

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za odvzem dovoljenj za promet z zdravilom ali spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom, kakor je ustrezno, ter podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila odbora PRAC

Znanstveni zaključki

Skupina CMDh je proučila spodnje priporočilo odbora PRAC v zvezi z zdravili, ki vsebujejo domperidon:

1 - Priporočilo odbora PRAC

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Sredi 80. let prejšnjega stoletja so odkrili možno povezavo med domperidonom ter podaljšanjem intervala QT in srčnimi neželenimi dogodki pri hitrem intravenskem dajanju velikih odmerkov domperidona za preprečevanje bruhanja med citotoksičnim zdravljenjem bolnikov z rakom. Posledično so intravensko obliko zdravila umaknili s trgov po vsem svetu.

Vse od takrat je delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) na evropski ravni razpravljala o srčno-žilnih dogodkih, ki vključujejo tveganje za podaljšanje intervala QT, aritmijo in nenadno srčno smrt, v povezavi z drugimi farmacevtskimi oblikami domperidona. Skupina PhVWP se je oktobra 2011 dogovorila o spremembah informacij o zdravilu in od imetnika dovoljenja za promet z originatorskim zdravilom zahtevala, da izvede farmakoepidemiološko študijo ter poglobljeno študijo intervala QTc. Kljub temu so še naprej poročali o novih primerih kardiotoksičnosti.

Zaradi vsega navedenega je Belgija 1. marca 2013 v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES obvestila Evropsko agencijo za zdravila o svoji odločitvi, da sproži napotitveni postopek v skladu s členom 31 in zaprosi odbor PRAC, da poda priporočilo v zvezi s tem, ali je razmerje med tveganji in koristmi za ta zdravila pri odobrenih indikacijah še vedno pozitivno in ali se lahko dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo domperidon, ohranijo ali pa jih je treba spremeniti, začasno preklicati ali umakniti.

Domperidon je antagonist perifernih dopaminskih receptorjev D₂ s prokinetičnimi in antiemetičnimi lastnostmi. Uporablja se za zdravljenje simptomov slabosti in bruhanja različnega izvora. Deluje tako, da zavira dopaminske receptorje v človeškem črevesju in v kemoreceptorski prožilni coni, ki leži zunaj krvno-možganske pregrade v zadnjem delu četrtga prekata (area postrema).

Domperidon se pogosto uporablja v Evropi od 70. let prejšnjega stoletja, ko so ga prvič odobrili po nacionalnih postopkih. Za mednarodni rojstni dan (International Birth Date) domperidona je bil na podlagi njegove prve odobritve v Belgiji določen marec 1978.

Odobrene indikacije domperidona, navedene v krovnem dokumentu farmacevtske družbe za originatorsko zdravilo, so naštet v nadaljevanju:

- dispeptični simptomi, ki so pogosto povezani z upočasnjem praznjenjem želodca, gastroezofagealnim refluksom in ezofagitisom:
 - o občutek polnosti v epigastrični regiji, hiter občutek sitosti, občutek distenzije trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha,
 - o napihnjenost, eruktacija, flatulenca,
 - o slabost in bruhanje,
 - o zgaga z regurgitacijo želodčne vsebine v usta ali brez nje;
- slabost in bruhanje funkcionalnega, organskega, infekcijskega ali prehranskega izvora;
- slabost in bruhanje, ki ju povzročijo:

- radioterapija ali zdravljenje z zdravili,
- dopaminski agonisti (kot sta na primer L-dopa in bromokriptin), ki se uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni.

Domperidon se trži v različnih farmacevtskih oblikah za peroralno ali rektalno uporabo in pod različnimi trgovskimi imeni. Farmacevtsko obliko zdravila za intravensko (i.v.) uporabo so leta 1985 umaknili s trga.

Domperidon je odobren tudi kot zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov s cinarizinom ter indicirano za preprečevanje in zdravljenje simptomov, povezanih z morsko boleznijo.

Zdravila, ki vsebujejo domperidon, se izdajajo bodisi brez recepta bodisi le na recept.

Potem ko je odbor PRAC proučil obstoječe podatke v podporo učinkovitosti domperidona, je zaključil, da je na splošno dovolj dokazov^{1,2,3}, ki podpirajo uporabo pri splošni indikaciji za lajšanje simptomov slabosti in bruhanja pri odraslih.

Podatki v podporo pediatrični uporabi za lajšanje simptomov slabosti in bruhanja so omejeni. Kljub temu ni pričakovati, da bi bil mehanizem delovanja pri otrocih drugačen kot pri odraslih, poleg tega pa v nekaterih državah članicah beležijo dolgoletne klinične izkušnje s tem zdravilom pri otrocih. Odbor PRAC je vseeno menil, da bi bilo primerno izvesti dodatne študije, da se dokumentira učinkovitost domperidona pri otrocih pri tej indikaciji in novem priporočenem odmerjanju.

Za vse indikacije, razen za „lajšanje simptomov slabosti in bruhanja“, je na voljo izredno malo dokazov o učinkovitosti domperidona, zato je odbor menil, da ugotovljena tveganja za bolezni srca odtehtajo možne koristi.

Razpoložljivi klinični in predklinični podatki dosledno kažejo, da je z uporabo domperidona povezano povečano tveganje za resne in lahko tudi smrtno nevarne neželene učinke na srce. Tveganje je večje pri bolnikih, ki so starejši od 60 let, ki uporabljajo velike odmerke in/ali ki sočasno uporabljajo zdravila, ki podaljšajo interval QT, ali zdravila, ki lahko zvišajo plazemsko koncentracijo domperidona. Zato je pomembno, da se tveganje zmanjša, tako da se omeji največji odmerek (na 10 mg največ trikrat na dan za odrasle in mladostnike, ki so stari 12 let ali več in tehtajo ≥ 35 kg), skrajša trajanje zdravljenja na najkrajši čas, ki je potreben za obvladanje simptomov, in kontraindicira druga zdravila, za katera je znano, da prav tako podaljšajo interval QT. Domperidon je treba kontraindicirati tudi pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter in tistih, ki sočasno uporabljajo močne zaviralce CYP3A4, saj bi ti verjetno zvišali plazemsko koncentracijo domperidona.

Zaradi novih največjih priporočenih odmerkov je odbor PRAC menil, da imajo nekatere farmacevtske oblike, kot so na primer tablete, ki vsebujejo 20 mg domperidona, in svečke, ki vsebujejo 60 mg domperidona, negativno razmerje med tveganji in koristmi in jih je zato treba ukiniti. Na podlagi ekstrapolacije obstoječih farmakokinetičnih podatkov je mogoče zaključiti, da je svečka jakosti 30 mg, ki se daje dvakrat na dan, enakovredna farmacevtski obliki za peroralno uporabo jakosti 10 mg, ki se daje trikrat na dan. Vendar pa je pomembno, da se to potrdi v ustrezni farmakokinetični študiji.

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. Neobjavljeno interno poročilo. 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.

Odbor PRAC je menil, da je razmerje med tveganji in koristmi negativno tudi za kombinacijo domperidona in cinarizina, ki vsebuje 15 mg domperidona (večji odmerek od novega priporočenega posameznega odmerka). Pri tem je izpostavil tudi, da podatki o učinkovitosti niso samo omejeni, ampak dejansko tudi ne potrjujejo, da bi bila kombinacija superiorna v primerjavi z zdravilom z eno sestavino. V teh okoliščinah bolniki ne bi smeli biti izpostavljeni dodatnemu tveganju, ki je povezano s kombiniranim zdravilom.

Domperidon v nekaterih državah članicah ni odobren za pediatrično uporabo pri podskupini bolnikov, mlajših od 12 let, in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 35 kg. V državah, v katerih je odobren, pa se trenutno priporočeni odmerki med zdravili razlikujejo in znašajo od 0,25–0,5 mg/kg 3- do 4-krat na dan. Zaradi razlogov, navedenih zgoraj, je ključnega pomena, da bolniki prejmejo najmanjši možni učinkoviti odmerek, pri čemer je odbor PRAC menil, da je primeren priporočeni odmerek 0,25 mg/kg največ trikrat na dan.

Odbor PRAC je prav tako izpostavil, da farmacevtske oblike za rektalno uporabo, ki vsebujejo 10 mg domperidona in so odobrene za pediatrično uporabo, ne omogočajo priporočenega prilagajanja odmerka glede na telesno maso, zaradi česar obstaja večja verjetnost, da bi bili pediatrični bolniki izpostavljeni odmerku, večjemu od novega priporočenega. Zato je zaključil, da je zaradi možnosti prevelikega odmerjanja razmerje med tveganji in koristmi za farmacevtske oblike za rektalno uporabo za pediatrične bolnike negativno. Če so na voljo, morajo pediatrični bolniki uporabljati druge farmacevtske oblike, ki omogočajo natančnejše odmerjanje (npr. peroralno raztopino), te pa morajo imeti priložen primeren odmerni pripomoček.

Znana je nenamenska uporaba domperidona za bolezni, kot sta GERB in gastropareza, ter za spodbujanje laktacije. Zaradi tveganja za bolezni srca je treba nenamensko uporabo spremljati.

Podlaga za odvzem / spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo domperidon;
- odbor PRAC je proučil vse predložene podatke, ki naj bi dokazovali varnost in učinkovitost domperidona;
- odbor PRAC je menil, da je domperidon povezan s povečanim tveganjem za resne neželene učinke na srce, ki vključujejo podaljšanje intervala QT in nenadno srčno smrt. Tveganje je večje pri bolnikih, ki so starejši od 60 let in uporabljajo velike odmerke in/ali sočasno uporabljajo zdravila, ki podaljšajo interval QT, ali zdravila, ki lahko zvišajo plazemsko koncentracijo domperidona;
- odbor PRAC je menil, da je tveganje za resne neželene učinke na srce mogoče zmanjšati z uporabo manjših odmerkov domperidona, omejitvijo trajanja zdravljenja in kontraindikacijo zdravljenja pri bolnikih, pri katerih je tveganje še posebno veliko (to so bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter, bolniki z znanimi obstoječimi podaljšanimi intervali prevajanja v srcu, zlasti intervalom QTc, bolniki z večjimi motnjami elektrolitov ali obstoječimi boleznimi srca, kot je kongestivno srčno popuščanje), ter pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki podaljšajo interval QT, ali močne zaviralce CYP3A4. Nekatere visokoodmerne farmacevtske oblike zato niso več priporočene;
- odbor PRAC je upošteval, da farmacevtske oblike za rektalno uporabo, ki so odobrene za pediatrično uporabo, ne omogočajo potrebnega priporočenega prilagajanja odmerka glede na telesno maso, zaradi česar obstaja večja verjetnost, da bi bili pediatrični bolniki izpostavljeni odmerku, večjemu od priporočenega;
- odbor PRAC je upošteval, da kombinacija domperidona in cinarizina vsebuje 15 mg domperidona, kar je več od novega priporočenega posameznega odmerka. Poleg tega so

podatki v podporo učinkovitosti kombinacije domperidona in cinarizina pri morski bolezni omejeni in ne potrjujejo superiornosti kombinacije v primerjavi z enokomponentnim zdravilom, kar pomeni, da ne upravičujejo izpostavitve bolnikov dodatnemu tveganju, povezanemu s kombiniranim zdravilom;

- odbor PRAC je menil, da obstoječi podatki (čeprav so omejeni) kažejo na učinkovitost pri indikaciji „lajšanje simptomov slabosti in bruhanja“;
- odbor PRAC je prav tako menil, da so obstoječi podatki o učinkovitosti domperidona pri vseh indikacijah, razen indikaciji „lajšanje simptomov slabosti in bruhanja“, zelo omejeni, zaradi česar tveganje za bolezni srca odtehta možne koristi;
- odbor PRAC je menil, da so podatki v podporo učinkovitosti domperidona pri pediatrični populaciji omejeni, in priporočil, naj se pridobijo dodatni podatki, ki bodo potrdili učinkovitost pri tej populaciji bolnikov;
- odbor PRAC je menil, da so farmakokinetični podatki v podporo farmacevtskim oblikam za rektalno uporabo omejeni, in zato priporočil, naj se pridobijo dodatni podatki, ki bodo omogočili primerjavo med farmacevtskimi oblikami za peroralno in rektalno uporabo;
- na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor PRAC zaključil, da je pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu in uvedejo drugi ukrepi za zmanjšanje tveganja, razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo domperidon:
 - o ugodno za lajšanje simptomov slabosti in bruhanja;
- na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor PRAC zaključil tudi, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo domperidon:
 - o ni ugodno za vse druge trenutno odobrene indikacije,
 - o ni ugodno za visokoodmerne farmacevtske oblike (več kot 10 mg),
 - o ni ugodno za visokoodmerne farmacevtske oblike za rektalno uporabo (60 mg) in farmacevtske oblike za rektalno uporabo, odobrene za pediatrično uporabo (10 mg),
 - o ni ugodno za kombinacijo domperidona in cinarizina.

Zato odbor PRAC skladno s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča:

- odvzem dovoljenj za promet z zdravilom za:
 - farmacevtske oblike za peroralno uporabo, ki vsebujejo več kot 10 mg domperidona,
 - farmacevtske oblike za rektalno uporabo, ki vsebujejo 10 mg in 60 mg domperidona,
 - kombinirana zdravila, ki vsebujejo domperidon in cinarizin;
- spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom za druga zdravila, ki vsebujejo domperidon in so navedena v Prilogi I, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III k priporočilu odbora PRAC. Tekočim pripravkom za peroralno uporabo mora biti priložen primeren odmerni pripomoček.

Odbor PRAC je posledično zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo domperidon, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo pogoji dovoljenj za promet z zdravili ter spremembe informacij o zdravilu in drugi priporočeni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

2 – Podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila odbora PRAC

Potem ko je skupina CMDh pregledala priporočilo odbora PRAC, se je strinjala s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo. Skupina CMDh je ob upoštevanju sklepa Komisije

v zvezi z napotitvijo po členu 30 za domperidon potrdila, da je razmerje med tveganji in koristmi za indikacijo „lajšanje simptomov slabosti in bruhanja“ (vključno pri pediatrični populaciji) še naprej pozitivno. Vendar pa je menila, da so potrebne spremembe predlaganih pogojev dovoljenj za promet z zdravili (Priloga IV). Skupina CMDh je proučila zahtevo enega od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v zvezi z roki za izpolnitev nekaterih pogojev, ki jih je predlagal odbor PRAC. Skupina CMDh se je strinjala, da:

- podaljša rok za predložitev končnega poročila o študiji za izpolnitev pogoja 1 (pridobitev podatkov o učinkovitosti pri pediatrični populaciji). Da pa bi zagotovili, da se bodo s študijo pridobili ustrezni podatki, morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom predložiti protokole v potrditev pristojnim nacionalnim organom. Poleg tega je treba zagotoviti, da bodo pristojni nacionalni organi obveščeni o napredku študije, zato morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom enkrat letno oddati poročilo o napredku pri pridobivanju oseb za sodelovanje v študiji. Skupina CMDh zelo priporoča, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom med seboj sodelujejo, da preprečijo nepotrebno podvajanje študij;
- podaljša rok za predložitev končnega poročila o študiji za izpolnitev pogoja 2 (farmakokinetična študija za pridobitev podatkov, ki bodo omogočili primerjavo med farmacevtskimi oblikami za rektalno in peroralno uporabo);
- skupina CMDh je menila, da je treba študijo o uporabi zdravil za izpolnitev pogoja 3 izvesti v več kot eni državi članici, da bi s študijo izpolnili cilj spremljanja nenamenske uporabe.

Poleg tega je skupina CMDh izkoristila priložnost, da v opis zdravil, za katera se priporoča odvzem dovoljenja za promet, vključi naslednja pojasnila:

- odvzem dovoljenj za promet z zdravilom za:
 - farmacevtske oblike za peroralno uporabo, katerih jakost presega 10 mg,
 - farmacevtske oblike za rektalno uporabo z jakostjo 10 mg in 60 mg,
 - kombinirana zdravila, ki vsebujejo domperidon in cinarizin.

Manjše spremembe so zaradi jasnosti vključili tudi v informacije o zdravilu.

Stališče skupine CMDh

Skupina CMDh je na podlagi proučitve priporočila odbora PRAC z dne 6. marca 2014 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES sprejela stališče glede spremembe oziroma odvzema dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo domperidon, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III, in pod pogoji, določenimi v Prilogi IV.