

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a revogação ou alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado, conforme aplicável, e explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Conclusões científicas

O CMDh teve em conta a recomendação abaixo do PRAC relativamente aos medicamentos contendo domperidona:

1 - Recomendação do PRAC

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Em meados dos anos 1980, quando doses intravenosas altas e de administração rápida foram utilizadas como antiemético durante tratamentos citotóxicos em doentes oncológicos, foi identificada uma possível associação entre a domperidona e o prolongamento do intervalo QT e acontecimentos adversos cardíacos. Em consequência, a formulação intravenosa foi retirada no mundo inteiro.

Subsequentemente, os acontecimentos cardiovasculares, incluindo o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmia e morte súbita cardíaca com outras formas farmacêuticas da domperidona, têm vindo a ser debatidos a nível europeu pelo Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP). Em outubro de 2011, o PhVWP concordou em introduzir alterações na informação do medicamento e foi solicitado ao titular da Autorização de Introdução no Mercado do medicamento originador que realizasse um estudo farmacoepidemiológico e um cuidadoso estudo sobre o intervalo QTc. Contudo, continuaram a ser notificados novos casos de cardiotoxicidade.

À luz das informações mencionadas acima, em 1 de março de 2013, a Bélgica informou a Agência Europeia de Medicamentos, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, da sua decisão de desencadear um procedimento de consulta no âmbito do artigo 31.º, com o intuito de solicitar a recomendação do PRAC sobre se a relação entre os benefícios e os riscos para estes medicamentos continuava a ser positiva nas indicações aprovadas, e se as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo domperidona deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

A domperidona é um antagonista do recetor D2 periférico da dopamina com propriedades gastrocinéticas e antieméticas. É utilizada no tratamento dos sintomas de náuseas e vômitos de origem variável. Exerce a sua ação através da inibição dos recetores da dopamina no intestino humano, e na zona desencadeante quimiorrecetora, a qual se situa fora da barreira hematoencefálica na área *postrema*.

A domperidona é vulgarmente utilizada em toda a Europa desde a década de 1970, quando foi autorizada pela primeira vez através de procedimentos nacionais. A Data de Nascimento Internacional da domperidona foi designada como março de 1978, com base na primeira aprovação de domperidona na Bélgica.

As indicações autorizadas da domperidona, conforme enumeradas no Documento de Dados Internos de Referência Global da Empresa do medicamento originador, são apresentadas de seguida:

- O complexo de sintomas dispépticos, frequentemente associado a um esvaziamento gástrico retardado, refluxo gastroesofágico e esofagite:
 - o sensação epigástrica de saciedade, saciedade precoce, distensão abdominal e dor abdominal no quadrante superior
 - o inchaço, eructação e flatulência

- o náuseas e vômitos
- o azia com ou sem regurgitações do conteúdo gástrico na boca
- Náuseas e vômitos de origem funcional, orgânica, infecciosa ou dietética
- Náuseas e vômitos induzidos por:
 - radioterapia ou terapêutica medicamentosa
 - agonistas da dopamina (como L-dopa e bromocriptina) utilizados no tratamento da doença de Parkinson.

A domperidona é comercializada em diversas formulações, para administração oral ou retal, sob diversos nomes comerciais. Uma formulação para administração por via intravenosa (IV) foi descontinuada em 1985.

A domperidona está também autorizada como um medicamento de associação de dose fixa com a cinarizina, indicada na prevenção e no tratamento dos sintomas associados à cinetose.

Os medicamentos contendo domperidona estão disponíveis como medicamentos de venda livre ou medicamentos sujeitos a receita médica.

Ao considerar os dados existentes em suporte da eficácia da domperidona, o PRAC concluiu que, globalmente, existe evidência suficiente^{1, 2, 3} que suporta o uso numa indicação geral para o alívio dos sintomas de náuseas e vômitos em adultos.

São limitados os dados existentes em suporte do uso pediátrico no alívio dos sintomas de náuseas e vômitos. Contudo, não se prevê que o mecanismo de ação seja diferente entre adultos e crianças e a verdade é que, em alguns Estados-Membros, existe experiência clínica de longa duração com este medicamento em crianças. Não obstante, o PRAC considerou ser adequado providenciar a realização de estudos adicionais que documentassem a eficácia da domperidona em crianças nesta indicação e na posologia recentemente recomendada.

No caso de todas as indicações que não o «alívio dos sintomas de náuseas e vômitos», é extremamente limitada a evidência de eficácia da domperidona e, por conseguinte, considera-se que os potenciais benefícios são inferiores ao risco cardíaco identificado.

Os dados clínicos e não clínicos disponíveis indicam de forma consistente que existe um risco aumentado de reações adversas medicamentosas cardíacas graves e potencialmente fatais associadas ao uso da domperidona. Os riscos são mais elevados nos doentes com idade superior a 60 anos, a tomar doses elevadas e/ou que tomam concomitantemente medicamentos que prolongam o intervalo QT ou medicamentos que podem aumentar os níveis plasmáticos de domperidona. Por conseguinte, é importante que o risco seja minimizado através da restrição da dose máxima (10 mg até 3 vezes ao dia em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e peso igual ou superior a 35 kg), limitação da duração do tratamento ao período mais curto necessário para controlar os sintomas e contra-indicação de administração concomitante de outros medicamentos também conhecidos por prolongarem o intervalo QT. Devido ao aumento previsto dos níveis plasmáticos de domperidona, a domperidona deve também ser contra-indicada

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.

em doentes com insuficiência hepática moderada a grave e em administração concomitante com inibidores potentes da CYP3A4.

Em consequências das novas doses máximas recomendadas, o PRAC considerou que determinadas formulações, como os comprimidos de 20 mg e os supositórios de 60 mg, apresentam um perfil benefício-risco negativo e devem, por conseguinte, ser revogadas. A extrapolação dos dados farmacocinéticos existentes permite concluir que um supositório de 30 mg administrado duas vezes ao dia deve ser equivalente à formulação oral de 10 mg administrada três vezes ao dia. Contudo, é importante que tal seja confirmado num estudo farmacocinético adequado.

O PRAC considerou ainda que a associação domperidona/cinarizina, que contém 15 mg de domperidona (mais elevada do que a dose individual recentemente recomendada), apresenta um perfil benefício-risco negativo. Neste ponto, o PRAC constatou ainda que, além de serem limitados, os dados de eficácia não demonstram verdadeiramente a superioridade da associação relativamente ao medicamento de componente único. Nestas circunstâncias, os doentes não devem ser expostos ao risco adicional associado a um medicamento de associação.

A domperidona não está aprovada em todos os Estados -Membros para uso pediátrico na subpopulação com idade inferior a 12 anos e adolescentes com peso inferior a 35 kg. Nos países onde está aprovada, constata-se que a posologia atualmente recomendada varia entre medicamentos, de 0,25 a 0,5 mg/kg, 3 a 4 vezes ao dia. Pelos motivos supramencionados, é fundamental que os doentes recebam a dose mínima eficaz, e o PRAC considerou que uma recomendação de 0,25 mg/kg até 3 vezes ao dia era adequada.

O PRAC constatou também que as formulações retais de 10 mg aprovadas para uso pediátrico não permitem o ajuste de dose recomendado segundo o peso corporal e, por conseguinte, é provável que resultem na exposição dos doentes pediátricos a uma dose mais elevada do que a dose recentemente recomendada. Por conseguinte, o PRAC concluiu que o perfil benefício-risco das formulações retais para uso pediátrico é negativo, devido ao potencial de sobredosagem. Sempre que disponíveis, os doentes pediátricos devem utilizar outras formulações que permitam um doseamento mais exato (por exemplo, solução oral) e estas devem ser fornecidas com um dispositivo de medição adequado.

Sabe-se que o uso não conforme de domperidona é aplicado em patologias como DRGE, gastroparesia e estimulação da lactação. Tendo em conta o risco cardíaco, o uso não conforme deve ser monitorizado.

Fundamentos para a revogação/alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando que:

- o PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos contendo domperidona,
- o PRAC teve em conta a totalidade dos dados apresentados para suportar a segurança e eficácia da domperidona,
- o PRAC concluiu que a domperidona está associada a um risco aumentado de reações adversas medicamentosas cardíacas graves, incluindo prolongamento do intervalo QT e morte súbita cardíaca. Os riscos são mais elevados nos doentes com idade superior a 60 anos, a tomar doses elevadas e/ou que tomam concomitantemente medicamentos que prolongam o intervalo QT ou medicamentos que podem aumentar os níveis plasmáticos de domperidona.

- o PRAC concluiu que o risco de reações adversas medicamentosas cardíacas graves pode ser minimizado através da utilização de doses inferiores de domperidona, limitação da duração do tratamento e contra-indicação do tratamento a doentes com risco particularmente elevado (doentes com insuficiência hepática moderada ou grave, doentes com prolongamento existente conhecido dos intervalos de condução cardíaca, sobretudo QTc, doentes com distúrbios significativos dos eletrólitos ou doenças cardíacas subjacentes, como a insuficiência cardíaca congestiva) e a doentes a tomarem de forma concomitante medicamentos que prolongam o intervalo QT ou inibidores potentes da CYP3A4. Por conseguinte, algumas das formulações de dose alta devem deixar de ser recomendadas,
- o PRAC constatou que as formulações retais aprovadas para uso pediátrico não permitem o ajuste de dose recomendado necessário segundo o peso corporal e, por conseguinte, é provável que resultem na exposição dos doentes pediátricos a uma dose mais elevada do que a dose recomendada,
- o PRAC constatou que, na associação domperidona/cinarizina, a domperidona é doseada a 15 mg, uma dose mais elevada do que a dose individual recentemente recomendada. Além disso, os dados que suportam a eficácia da associação domperidona/cinarizina na cinetose são limitados, não demonstram a superioridade da associação relativamente ao medicamento de componente único e, por conseguinte, não justificam expor os doentes ao risco adicional associado a um medicamento de associação,
- o PRAC concluiu que os dados existentes, embora limitados, são indicativos de eficácia na indicação «alívio dos sintomas de náuseas e vómitos»,
- o PRAC concluiu também que os dados existentes relativamente à eficácia da domperidona em indicações diferentes do «alívio dos sintomas de náuseas e vómitos» são muito limitados e, por conseguinte, o potencial benefício é inferior ao risco cardíaco,
- o PRAC concluiu que os dados que suportam a eficácia da domperidona na população pediátrica são limitados e recomendou que fossem gerados dados adicionais, destinados a confirmar a eficácia nesta população de doentes,
- o PRAC concluiu que os dados farmacocinéticos que suportam as formulações retais são limitados e, por conseguinte, recomendou que fossem gerados dados adicionais que permitissem uma comparação entre as formulações orais e retais,
- em virtude dos dados disponíveis, o PRAC concluiu, sujeito às alterações na Informação do Medicamento e à implementação de outras medidas de minimização dos riscos, que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo domperidona:
 - o é favorável no alívio dos sintomas de náuseas e vómitos,
- em virtude dos dados disponíveis, o PRAC também concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo domperidona:
 - o não é favorável em todas as outras indicações atualmente aprovadas,
 - o não é favorável nas formulações orais de dose alta (superiores a 10 mg),
 - o não é favorável nas formulações retais de dose alta (60 mg) ou formulações retais aprovadas para uso pediátrico (10 mg),
 - o não é favorável na associação domperidona/cinarizina,

por conseguinte, o PRAC recomenda, em conformidade com o artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE:

- a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para:
 - formulações orais superiores a 10 mg,
 - formulações retais de 10 mg e 60 mg,
 - medicamentos de associação contendo domperidona/cinarizina,

- a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para os restantes medicamentos contendo domperidona referidos no Anexo I, para os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III da recomendação do PRAC. As formulações líquidas orais devem ser fornecidas com um dispositivo de medição apropriado,

o PRAC, em consequência, concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo domperidona continua a ser favorável, sujeita às condições das Autorizações de Introdução no Mercado, e tomando em linha de conta as alterações introduzidas na Informação do Medicamento e outras medidas de minimização dos riscos recomendadas.

2 - Explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação. Tomando em linha de conta a decisão da Comissão no âmbito do procedimento nos termos do artigo 30.º relativamente à domperidona, o CMDh confirmou que a relação risco-benefício na indicação «alívio dos sintomas de náuseas e vómitos» (incluindo na população pediátrica) continua a ser positiva. Contudo, o CMDh considerou serem necessárias alterações nas condições propostas das Autorizações de Introdução no Mercado (Anexo IV). O CMDh teve em linha de conta o pedido realizado por um titular da AIM relativamente aos prazos para o cumprimento de algumas das condições, tal como propostas pelo PRAC. O CMDh concordou em:

- Alargar o prazo para a submissão do relatório final do estudo relativamente à condição 1 (geração de dados de eficácia pediátrica). Contudo, para garantir que o estudo fornecerá dados relevantes, pede-se que os titulares das AIM submetam os protocolos para acordo às Autoridades Nacionais Competentes. Além disso, para garantir que as Autoridades Nacionais Competentes são informadas do progresso do estudo, pede-se que os titulares das AIM submetam atualizações anuais relativamente ao progresso no recrutamento para o estudo. O CMDh recomenda vivamente que os titulares das AIM colaborem de modo a evitarem uma duplicação desnecessária dos estudos.
- Alargar o prazo para a submissão do relatório final do estudo relativamente à condição 2 (estudo farmacocinético destinado a gerar dados que permitam uma comparação entre as formulações retal e oral).
- O CMDh considerou que o estudo de utilização do medicamento relativamente à condição 3 deverá ser realizado em mais do que um Estado-Membro para se alcançar o objetivo de monitorização do uso não conforme.

Além disso, o CMDh aproveitou a oportunidade para introduzir o seguinte esclarecimento na descrição dos medicamentos para os quais a revogação é recomendada:

- a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para:
 - formulações orais numa dosagem superior a 10 mg,
 - formulações retais em dosagens de 10 mg e 60 mg,
 - medicamentos de associação contendo domperidona/cinarizina,

Para uma maior clareza, foram igualmente introduzidas alterações menores na Informação do Medicamento.

Posição do CMDh

O CMDh, depois de considerar a recomendação do PRAC datada de 6 de março de 2014, e nos termos do n.º 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, adotou uma posição quanto à alteração dos termos ou revogação, conforme aplicável, das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo domperidona relativamente aos quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III, sujeitas às condições referidas no Anexo IV.