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw, toen het via nationale procedures voor het eerst werd goedgekeurd, in heel Europa algemeen gebruikt. Op basis van de eerste goedkeuring van domperidon in België werd maart 1978 aangewezen als de internationale geboortedatum voor domperidon.

De goedgekeurde indicaties van domperidon, zoals opgenomen in de Company Core Data Sheet van het oorspronkelijke geneesmiddel, worden hieronder weergegeven:

- het dyspeptische complex van symptomen dat vaak in verband wordt gebracht met een vertraagde maaglediging, gastro-oesofageale reflux en oesofagitis:
 - o vol gevoel in het epigastrium (de bovenbuik), vroegtijdige verzadiging, abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik
 - o opgezette buik, eructatie, flatulentie
 - o misselijkheid en braken

- o brandend maagzuur met of zonder regurgitatie van maaginhoud naar de mond
- misselijkheid en braken met een functionele, organische, infectieuze of diëtetische oorsprong
- misselijkheid en braken veroorzaakt door:
 - radiotherapie of geneesmiddelentherapie
 - dopamine-agonisten (zoals L-dopa en bromocriptine) die worden gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Parkinson

Domperidon wordt in verschillende formuleringen voor orale of rectale toediening onder diverse handelsnamen in de handel gebracht. Een formulering voor intraveneuze (IV) toediening werd in 1985 uit de handel genomen.

Domperidon is ook goedgekeurd als vaste-dosiscombinatiemiddel met cinnarizine en geïndiceerd voor de preventie en behandeling van symptomen die verband houden met reisziekte.

Geneesmiddelen die domperidon bevatten, zijn verkrijgbaar als niet-receptplichtige (OTC) of receptplichtige geneesmiddelen (POM).

Na bestudering van bestaande gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid van domperidon concludeerde het PRAC dat er in het algemeen voldoende bewijs is ^{1,2,3} ter ondersteuning van het gebruik in een algemene indicatie voor de verlichting van symptomen van misselijkheid en braken bij volwassenen.

De gegevens ter ondersteuning van het pediatrisch gebruik voor de verlichting van symptomen van misselijkheid en braken zijn beperkt. Het is echter niet aannemelijk dat het werkingsmechanisme bij volwassenen anders is dan bij kinderen en sommige lidstaten hebben langdurige klinische ervaring met dit middel bij kinderen. Het PRAC achtte het desalniettemin passend dat verder onderzoek wordt gedaan om de werkzaamheid van domperidon bij kinderen voor deze indicatie en de nieuw aanbevolen dosering te documenteren.

Voor alle indicaties anders dan "verlichting van symptomen van misselijkheid en braken" is er zeer beperkt bewijs van de werkzaamheid van domperidon, en het vastgestelde cardiale risico wordt derhalve groter geacht dan de mogelijke voordelen.

De beschikbare klinische en niet-klinische gegevens wijzen consequent op een verhoogd risico op ernstige en mogelijk levensbedreigende cardiale bijwerkingen in verband met het gebruik van domperidon. De risico's worden verhoogd bij patiënten die ouder zijn dan 60 jaar, die hoge doses gebruiken en/of gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen of middelen die de plasmaconcentraties van domperidon kunnen verhogen, gebruiken. Het is derhalve van belang dat het risico tot een minimum wordt beperkt door de maximale dosis (10 mg maximaal driemaal daags voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder en met een gewicht ≥ 35 kg) te beperken, de behandeling te beperken tot de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen te beheersen en andere geneesmiddelen waarvan ook bekend is dat ze de QT-interval verlengen, te contra-indiceren. Het middel dient ook te worden gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis en bij gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers, vanwege de verwachte verhoging van de plasmaconcentraties van domperidon.

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.

Als gevolg van de nieuwe maximaal aanbevolen doses was het PRAC van oordeel dat bepaalde formuleringen zoals tabletten met een dosis van 20 mg en zetpillen met een dosis van 60 mg een negatieve baten-risicoverhouding hebben en derhalve dienen te worden herroepen. Op basis van de extrapolatie van bestaande farmacokinetische gegevens kan worden geconcludeerd dat de zetpil van 30 mg bij tweemaal daagse toediening gelijkwaardig zou moeten zijn aan de orale formulering van 10 mg bij driemaal daagse toediening. Het is echter van belang dat dit wordt bevestigd in een passend farmacokinetisch onderzoek.

Het PRAC was ook van oordeel dat de combinatie domperidon/cinnarizine, die 15 mg domperidon bevat (meer dan de nieuw aanbevolen individuele dosering), een negatieve baten-risicoverhouding heeft. In dit verband wees het PRAC er verder op dat de gegevens over de werkzaamheid niet alleen beperkt zijn maar feitelijk evenmin de superioriteit aantonen van de combinatie ten opzichte van het uit één component bestaande middel. Onder deze omstandigheden mogen patiënten niet worden blootgesteld aan het bijkomende risico dat in verband wordt gebracht met een combinatiemiddel.

Domperidon is niet in alle lidstaten goedgekeurd voor pediatrisch gebruik in de subpopulatie jonger dan 12 jaar en jongeren met een gewicht <35 kg. Steeds wanneer het is goedgekeurd, wordt opgemerkt dat de momenteel aanbevolen dosering per middel verschilt, variërend van 0,25 tot 0,5 mg/kg drie- tot viermaal daags. Om bovengenoemde redenen is het van kritiek belang dat patiënten de laagst mogelijke werkzame dosis toegediend krijgen en het PRAC was van oordeel dat een aanbeveling voor 0,25 mg/kg maximaal driemaal daags passend was.

Het PRAC merkte ook op dat de rectale formuleringen met een dosis van 10 mg en goedgekeurd voor pediatrisch gebruik geen ruimte laten voor de aanbevolen dosisaanpassing op basis van lichaamsgewicht, en dat de kans derhalve groot is dat pediatrische patiënten worden blootgesteld aan een dosis die hoger is dan de nieuw aanbevolen dosering. Het PRAC concludeerde derhalve dat de baten-risicoverhouding van rectale formuleringen voor pediatrische patiënten negatief is vanwege het risico op overdosering. Indien andere formuleringen beschikbaar zijn die nauwkeuriger kunnen worden gedoseerd (bijv. orale oplossing), dienen deze bij pediatrische patiënten gebruikt te worden en deze dienen te worden geleverd met een gepast meethulpmiddel.

Het is bekend dat domperidon off-label wordt gebruikt voor aandoeningen zoals GORZ, gastroparese en voor het stimuleren van de borstvoeding. Gezien het cardiale risico moet off-labelgebruik worden gecontroleerd.

Redenen voor de herroeping / wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die domperidon bevatten, in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC het geheel van de overgelegde gegevens ter ondersteuning van de veiligheid en werkzaamheid van domperidon in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC van oordeel was dat domperidon in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op ernstige cardiale bijwerkingen, waaronder QT-verlenging en acute hartdood; de risico's verhoogd worden bij patiënten die ouder zijn dan 60 jaar, die hoge doses gebruiken en/of gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen of middelen die de plasmaconcentraties van domperidon kunnen verhogen, gebruiken;
- het PRAC van oordeel was dat het risico op ernstige cardiale bijwerkingen tot een minimum kan worden beperkt door lagere doses domperidon te gebruiken, de behandelingsduur te beperken en de behandeling te contra-indiceren voor patiënten die een zeer hoog risico lopen (patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis,

patiënten met reeds bestaande verlenging van hartgeleidingsintervallen, vooral QTc, patiënten met een significante verstoring van de elektrolytenhuishouding of onderliggende hartaandoeningen zoals congestief hartfalen) en patiënten die gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen of krachtige CYP3A4-remmers gebruiken; enkele van de formuleringen met hoge doses derhalve niet langer kunnen worden aanbevolen;

- het PRAC opmerkte dat de rectale formuleringen die zijn goedgekeurd voor pediatrisch gebruik geen ruimte laten voor de noodzakelijke aanbevolen dosisaanpassing op basis van lichaamsgewicht, en dat de kans derhalve groot is dat pediatrische patiënten worden blootgesteld aan een dosis die hoger is dan wordt aanbevolen;
- het PRAC opmerkte dat de combinatie domperidon/cinnarizine 15 mg domperidon bevat, wat meer is dan de nieuw aanbevolen individuele dosering; de gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid van de combinatie domperidon/cinnarizine voor reisziekte bovendien beperkt zijn, de superioriteit van de combinatie ten opzichte van het uit één component bestaande middel niet aantonen en derhalve niet rechtvaardigen dat patiënten worden blootgesteld aan het bijkomende risico dat in verband wordt gebracht met een combinatiemiddel;
- het PRAC van mening was dat de bestaande gegevens, hoewel deze beperkt zijn, indicatief zijn voor werkzaamheid voor de indicatie “verlichting van symptomen van misselijkheid en braken”;
- het PRAC ook van mening was dat de bestaande gegevens over de werkzaamheid van domperidon voor indicaties anders dan “verlichting van symptomen van misselijkheid en braken” zeer beperkt zijn, en dat het vastgestelde cardiale risico derhalve groter geacht wordt dan het mogelijke voordeel;
- het PRAC van oordeel was dat de gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid van domperidon bij pediatrische patiënten beperkt zijn, en de aanbeveling deed verdere gegevens te genereren om de werkzaamheid in deze patiëntenpopulatie te bewijzen;
- het PRAC van oordeel was dat de farmacokinetische gegevens ter ondersteuning van de rectale formuleringen beperkt zijn, en derhalve de aanbeveling deed verdere gegevens te genereren om een vergelijking tussen de orale en rectale formuleringen mogelijk te maken;
- het PRAC met het oog op de beschikbare gegevens concludeerde dat, op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd en andere risicobeperkende maatregelen worden ingevoerd, de baten-risicoverhouding van producten die domperidon bevatten:
 - o gunstig is bij de verlichting van de symptomen van misselijkheid en braken;
- het PRAC met het oog op de beschikbare gegevens ook concludeerde dat de baten-risicoverhouding van producten die domperidon bevatten:
 - o niet gunstig is in alle andere momenteel goedgekeurde indicaties;
 - o niet gunstig is voor orale formuleringen met een hoge dosis (hoger dan 10 mg);
 - o niet gunstig is voor rectale formuleringen met een hoge dosis (60 mg) of rectale formuleringen die zijn goedgekeurd voor pediatrisch gebruik (10 mg);
 - o niet gunstig is voor de combinatie domperidon/cinnarizine;

beveelt het PRAC daarom, in overeenstemming met artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG, het volgende aan:

- de herroeping van de vergunningen voor het in de handel brengen voor:
 - orale formuleringen met een dosis hoger dan 10 mg;
 - rectale formuleringen met een dosis van 10 mg en 60 mg;
 - combinatiemiddelen die domperidon/cinnarizine bevatten;

- de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen voor de overblijvende geneesmiddelen die domperidon bevatten (zie bijlage I), waarvoor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III van de aanbeveling van het PRAC; orale vloeibare formuleringen moeten worden geleverd met een gepast meethulpmiddel.

Het PRAC concludeerde diensgevolge dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die domperidon bevatten nog steeds gunstig is, mits aan de voorwaarden wordt voldaan die zijn verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen, en op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd en andere aanbevolen risicobeperkende maatregelen worden ingevoerd.

2 – Nadere uitleg over het onderscheid in de aanbeveling van het PRAC

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, heeft het CMD(h) ingestemd met de algemene wetenschappelijke conclusies en redenen voor de aanbeveling. Rekening houdend met het besluit van de Commissie over de procedure krachtens artikel 30 met betrekking tot domperidon bevestigde het CMD(h) dat de baten-risicoverhouding voor de indicatie “verlichting van symptomen van misselijkheid en braken” (ook voor pediatrische patiënten) nog steeds positief is. Het CMD(h) achtte het echter noodzakelijk wijzigingen aan te brengen in de voorgestelde voorwaarden die zijn verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen (bijlage IV). Het CMD(h) nam het verzoek van één houder van de handelsvergunning in overweging met betrekking tot de tijdlijnen voor de naleving van een aantal van de voorwaarden zoals voorgesteld door het PRAC. Het CMD(h) stemde ermee in:

- het tijdbestek voor de indiening van het definitieve onderzoeksrapport over voorwaarde 1 (het genereren van gegevens over de werkzaamheid bij pediatrische patiënten) te verlengen. Om ervoor te zorgen dat het onderzoek relevante gegevens oplevert, wordt de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen echter verzocht de protocollen voor akkoordverklaring in te dienen bij de nationale bevoegde autoriteiten. Om er bovendien voor te zorgen dat nationale bevoegde autoriteiten op de hoogte gehouden worden van de voortgang van het onderzoek, dienen houders van de vergunningen voor het in de handel brengen jaarlijks een update te overleggen over de voortgang van de werving voor het onderzoek; het CMD(h) beveelt met klem aan dat houders van de vergunningen voor het in de handel brengen samenwerken om onnodige duplicering van onderzoek te voorkomen;
- het tijdbestek voor de indiening van het definitieve onderzoeksrapport over voorwaarde 2 (farmacokinetisch onderzoek om gegevens te genereren teneinde een vergelijking tussen de rectale en orale formuleringen mogelijk te maken) te verlengen;
- het CMD(h) was van oordeel dat het onderzoek naar geneesmiddeltoepassing in voorwaarde 3 in meer dan één lidstaat moet worden uitgevoerd met als doel off-labelgebruik te controleren.

Bovendien maakte het CMD(h) van de gelegenheid gebruik de volgende toelichting toe te voegen aan de beschrijving van de producten waarvoor herroeping wordt aanbevolen:

- de herroeping van de vergunningen voor het in de handel brengen voor:
 - orale formuleringen met een dosis hoger dan 10 mg;
 - rectale formuleringen met een dosis van 10 mg en 60 mg;
 - combinatiemiddelen die domperidon/cinnarizine bevatten.

Voor de duidelijkheid werden ook kleine wijzigingen aangebracht in de productinformatie.

Standpunt van het CMD(h)

De CMD(h) bereikte, na de aanbeveling van het PRAC van 6 maart 2014 overeenkomstig artikel 107 duodecies, lid 1 en 2, van Richtlijn 2001/83/EG te hebben overwogen, een standpunt over de wijziging of herroeping, voor zover van toepassing, van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die domperidon bevatten, waarvoor de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden beschreven in bijlage III, onder oplegging van de in bijlage IV vermelde voorwaarden.