

Anexa II

**Concluzii științifice și motivele revocării sau modificării condițiilor pentru
autorizațiile de introducere pe piață, după caz, și explicația detaliată pentru
diferențele față de recomandarea PRAC**

Concluzii științifice

CMDh a analizat recomandarea PRAC cu privire la medicamentele care conțin domperidonă, prezentată mai jos:

1 - Recomandarea PRAC

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

La mijlocul anilor 1980 a fost identificată o posibilă asociere între domperidonă și prelungirea intervalului QT și evenimentele adverse cardiace când au fost utilizate doze mari, cu administrare intravenoasă rapidă, ca antiemetic în cursul tratamentului citotoxic la pacienții cu cancer. Drept consecință, formele farmaceutice cu administrare intravenoasă au fost retrase la nivel mondial.

Ulterior, evenimentele cardiovasculare, inclusiv riscurile de prelungire a intervalului QT, de aritmie și de moarte subită din cauză cardiacă în asociere cu alte forme farmaceutice asociate domperidonei au fost dezbătute la nivel european de grupul de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP). În octombrie 2011, PhVWP a convenit asupra unor modificări ale informațiilor referitoare la produs, iar titularului autorizației de introducere pe piață pentru produsul original i s-a solicitat să realizeze un studiu farmacoepidemiologic și un studiu aprofundat cu privire la intervalul QT. Cu toate acestea, au continuat să fie raportate noi cazuri de cardiotoxicitate.

Având în vedere cele de mai sus, la 1 martie 2013, Belgia a informat Agenția Europeană pentru Medicamente, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, cu privire la intenția sa de a declanșa o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 pentru a solicita recomandarea PRAC prin care să indice dacă raportul beneficiilor și riscurilor pentru aceste medicamente se menține pozitiv în indicațiile aprobate și dacă autorizațiile de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin domperidonă trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Domperidona este un antagonist al receptorului dopaminic D_2 periferic, cu proprietăți gastrocinetice și antiemetice. Acesta se utilizează în tratamentul simptomelor de greață și vărsături de origini diferite. Medicamentul își exercită acțiunea asupra receptorilor dopaminici din intestinele umane și din zona trigger chemoreceptoare care se află în *area postrema* în exteriorul barierei hematoencefalice.

La nivel european, domperidona se utilizează în mod obișnuit din anii 1970, când a fost autorizată pentru prima dată prin intermediul procedurilor naționale. Data de naștere internațională pentru domperidonă a fost stabilită ca fiind martie 1978, pe baza primei aprobări a domperidonei în Belgia.

Indicațiile autorizate pentru domperidonă, astfel cum sunt enumerate în fișa tehnică de bază a companiei a produsului original, sunt prezentate mai jos:

- Simptom dispeptic complex, care este deseori asociat cu golire gastrică întârziată, reflux gastroesofagian și esofagită:
 - o senzație de plenitudine epigastrică, sațietate precoce, senzație de distensie abdominală, dureri în etajul abdominal superior;
 - o borborisme, eructații, flatulență;
 - o greață și vărsături;
 - o arsuri la stomac cu sau fără regurgitarea conținutului gastric în gură;
- Greață și vărsături de origine funcțională, organică, infecțioasă sau alimentară

- Greață și vărsături induse de:
 - radioterapie sau terapie medicamentoasă
 - agonisti dopaminici (cum sunt L-dopa și bromocriptina) utilizați în tratamentul bolii Parkinson

Domperidona este comercializată sub mai multe forme farmaceutice, cu administrare orală sau rectală, sub diferite denumiri comerciale. Comercializarea unei forme farmaceutice pentru administrare intravenoasă (IV) a fost întreruptă în 1985.

Domperidona este autorizată, de asemenea, sub formă de medicament care conține o combinație în doză fixă cu cinarizină și care este indicat în prevenirea și tratamentul simptomelor asociate cu răul de mișcare.

Medicamentele care conțin domperidonă sunt disponibile ca medicamente obținute fără prescripție medicală sau ca medicamente eliberate numai pe bază de rețetă.

După ce a analizat datele existente în susținerea eficacității domperidonei, PRAC a concluzionat că, în general, există suficiente dovezi^{1,2,3} în susținerea utilizării într-o indicație generală pentru ameliorarea simptomelor de greață și vărsături la adulți.

Datele care susțin utilizarea pediatrică pentru ameliorarea simptomelor de greață și vărsături sunt limitate. Totuși, nu se preconizează ca mecanismul de acțiune să difere între adulți și copii, iar în unele state membre există o experiență clinică îndelungată cu acest medicament la copii. Cu toate acestea, PRAC a considerat ca fiind adecvată realizarea unor studii suplimentare pentru documentarea eficacității domperidonei la copii în această indicație și la noua doză recomandată.

Pentru toate indicațiile diferite de „ameliorare a simptomelor de greață și vărsături”, dovezile existente privind eficacitatea domperidonei sunt extrem de limitate și, prin urmare, se consideră că beneficiile potențiale sunt depășite de riscurile cardiace identificate.

Datele clinice și non-clinice disponibile indică invariabil existența unui risc crescut de reacții adverse cardiace la medicament, care pot pune în pericol viața, asociate cu utilizarea domperidonei. Riscurile sunt mai mari la pacienții în vârstă de peste 60 de ani care utilizează doze mari și/sau care utilizează concomitent medicamente pentru prelungirea intervalului QT sau produse care pot crește concentrațiile plasmatice ale domperidonei. Prin urmare, este important ca riscurile să fie reduse la minimum prin limitarea dozei maxime (10 mg de până la 3 ori pe zi pentru adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani sau mai mare și cu greutatea ≥ 35 kg), limitarea duratei tratamentului la cea mai mică necesară pentru controlul simptomelor și contraindicarea altor medicamente despre care se știe, de asemenea, că prelungesc intervalul QT. De asemenea, trebuie contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă și în administrarea concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4, din cauza creșterii preconizate a concentrațiilor plasmatice ale domperidonei.

Drept consecință a noilor doze maxime recomandate, PRAC a considerat că anumite forme farmaceutice, cum ar fi comprimate cu doza de 20 mg și supozitoare cu doza de 60 mg, au un raport beneficiu-risc negativ și, prin urmare, trebuie retrase. Extrapolarea datelor farmacocinetice existente permite să se concluzioneze că supozitoarele de 30 mg administrate de două ori pe zi trebuie să fie

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.

echivalente cu forma farmaceutică orală de 10 mg administrată de 3 ori pe zi. Totuși, este important ca acest fapt să fie confirmat într-un studiu farmacocinetic adecvat.

De asemenea, PRAC a considerat că asocierea domperidonă/cinarizină, care conține 15 mg domperidonă (mai mult decât doza individuală nou recomandată), are un raport beneficiu-risc negativ. În acest context, PRAC a mai remarcat că datele privind eficacitatea nu numai că sunt limitate, dar nici nu demonstrează efectiv superioritatea combinației față de produsul monocomponent. În aceste condiții, pacienții nu trebuie expuși la riscurile suplimentare asociate unui medicament combinat.

Domperidona nu este aprobată în toate statele membre pentru uz pediatric la subgrupul de pacienți cu vârsta sub 12 ani și la adolescenți cu greutatea < 35 kg. Se remarcă faptul că, atunci când este aprobată, doza recomandată în prezent este variabilă între produse și este cuprinsă între 0,25-0,5 mg/kg de 3 până la de 4 ori pe zi. Pentru motivele menționate anterior, este esențial ca pacienților să li se administreze cea mai mică doză eficace posibilă, iar PRAC a considerat că o recomandare pentru 0,25 mg/kg până la de 3 ori pe zi a fost adecvată.

De asemenea, PRAC a remarcat că formele farmaceutice cu administrare rectală cu doze de 10 mg care sunt aprobate pentru uz pediatric nu permit ajustarea dozei recomandate în funcție de greutatea corporală și, prin urmare, este posibil să aibă ca rezultat expunerea pacienților copii la o doză mai mare decât cea nou recomandată. În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru formele farmaceutice cu administrare rectală pentru pacienții copii este negativ, din cauza potențialului de supradozaj. Atunci când este posibil, pacienții copii trebuie să utilizeze alte forme farmaceutice care să permită o dozare mai precisă (de exemplu, soluție orală), iar acestea trebuie furnizate împreună cu un dispozitiv de măsurare adecvat.

Se știe că domperidona este utilizată în afara indicațiilor terapeutice pentru afecțiuni cum sunt BRGE, gastropareza și stimularea lactației. Având în vedere riscul cardiac, utilizarea în afara indicațiilor terapeutice trebuie supravegheată.

Motivele revocării/modificării condițiilor autorizației de introducere pe piață

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin domperidonă.
- PRAC a analizat toate datele prezentate în susținerea siguranței și eficacității domperidonei.
- PRAC a considerat că domperidona este asociată cu un risc crescut de reacții adverse cardiace grave la medicament, inclusiv prelungirea intervalului QT și moarte subită din cauză cardiacă. Riscurile sunt mai mari la pacienții în vârstă de peste 60 de ani care utilizează doze mari și/sau care utilizează concomitent medicamente pentru prelungirea intervalului QT sau produse care pot crește concentrațiile plasmatice ale domperidonei.
- PRAC a considerat că riscurile de reacții adverse cardiace grave la medicament pot fi reduse la minimum prin utilizarea dozelor mai mici de domperidonă, limitarea duratei tratamentului și contraindicarea tratamentului la pacienții care prezintă risc foarte crescut (pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă, pacienți cu prelungire preexistentă a intervalelor de conducere cardiacă, mai ales a intervalului QTc, pacienți cu tulburări electrolitice semnificative sau boli cardiace subiacente, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă) și la pacienții care iau în același timp medicamente pentru prelungirea intervalului QT sau inhibitori potenți ai CYP3A4. Prin urmare, unele dintre formele farmaceutice cu doze mari nu mai pot fi recomandate.
- PRAC a remarcat că formele farmaceutice cu administrare rectală aprobate pentru uz pediatric nu permit ajustarea dozei recomandate necesare în funcție de greutatea corporală și, prin urmare, este posibil să aibă ca rezultat expunerea pacienților copii și adolescenți la o doză mai mare decât cea recomandată.

- PRAC a remarcat că, în combinația domperidonă/cinarizină, domperidona este dozată la 15 mg, ceea ce este mai mult decât doza individuală nou recomandată. În plus, datele care susțin eficacitatea combinației domperidonă/cinarizină pentru răul de mișcare sunt limitate, nu demonstrează superioritatea combinației față de produsul monocomponent și, prin urmare, nu justifică expunerea pacienților la riscurile suplimentare asociate unui medicament combinat.
- PRAC a considerat că datele existente, deși limitate, indică eficacitatea medicamentului în indicația „ameliorarea simptomelor de greață și vărsături”.
- De asemenea, PRAC a considerat că datele existente privind eficacitatea domperidonei în indicațiile diferite de „ameliorarea simptomelor de greață și vărsături” sunt foarte limitate și, prin urmare, beneficiul potențial este depășit de riscurile cardiace.
- PRAC a considerat că datele care susțin eficacitatea domperidonei la copii și adolescenți sunt limitate și a recomandat obținerea unor date suplimentare pentru confirmarea eficacității la această populație de pacienți.
- PRAC a considerat că datele farmacocinetice care susțin formele farmaceutice cu administrare rectală sunt limitate și, prin urmare, a recomandat obținerea unor date suplimentare care să permită o comparație între formele farmaceutice cu administrare orală și cele cu administrare rectală.
- Având în vedere datele disponibile și sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs și a punerii în aplicare a celorlalte măsuri de reducere la minimum a riscurilor, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin domperidonă:
 - o este favorabil în ameliorarea simptomelor de greață și vărsături.
- Având în vedere datele disponibile, PRAC a concluzionat, de asemenea, că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin domperidonă:
 - o nu este favorabil în niciuna dintre celelalte indicații aprobate în prezent;
 - o nu este favorabil pentru formele farmaceutice cu administrare orală care conțin doze mari (mai mari de 10 mg);
 - o nu este favorabil pentru formele farmaceutice cu administrare rectală care conțin doze mari (60 mg), nici pentru formele farmaceutice cu administrare rectală aprobate pentru uz pediatric (10 mg);
 - o nu este favorabil pentru combinația domperidonă/cinarizină.

Prin urmare, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, PRAC recomandă:

- Revocarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru:
 - formele farmaceutice cu administrare orală cu doze mai mari de 10 mg
 - formele farmaceutice cu administrare rectală cu doze de 10 mg și 60 mg
 - produsele combinate care conțin domperidonă/cinarizină
- Modificarea condițiilor autorizației de introducere pe piață pentru restul de medicamente care conțin domperidonă menționate în Anexa I, pentru care punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul sunt prezentate în Anexa III a recomandării PRAC. Formele farmaceutice lichide cu administrare orală vor fi furnizate împreună cu un dispozitiv de măsurare adecvat.

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin domperidonă rămâne favorabil sub rezerva condițiilor pentru autorizațiile de introducere pe piață și ținând cont de modificările informațiilor referitoare la produs și de celelalte măsuri recomandate de reducere la minimum a riscurilor.

2 – Explicație detaliată pentru diferențele față de recomandarea PRAC

După ce a analizat recomandarea PRAC, CMDh a fost de acord cu concluziile științifice generale și cu motivele recomandării. Având în vedere decizia Comisiei privind procedura în temeiul articolului 30 referitoare la domperidonă, CMDh a confirmat că raportul beneficiu-risc pentru indicația „ameliorarea simptomelor de greață și vărsături” (inclusiv la copii și adolescenți) rămâne pozitiv. Totuși, CMDh a considerat că erau necesare modificări ale condițiilor propuse pentru autorizațiile de introducere pe piață (Anexa IV). CMDh a analizat solicitarea unuia dintre titularii autorizațiilor de introducere pe piață cu privire la termenele care fuseseră propuse de PRAC pentru îndeplinirea unora dintre condiții. CMDh a fost de acord:

- să extindă intervalul de timp pentru prezentarea raportului final al studiului pentru condiția 1 (obținerea de date privind eficacitatea la copii și adolescenți). Totuși, pentru a se asigura că studiul va furniza date relevante, li se solicită titularilor autorizațiilor de introducere pe piață să prezinte protocoalele autorităților naționale competente pentru aprobare. În plus, pentru a se asigura că autoritățile naționale competente sunt informate cu privire la evoluția studiului, titularilor autorizațiilor de introducere pe piață li se solicită să prezinte actualizări anuale privind evoluția recrutării pentru studiu. CMDh recomandă insistent ca titularii autorizațiilor de introducere pe piață să colaboreze, pentru a evita repetarea inutilă a studiilor;
- să extindă intervalul de timp pentru prezentarea raportului final al studiului pentru condiția 2 (studiu farmacocinetic pentru obținerea de date care să permită o comparație între formele farmaceutice cu administrare orală și cele cu administrare rectală).
- CMDh a considerat că studiul privind utilizarea medicamentelor de la condiția 3 trebuie realizat în mai multe state membre pentru a-și atinge scopul de monitorizare a utilizării în afara indicațiilor terapeutice.

În plus, CMDh a profitat de ocazie pentru a introduce următoarea clarificare în descrierea produselor pentru care este recomandată revocarea:

- Revocarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru:
 - formele farmaceutice cu administrare orală cu o concentrație mai mare de 10 mg;
 - formele farmaceutice cu administrare rectală cu concentrații de 10 mg și 60 mg;
 - produsele combinate care conțin domperidonă/cinarizină.

De asemenea, pentru claritate, au fost introduse modificări minore în informațiile referitoare la produs.

Poziția CMDh

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 6 martie 2014, în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a adoptat o poziție privind modificarea sau revocarea, după caz, a condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață ale medicamentelor care conțin domperidonă pentru care punctele relevante din rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul sunt stabilite în Anexa III și sub rezerva condițiilor stabilite în Anexa IV.