

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zrušenia alebo prípadné zmeny
v povoleniach na uvedenie na trh a podrobné vysvetlenie rozdielov oproti
odporúčaniu výboru PRAC**

Vedecké závery

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie ďalej uvedené odporúčanie výboru PRAC v súvislosti s liekmi obsahujúcimi domperidón:

1 - Odporúčanie výboru PRAC

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

V polovici 80. rokov 20. storočia sa zistila možná súvislosť medzi domperidónom a predĺžením intervalu QT a nežiaducimi srdcovými udalosťami, keď sa použili vysoké a rýchlo podávané intravenózne dávky ako antiemetikum počas cytotoxikovej liečby u pacientov s rakovinou. Intravenózna forma bola preto stiahnutá z trhu na celom svete.

Pracovná skupina pre dohľad nad liekmi (PhVWP) od tej doby diskutuje na európskej úrovni o kardiovaskulárnych udalostiach vrátane rizika predĺženia intervalu QT, arytmie a náhlej srdcovej smrti v súvislosti s ďalšími liekovými formami domperidónu. Pracovná skupina PhVWP schválila v októbri 2011 zmeny v informáciách o výrobku a držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre pôvodný liek bol požiadaný, aby uskutočnil farmakoepidemiologickú štúdiu a dôkladnú štúdiu skúmajúcu interval QTc. Naďalej sú však hlásené nové prípady kardiotoxicity.

Dňa 1. marca 2013 vzhľadom na uvedené skutočnosti a v súlade s článkom 31 smernice 2001/83/ES Belgicko informovalo Európsku agentúru pre lieky o svojom rozhodnutí iniciovať konanie o postúpení veci podľa článku 31 a požiadať výbor PRAC o odporúčanie, či je pomer prínosu a rizika pre tieto lieky stále pozitívny v schválených indikáciách a či sa majú povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce domperidón zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Domperidón je periférne pôsobiaci antagonist receptorov dopamínu D₂ s gastrokinetickými a antiemetickými vlastnosťami. Používa sa na liečbu symptómov nauzey a vracania rôzneho pôvodu. Pôsobí tak, že inhibuje receptory dopamínu v ľudskom čreve a v chemoreceptorovej spúšťacej zóne, ktorá sa nachádza mimo krvno-mozgovej bariéry v area postrema.

Domperidón sa bežne používa v celej Európe od 70. rokov 20. storočia, keď bol prvýkrát povolený prostredníctvom vnútroštátnych postupov. Ako medzinárodný dátum vzniku domperidónu sa uvádza marec 1978 na základe prvého povolenia domperidónu v Belgicku.

Ďalej sú uvedené schválené indikácie domperidónu, ktoré sa nachádzajú v tabuľke spoločnosti s hlavnými údajmi o pôvodnom lieku:

- komplex dyspeptických symptómov, ktorý často súvisí s oneskoreným vyprázdňovaním žalúdka, gastroezofágový reflux a ezofagitída:
 - o pocit plnosti v epigastriu, rýchle nasýtenie, pocit abdominálnej distenzie, bolesť v hornej časti brucha,
 - o nadúvanie, eruktácia, flatulencia,
 - o nauzea a vracanie,
 - o pálenie záhy s regurgitáciami obsahu žalúdka do úst alebo bez nich,
- nauzea a vracanie funkčného, organického, infekčného alebo dietetického pôvodu,
- nauzea a vracanie vyvolané:
 - rádioterapiou alebo liekovou terapiou,

- agonistami dopamínu (ako je napríklad L-dopa a bromokriptín), ktoré sa používajú pri liečbe Parkinsonovej choroby.

Domperidón sa uvádza na trh v niekoľkých formách na perorálne alebo rektálne podanie pod rôznymi obchodnými názvami. Forma na intravenózne (i.v.) podanie bola stiahnutá v roku 1985.

Domperidón je povolený tiež ako liek s pevnou dávkou v kombinácii s cinarizínom a je indikovaný na prevenciu a liečbu symptómov súvisiacich s kinetózou.

Lieky obsahujúce domperidón sú dostupné bez lekárskeho predpisu (OTC) alebo na lekársky predpis (POM).

Pri posudzovaní existujúcich údajov na podporu účinnosti domperidónu výbor PRAC dospel k záveru, že celkovo sú k dispozícii dostatočné dôkazy^{1,2,3} na podporu používania lieku vo všeobecnej indikácii na zmiernenie symptómov nauzey a vracania u dospelých.

Údaje na podporu pediatrického použitia pri zmiernení symptómov nauzey a vracania sú obmedzené. Nepredpokladá sa však, že mechanizmus účinku u dospelých a detí sa odlišuje a v niektorých členských štátoch sú dlhodobé klinické skúsenosti s týmto liekom u detí. Výbor PRAC však považoval za vhodné uskutočniť ďalšie štúdie na zdokumentovanie účinnosti domperidónu u detí v tejto indikácii a v novoodporúčanom dávkovaní.

Pre všetky indikácie okrem „zmiernenia symptómov nauzey a vracania“ sú k dispozícii veľmi obmedzené dôkazy o účinnosti domperidónu, a preto sa predpokladá, že potenciálny prínos bude prevýšený zisteným rizikom pre srdce.

Z dostupných klinických a neklinických údajov zhodne vyplýva, že existuje zvýšené riziko závažných srdcových nežiaducich účinkov lieku súvisiacich s používaním domperidónu, ktoré môžu potenciálne ohroziť život. Toto riziko je zvýšené u pacientov, ktorí majú viac ako 60 rokov, ktorí užívajú vysoké dávky a/alebo ktorí súbežne užívajú lieky predlžujúce interval QT alebo lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú hladinu domperidónu. Preto je dôležité minimalizovať toto riziko obmedzením maximálnej dávky (10 mg najviac trikrát denne pre dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s hmotnosťou ≥ 35 kg), obmedzením dĺžky liečby na čo najkratšiu dobu potrebnú na kontrolu symptómov a kontraindikovaním ďalších liekov, o ktorých je tiež známe, že predlžujú interval QT. Liek má byť kontraindikovaný aj u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene a pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 vzhľadom na predpokladané zvýšenie plazmatickej hladiny domperidónu.

Na základe nových maximálnych odporúčaných dávok výbor PRAC usúdil, že určité formy, napríklad tablety s dávkou 20 mg a čapíky s dávkou 60 mg, majú negatívny pomer prínosu a rizika, a preto majú byť stiahnuté. Extrapolácia existujúcich farmakokinetických údajov umožňuje vyvodiť záver, že čapíky s dávkou 30 mg podávané dvakrát denne by mali byť rovnocenné s perorálnou formou s dávkou 10 mg podávaná trikrát denne. Je však dôležité, aby sa to potvrdilo v príslušnej farmakokinetickej štúdii.

Výbor PRAC tiež usúdil, že kombinácia domperidón/cinarizín, ktorá obsahuje 15 mg domperidónu (vyššia dávka ako je novoodporúčaná individuálna dávka), má negatívny pomer prínosu a rizika. Výbor PRAC v tomto ohľade ďalej poznamenal, že údaje o účinnosti sú nielenže obmedzené, ale v skutočnosti nedokazujú lepšiu účinnosť kombinácie v porovnaní s jednozložkovým liekom. Za týchto okolností pacienti nemajú byť vystavení ďalšiemu riziku súvisiacemu s kombinovaným liekom.

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.

Domperidón nie je povolený vo všetkých členských štátoch na pediatrické použitie v podskupine pacientov mladších ako 12 rokov veku a dospievajúcich s hmotnosťou < 35 kg. Treba poznamenať, že bez ohľadu na to, kedy bol liek povolený, dávkovanie odporúčané v súčasnosti je v prípade liekov rôzne, od 0,25 do 0,5 mg/kg 3-krát až 4-krát denne. Na základe uvedených dôvodov je veľmi dôležité, aby pacienti dostali najnižšiu možnú účinnú dávku a výbor PRAC usúdil, že vhodné je odporučiť dávku 0,25 mg/kg najviac 3-krát denne.

Výbor PRAC tiež poznamenal, že rektálne formy s dávkou 10 mg schválené na pediatrické použitie neumožňujú úpravu odporúčanej dávky podľa telesnej hmotnosti, čo pravdepodobne povedie k vystaveniu pediatrických pacientov vyššej dávke ako je novoodporúčaná dávka. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre rektálne formy určené pre pediatrických pacientov je negatívny s ohľadom na možné predávkovanie. Pediatrickí pacienti by mali využiť iné formy, ktoré umožňujú presnejšie dávkovanie, vždy keď je to možné (napr. perorálny roztok) a tieto formy sa majú dodávať spolu s vhodnou odmerkou.

Je známe, že domperidón sa používa mimo schválených indikácií pri chorobách ako je napríklad GERD, gastroparéza a stimulácia laktácie. Používanie lieku mimo schválených indikácií sa má sledovať vzhľadom na riziko pre srdce.

Odôvodnenie zrušenia / zmeny v povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce domperidón,
- výbor PRAC vzal na vedomie všetky údaje predložené na podporu účinnosti a bezpečnosti domperidónu,
- výbor PRAC usúdil, že domperidón súvisí so zvýšeným rizikom závažných srdcových nežiaducich účinkov lieku vrátane predĺženia intervalu QT a náhlejšej srdcovej smrti. Toto riziko je zvýšené u pacientov, ktorí majú viac ako 60 rokov, ktorí užívajú vysoké dávky a/alebo ktorí súbežne užívajú lieky predlžujúce interval QT alebo lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú hladinu domperidónu,
- výbor PRAC usúdil, že riziko závažných srdcových nežiaducich účinkov lieku sa môže minimalizovať použitím nižších dávok domperidónu, obmedzením dĺžky liečby a kontraindikovaním liečby v prípade pacientov, ktorí majú mimoriadne vysoké riziko (pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, pacienti so známym existujúcim predĺžením intervalov vedenia vzruchov v srdci, najmä intervalu QTc, pacienti s výraznými poruchami elektrolytov alebo so základnými ochoreniami srdca ako je napríklad kongestívne zlyhávanie srdca) a pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky predlžujúce interval QT alebo silné inhibítory enzýmu CYP3A4. Preto sa už nemôžu odporúčať niektoré vysokodávkové formy,
- výbor PRAC poznamenal, že rektálne formy schválené na pediatrické použitie neumožňujú potrebnú úpravu odporúčanej dávky podľa telesnej hmotnosti, čo pravdepodobne povedie k vystaveniu pediatrických pacientov vyššej dávke ako je novoodporúčaná dávka,
- výbor PRAC poznamenal, že v kombinácii domperidón/cinarizín je domperidón v dávke 15 mg, čo je vyššia dávka ako novoodporúčaná individuálna dávka. Okrem toho, údaje podporujúce účinnosť kombinácie domperidón/cinarizín na kinetózu sú obmedzené, nedokazujú lepšiu účinnosť kombinácie v porovnaní s jednodložkovým liekom, a preto neodôvodňujú vystavenie pacientov ďalšiemu riziku v súvislosti s kombinovaným liekom,
- výbor PRAC dospel k názoru, že existujúce údaje naznačujú účinnosť v indikácii „zmiernenie symptómov nauzey a vracania“, aj keď sú obmedzené,

- výbor PRAC dospel tiež k názoru, že existujúce údaje o účinnosti domperidónu v iných indikáciách ako je „zmiernenie symptómov nauzey a vracania“ sú veľmi obmedzené a potenciálny prínos je preto prevýšený rizikom pre srdce,
- výbor PRAC usúdil, že údaje podporujúce účinnosť domperidónu v pediatrickej populácii sú obmedzené a odporučil, aby boli generované ďalšie údaje na potvrdenie účinnosti v tejto skupine pacientov,
- výbor PRAC usúdil, že farmakokinetické údaje podporujúce rektálne formy sú obmedzené, a preto odporučil, aby boli generované ďalšie údaje, čo umožní porovnanie medzi perorálnou a rektálnou formou,
- vzhľadom na dostupné údaje výbor PRAC dospel k záveru, že s podmienkou zmien v informáciách o výrobku a plnenia ďalších opatrení na minimalizovanie rizika, pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce domperidón:
 - o je priaznivý pri zmiernení symptómov nauzey a vracania.
- Vzhľadom na dostupné údaje výbor PRAC dospel tiež k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce domperidón:
 - o nie je priaznivý vo všetkých ďalších indikáciách, ktoré sú v súčasnosti schválené,
 - o nie je priaznivý pre vysokodávkové perorálne formy (s vyššou dávkou ako 10 mg),
 - o nie je priaznivý pre vysokodávkové rektálne formy (60 mg) alebo rektálne formy schválené na pediatrické použitie (10 mg),
 - o nie je priaznivý pre kombináciu domperidón/cinarizín.

Výbor PRAC preto v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES odporúča:

- zrušenie povolení na uvedenie na trh pre:
 - perorálne formy s dávkou vyššou ako 10 mg,
 - rektálne formy s dávkou 10 mg a 60 mg,
 - kombinované lieky obsahujúce domperidón/cinarizín,
- zmenu v povolení na uvedenie na trh pre ostatné lieky obsahujúce domperidón uvedené v prílohe I, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k odporúčaní výboru PRAC. Perorálne tekuté formy sa majú dodávať spolu s vhodnou odmerkou.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce domperidón je naďalej priaznivý a podlieha podmienkam v povoleniach na uvedenie na trh s ohľadom na zmeny v informáciách o výrobku a ďalšie odporúčané opatrenia na minimalizovanie rizika.

2 – Podrobné vysvetlenie rozdielov oproti odporúčaniu výboru PRAC

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasila s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania. Koordinácia skupina CMDh vzala na vedomie rozhodnutie Komisie v súvislosti s postupom podľa článku 30 pre domperidón a potvrdila, že pomer prínosu a rizika pre indikáciu „zmiernenie symptómov nauzey a vracania“ (vrátane pediatrickej populácie) je naďalej pozitívny. Koordinácia skupina CMDh však usúdila, že sú potrebné zmeny v znení navrhnutom pre podmienky udelenia povolení na uvedenie na trh (príloha IV). Koordinácia skupina CMDh vzala na vedomie žiadosť jedného držiteľa povolenia na uvedenie na trh ohľadom časového harmonogramu na splnenie niektorých podmienok, ktoré navrhol výbor PRAC. Koordinácia skupina CMDh schválila:

- predĺženie termínu na predloženie záverečnej správy o štúdiu v súvislosti s 1. podmienkou (generovanie údajov o účinnosti v pediatrickej populácii). Na zabezpečenie, že štúdia poskytnú príslušné údaje, však boli držiteľia povolenia na uvedenie na trh požiadaní, aby predložili príslušným vnútroštátnym orgánom protokoly na schválenie. Okrem toho, na zabezpečenie, že príslušné vnútroštátne orgány budú informované o pokroku štúdie, od držiteľov povolenia na uvedenie na trh sa vyžaduje, aby každý rok predložili aktualizáciu pokroku ohľadom náboru do štúdie. Koordinačná skupina CMDh dôrazne odporúča, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh spolupracovali, aby sa predišlo zbytočnej duplicite štúdií,
- predĺženie termínu na predloženie záverečnej správy o štúdiu v súvislosti s 2. podmienkou (farmakokinetická štúdia na generovanie údajov, čo umožní porovnanie medzi rektálnou a perorálnou formou),
- koordinačná skupina CMDh usúdila, že štúdia o používaní lieku v súvislosti s 3. podmienkou sa musí uskutočniť vo viac ako jednom členskom štáte, aby sa dosiahol cieľ sledovať použitie mimo schválených indikácií.

Koordinačná skupina CMDh tiež využila príležitosť uviesť v opise liekov, pre ktoré sa odporúča zrušenie, nasledujúce objasnenie:

- zrušenie povolení na uvedenie na trh pre:
 - perorálne formy so silou vyššou ako 10 mg,
 - rektálne formy so silou 10 mg a 60 mg,
 - kombinované lieky obsahujúce domperidón/cinarizín.

Menšie zmeny, ktorých cieľom bolo zvýšenie zrozumiteľnosti, boli vykonané aj v informáciách o výrobku.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh po zvážení odporúčania výboru PRAC zo 6. marca 2014 podľa článku 107k ods. 1 a 2 smernice 2001/83/ES dospela k stanovisku v súvislosti so zmenou alebo prípadným zrušením povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce domperidón, pre ktoré sú príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa uvedené v prílohe III a podliehajú podmienkam uvedeným v prílohe IV.