

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy do cofnięcia lub zmiany warunków
pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz szczegółowe wyjaśnienie
różnic w stosunku do zalecenia PRAC**

Wnioski naukowe

CMDh rozważyła poniższe zalecenie PRAC dotyczące produktów leczniczych zawierających domperidon:

1 — Zalecenie PRAC

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przez PRAC

W połowie lat 80. XX w. wykryto związek pomiędzy stosowaniem domperidonu a wydłużeniem odstępu QT i występowaniem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych podczas szybkiego podawania dożylnie wysokich dawek leku jako środka przeciwwymiotnego w trakcie leczenia cytotoksycznego pacjentów z nowotworami. W związku z powyższym preparat podawany dożylnie został wycofany na całym świecie.

Od tego czasu zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym ryzyko wydłużenia odstępu QT, arytmia i nagła śmierć sercowa, związane ze stosowaniem innych postaci farmaceutycznych domperidonu są omawiane na poziomie europejskim przez grupę roboczą ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Working Party, PhVWP). W październiku 2011 r. PhVWP zgodziła się na wprowadzenie zmian do informacji o produkcie i zwróciła się do podmiotu odpowiedzialnego innowacyjnego produktu leczniczego o przeprowadzenie badania farmakoepidemiologicznego oraz dokładnego badania dotyczącego odstępu QTc. Jednak w dalszym ciągu zgłaszano nowe przypadki kardiotoksyczności.

Uwzględniając powyższe informacje, w dniu 1 marca 2013 r., zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, Belgia poinformowała Europejską Agencję Leków o swojej decyzji wszczęcia procedury arbitrażowej na mocy art. 31 w celu uzyskania zalecenia PRAC dotyczącego stosunku korzyści do ryzyka stosowania tych produktów w zalecanych wskazaniach oraz tego, czy przyznane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających domperidon powinny być utrzymane, zmienione, zawieszone lub wycofane.

Domperidon jest antagonistą receptora dopaminowego D₂ działającym obwodowo, o właściwościach gastrokinetycznych i przeciwwymiotnych. Jest on stosowany w leczeniu objawów nudności i wymiotów różnego pochodzenia. Lek działa poprzez hamowanie receptorów dopaminowych w ludzkim jelicie i chemoreceptorowej strefie wyzwalającej, która znajduje się w polu najdalszym poza barierą krew-mózg.

Domperidon jest powszechnie stosowany w Europie od lat 70. XX wieku, kiedy to po raz pierwszy został zatwierdzony w drodze procedur krajowych. Za międzynarodową datę pierwszego zatwierdzenia (ang. International Birth Date, IBD) domperidonu uznano marzec 1978 r. w oparciu o pierwsze zatwierdzenie leku w Belgii.

Poniżej przedstawiono zatwierdzone wskazania do stosowania domperidonu wymienione w arkuszu CCDS (ang. core company data sheet) produktu innowacyjnego.

- Złożone objawy dyspeptyczne, często związane z opóźnionym opróżnianiem żołądka, refluksiem żołądkowo-przełykowym i zapaleniem przełyku:
 - o uczucie ciężkości w nadbrzuszu, uczucie wczesnej sytości, uczucie rozdęcia brzucha, ból nadbrzusza;
 - o wzdęcia, odbijanie się, nadmiar gazów jelitowych;
 - o nudności i wymioty;

- o zgaga z cofaniem się lub bez cofania się treści żołądka do jamy ustnej.
- Nudności i wymioty pochodzenia czynnościowego, organicznego, zakaźnego lub dietetycznego.
- Nudności i wymioty wywołane przez:
 - radioterapię lub farmakoterapię;
 - agonistów dopaminy (takich jak L-dopa i bromokryptyna) stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona.

Domperidon wchodzi w skład wielu preparatów do podawania drogą doustną lub doodbytniczą, dostępnych pod różnymi nazwami handlowymi. Podawania preparatu dożylnego zaprzestano w 1985 r.

Domperidon jest dopuszczony do obrotu także w postaci preparatu złożonego z cynaryzyną, wskazanego w leczeniu objawów związanych z chorobą lokomocyjną oraz zapobieganiu im.

Leki zawierające domperidon są wydawane bez recepty lub wyłącznie z przepisu lekarza.

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące skuteczności domperidonu, PRAC uznał, że istnieją wystarczające dowody^{1,2,3} potwierdzające zasadność stosowania leku w ogólnym wskazaniu łagodzenia objawów nudności i wymiotów u osób dorosłych.

Dane uzasadniające stosowanie leku w łagodzeniu objawów nudności i wymiotów u dzieci są ograniczone. Niemniej jednak nie oczekuje się występowania różnic w mechanizmie działania leku u osób dorosłych i dzieci, a niektóre państwa członkowskie mają pewne doświadczenie kliniczne związane z długotrwałym stosowaniem tego produktu u dzieci. Mimo to PRAC uznał za właściwe przeprowadzenie dalszych badań w celu udokumentowania skuteczności domperidonu u dzieci w omawianym wskazaniu oraz według nowego zalecanego dawkowania.

W przypadku wszystkich wskazań do stosowania oprócz „łagodzenia objawów nudności i wymiotów” istnieje bardzo niewiele dowodów potwierdzających skuteczność domperidonu, w związku z czym uznaje się, że rozpoznane ryzyko sercowe przewyższa potencjalne korzyści.

Dostępne dane kliniczne i niekliniczne konsekwentnie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych i potencjalnie śmiertelnych sercowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem domperidonu. Ryzyko to jest większe u pacjentów powyżej 60. roku życia, którzy przyjmują wysokie dawki i/lub jednocześnie przyjmują leki wydłużające odstęp QT lub produkty zwiększające stężenie domperidonu w osoczu. Dlatego ważne jest, aby zminimalizować to ryzyko poprzez ograniczenie dawki maksymalnej (10 mg do 3 razy na dobę w przypadku osób dorosłych i młodzieży od 12. roku życia o masie ciała ≥ 35 kg), ograniczenie czasu trwania leczenia do najkrótszego czasu niezbędnego do złagodzenia objawów, a także wprowadzenie przeciwwskazań do stosowania innych leków wydłużających odstęp QT. Stosowanie tego produktu powinno być również przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oraz w przypadku podawania jednocześnie z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 z uwagi na oczekiwane zwiększenie stężenia domperidonu w osoczu.

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;EDMS-ERI-47380126.

W związku z ustaleniem nowych maksymalnych zalecanych dawek PRAC uznał, że niektóre preparaty, takie jak tabletki w dawce 20 mg i czopki w dawce 60 mg, mają niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka i w związku z tym powinny zostać wycofane z obrotu. Ekstrapolacja istniejących danych farmakokinetycznych pozwala na sformułowanie wniosku, iż czopki w dawce 30 mg podawane dwa razy na dobę należy uznać za ekwiwalent preparatu doustnego w dawce 10 mg podawanego 3 razy na dobę. Jednak konieczne jest potwierdzenie tego wniosku poprzez przeprowadzenie odpowiedniego badania farmakokinetycznego.

PRAC uznał również, że kombinacja domperidonu i cynamizyny zawierająca 15 mg domperidonu (dawka wyższa niż nowo zalecana dawka w przypadku stosowania samodzielnego) ma niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka. W tej kwestii PRAC zauważył, że dane dotyczące skuteczności są nie tylko ograniczone, ale właściwie nie wykazują przewagi kombinacji leków nad produktem jednoskładnikowym. W tych okolicznościach pacjenci nie powinni być narażani na dodatkowe ryzyko związane z preparatem złożonym.

Domperidon nie we wszystkich państwach członkowskich jest zatwierdzony do stosowania u dzieci w subpopulacji poniżej 12. roku życia i u młodzieży o masie ciała <35 kg. W każdym przypadku, gdy jest on zatwierdzony do stosowania w tych grupach, odnotowuje się różnice w dawkowaniu pomiędzy produktami, obejmujące dawki 0,25–0,5 mg/kg mc. od 3 do 4 razy na dobę. Z przyczyn wspomnianych wcześniej bardzo istotne jest, aby pacjenci otrzymywali najniższą skuteczną dawkę, a PRAC za właściwą uznał dawkę 0,25 mg/kg mc. maksymalnie 3 razy na dobę.

PRAC zauważył również, że preparaty doodbytnicze w dawce 10 mg zatwierdzone do stosowania u dzieci nie umożliwiają dostosowania zalecanej dawki do masy ciała, w związku z czym mogą prowadzić do narażenia dzieci na dawki wyższe od nowo zalecanych. W związku z tym PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatów doodbytniczych w tej grupie pacjentów jest niekorzystny ze względu na możliwość przedawkowania. W każdym przypadku, gdy jest to możliwe, u dzieci należy stosować inne postacie leku pozwalające na dokładniejsze dawkowanie (np. roztwór doustny), które należy dostarczać wraz z odpowiednim przyrządem pomiarowym.

Znane są również przypadki stosowania domperidonu niezgodnie z zaleceniami, np. w leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego lub gastroparezy oraz do stymulacji laktacji. Z uwagi na ryzyko sercowe należy monitorować przypadki stosowania leku niezgodnie z zaleceniami.

Podstawy do cofnięcia/ zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających domperidon;
- PRAC rozpatrzył całość przedłożonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności domperidonu;
- PRAC uznał, że stosowanie domperidonu jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych sercowych działań niepożądanych leku, w tym wydłużenia odstępu QT i nagłej śmierci sercowej. Ryzyko to jest większe u pacjentów powyżej 60. roku życia, którzy przyjmują wysokie dawki i/lub jednocześnie przyjmują leki wydłużające odstęg QT lub produkty zwiększające stężenie domperidonu w osoczu;
- PRAC uznał, że ryzyko wystąpienia poważnych sercowych działań niepożądanych leku może zostać zminimalizowane poprzez stosowanie niższych dawek domperidonu, ograniczenie czasu trwania leczenia oraz przeciwwskazanie do stosowania leku u pacjentów ze szczególnie wysokim ryzykiem (u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, pacjentów z rozpoznaniem wydłużeniem odstęgów w

przewodnictwie serca, w szczególności QTc, a także pacjentów ze znacznymi zaburzeniami gospodarki elektrolitowej lub współistniejącymi chorobami serca, np. zastoinową niewydolnością serca) oraz pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wydłużające odstę QT lub silne inhibitory cytochromu CYP3A4. W związku z tym stosowanie niektórych preparatów w wysokich dawkach nie jest już zalecane;

- PRAC zauważył, że preparaty doodbytnicze zatwierdzone do stosowania u dzieci nie umożliwiają dostosowania koniecznej zalecanej dawki do masy ciała, w związku z czym mogą prowadzić do narażenia dzieci na dawki wyższe od zalecanych;
- PRAC zauważył, że w kombinacji domperidonu i cynaryzyny dawka domperidonu wynosi 15 mg, jest zatem wyższa niż nowo zalecana dawka w przypadku stosowania samodzielnego. Dodatkowo dane wykazujące skuteczność kombinacji domperidonu i cynaryzyny w łagodzeniu objawów choroby lokomocyjnej są ograniczone i nie wskazują na przewagę kombinacji nad produktem jednoskładnikowym, w związku z czym nie uzasadniają narażania pacjentów na dodatkowe ryzyko związane z preparatem złożonym;
- PRAC był zdania, że choć istniejące dane są ograniczone, to wykazują skuteczność leku we wskazaniu „łagodzenie objawów nudności i wymiotów”;
- PRAC był również zdania, że istniejące dane dotyczące skuteczności domperidonu we wskazaniach innych niż „łagodzenie objawów nudności i wymiotów” są bardzo ograniczone, a zatem potencjalne korzyści z jego stosowania nie przewyższają ryzyka sercowego;
- PRAC uznał, że dane wykazujące skuteczność domperidonu u dzieci są ograniczone i zalecił uzyskanie kolejnych danych w celu potwierdzenia skuteczności w tej grupie pacjentów;
- PRAC za ograniczone uznał również dane farmakokinetyczne uzasadniające stosowanie postaci doodbytniczych, w związku z czym zalecił uzyskanie kolejnych danych, aby można było porównać preparaty doustne i doodbytnicze;
- wobec dostępnych danych PRAC stwierdził, że pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie i wdrożenia innych działań służących zminimalizowaniu ryzyka stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających domperidon:
 - o jest korzystny w łagodzeniu objawów nudności i wymiotów;
- wobec dostępnych danych PRAC stwierdził również, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających domperidon:
 - o nie jest korzystny w żadnym z pozostałych obecnie zatwierdzonych wskazań;
 - o nie jest korzystny w przypadku preparatów doustnych w wysokiej dawce (powyżej 10 mg);
 - o nie jest korzystny w przypadku preparatów doodbytniczych w wysokiej dawce (60 mg) ani preparatów doodbytniczych zatwierdzonych do stosowania u dzieci (10 mg);
 - o nie jest korzystny w przypadku kombinacji domperidonu i cynaryzyny,

w związku z tym, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, PRAC zaleca:

- cofnięcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla:
 - preparatów doustnych w dawce powyżej 10 mg;
 - preparatów doodbytniczych w dawkach 10 mg i 60 mg;
 - preparatów złożonych zawierających domperidon i cynaryzynę;
- zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających domperidon wymienionych w aneksie I, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie III do zalecenia PRAC. Płynne preparaty doustne należy dostarczać wraz z odpowiednim przyrządem pomiarowym.

W rezultacie PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających domperidon pozostaje korzystny z zastrzeżeniem dotyczącym spełnienia warunku przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, a także z uwzględnieniem zalecanych zmian w informacji o produkcie i innych działaniach służących zminimalizowaniu ryzyka.

2 — Szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CMDh zgodziła się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia. Biorąc pod uwagę decyzję Komisji podjętą w ramach procedury zgodnej z art. 30 dotyczącej domperidonu, CMDh potwierdziła, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku we wskazaniu „łagodzenie objawów nudności i wymiotów” (także u dzieci) pozostaje korzystny. Jednak CMDh uznała, że do zaproponowanych warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu należy wprowadzić zmiany (aneks IV). CMDh rozważyła wniosek jednego z podmiotów odpowiedzialnych w odniesieniu do terminów spełnienia niektórych warunków zaproponowanych przez PRAC. CMDh zgodziła się na:

- przedłużenie czasu na złożenie ostatecznego sprawozdania z badań odnoszących się do warunku 1. (uzyskanie danych dotyczących skuteczności u dzieci). Jednak w celu dopilnowania, aby badanie dostarczyło odpowiednich danych, podmioty odpowiedzialne mają przedłożyć właściwym organom narodowym protokoły do zatwierdzenia. Dodatkowo w celu dopilnowania, aby właściwe organy narodowe były informowane o postępach w badaniu, podmioty odpowiedzialne są zobowiązane do składania corocznych aktualizacji na temat postępów w procesie rekrutacji do badania. CMDh stanowczo zaleca, aby podmioty odpowiedzialne współpracowały ze sobą w celu uniknięcia niepotrzebnego powielania badań;
- przedłużenie czasu na złożenie ostatecznego sprawozdania z badań odnoszących się do warunku 2. (badanie farmakokinetyczne mające na celu uzyskanie danych do porównania preparatów doustnych i doodbytniczych).
- CMDh uznała, że badanie nad stosowaniem leku wymienione w warunku 3. należy przeprowadzić w więcej niż jednym państwie członkowskim, aby osiągnąć cel tego badania, którym jest kontrolowanie stosowania leku niezgodnie z zaleceniami.

Ponadto CMDh przy okazji wprowadziła następujące objaśnienie do opisu produktów, których wycofanie zalecono:

- cofnięcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla:
 - preparatów doustnych o mocy dawki powyżej 10 mg;
 - preparatów doodbytniczych o mocach dawki 10 mg i 60 mg;
 - preparatów złożonych zawierających domperidon i cynaryzynę.

Niewielkie poprawki wprowadzono także do informacji o produkcie w celu objaśnienia.

Opinia CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 6 marca 2014 r. zgodnie z art. 107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh podjęła decyzję o zmianie warunków lub wycofaniu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla poszczególnych produktów leczniczych zawierających domperidon, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w aneksie III, pod warunkami przedstawionymi w aneksie IV.