

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till återkallande eller ändring av villkoren för godkännandena för försäljning i förekommande fall och detaljerad förklaring av skillnaderna från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Vetenskapliga slutsatser

CMD(h) beaktade nedanstående rekommendation från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel avseende läkemedel innehållande domperidon:

1 - PRAC:s rekommendation

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av PRAC

Ett möjligt samband mellan domperidon och QT-förlängning och hjärtrelaterade oönskade händelser identifierades i mitten av 1980-talet när höga och snabbt administrerade intravenösa doser användes som antiemetikum vid cytotoxisk behandling av cancerpatienter. Till följd av detta återkallades den intravenösa beredningen i hela världen.

På senare tid har kardiovaskulära biverkningar såsom risk för QT-förlängning, arytmi och plötslig hjärtdöd i samband med andra läkemedelsformer av domperidon diskuterats på EU-nivå av arbetsgruppen för biverkningsbevakning (PhVWP). I oktober 2011 enades PhVWP om ändringar i produktinformationen, och innehavaren av godkännandet för försäljning av originalläkemedlet uppmanades att utföra en farmakoepidemiologisk studie och en grundlig QTc-studie. Trots detta fortsatte nya fall av kardiotoxicitet att rapporteras.

Till följd av detta informerade Belgien Europeiska läkemedelsmyndigheten den 1 mars 2013, i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, om sitt beslut att utlösa ett skiljedomsförfarande enligt artikel 31 för att begära en rekommendation från PRAC om huruvida nytta-riskförhållandet för dessa läkemedel fortfarande är positivt vid de godkända indikationerna, och huruvida godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande domperidon bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Domperidon är en perifer dopamin D₂-receptorantagonist med gastrokinetiska och antiemetiska egenskaper. Det används vid behandling av symtom på illamående och kräkningar av olika ursprung. Det utövar sin verkan via hämning av dopaminreceptorer i människans tarm, och i kemoreceptorernas frisättningszon, som ligger utanför blod-hjärnbarriären i area postrema.

Domperidon är ett allmänt använt läkemedel i Europa sedan 1970-talet då det först godkändes genom nationella förfaranden. IBD (International Birth Date) för domperidon har fastställts till mars 1978, baserat på det första godkännandet av domperidon i Belgien.

Följande godkända indikationer för domperidon finns listade i CCDS (Core company data sheet) för originalläkemedlet:

- Det dyspeptiska symtomkomplex som ofta förknippas med försenad gastrisk tömning, gastroesofageal reflux och esofagit:
 - o epigastrisk fyllnadskänsla, tidig mättnad, känsla av uppspänd buk, övre buksmärta
 - o uppsvälldhet, eruktation, flatulens
 - o illamående och kräkningar
 - o halsbränna med eller utan regurgitationer av maginnehållet i munnen
- Illamående och kräkningar av funktionellt, organiskt, infektiöst eller kostrelaterat ursprung
- Illamående och kräkningar framkallat av:
 - strålbehandling eller läkemedelsbehandling

- dopaminagonister (exempelvis L-dopa och bromkriptin) som används i behandlingen av Parkinsons sjukdom

Domperidon saluförs i flera beredningar, för oral eller rektal administrering under olika produktnamn. En beredning för intravenös (iv) administrering avbröts 1985.

Domperidon är även godkänt som en fast doskombinationsprodukt med cinnarizin och är indicerat för förebyggande och behandling av symtom förknippade med åksjuka.

Domperidon-innehållande läkemedel finns som receptfria eller receptbelagda läkemedel.

PRAC övervägde de befintliga uppgifterna till stöd för effekten av domperidon och fann att det totalt sett finns tillräckliga belägg^{1,2,3} till stöd för användningen vid en allmän indikation för lindring av symtom på illamående och kräkningar hos vuxna.

Uppgifterna till stöd för den pediatrika användningen för lindring av symtom på illamående och kräkningar är begränsade. Det förväntas dock inte att verkningsmekanismen kommer att skilja sig åt mellan vuxna och barn, och i vissa medlemsstater finns det långvarig klinisk erfarenhet av detta läkemedel hos barn. Emellertid fann PRAC det lämpligt att ytterligare studier utförs för att dokumentera effekten av domperidon hos barn vid denna indikation och vid den nyligen rekommenderade doseringen.

Det finns extremt få belägg för effekten av domperidon för alla andra indikationer än "lindring av symtom på illamående och kräkningar", och därför anses den potentiella nyttan vara mindre än den fastställda kardiella risken.

De tillgängliga kliniska och icke-kliniska uppgifterna visar genomgående att risken för allvarliga och potentiellt livshotande hjärtbiverkningar är förhöjd i samband med användningen av domperidon. Riskerna är förhöjda hos patienter över 60 års ålder som använder höga doser och/eller använder samtidiga QT-förlängande läkemedel eller produkter som kan höja plasmanivåerna av domperidon. Det är därför viktigt att minimera risken genom att inskränka den maximala dosen (10 mg upp till 3 gånger om dagen för vuxna och ungdomar från 12 års ålder och som väger ≥ 35 kg), begränsa behandlingens längd till den kortast nödvändiga för att kontrollera symtomen och kontraindicera andra läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet. Det bör även vara kontraindicerat för patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion och för samtidig administrering med potenta CYP3A4-hämmare, på grund av den förväntade höjningen av plasmanivåerna av domperidon.

Till följd av de nya maximala rekommenderade doserna ansåg PRAC att vissa beredningar såsom tabletter vid en dos på 20 mg och suppositorierna vid en dos på 60 mg har ett negativt nytta-riskförhållande och därför bör återkallas. Extrapoleringen av befintliga farmakokinetiska data gör det möjligt att dra slutsatsen att suppositorier med en dos på 30 mg administrerat två gånger per dag bör motsvara den orala beredningen på 10 mg administrerat tre gånger per dag. Det är dock viktigt att detta bekräftas i en lämplig farmakokinetisk studie.

PRAC ansåg även att kombinationen domperidon/cinnarizin, som innehåller 15 mg domperidon (högre än den nyligen rekommenderade enskilda dosen), har ett negativt nytta-riskförhållande. I detta hänseende noterade PRAC vidare att effektuppgifterna inte bara är begränsade utan faktiskt inte visar på kombinationens överlägsenhet över singelkomponentprodukten. Under dessa förhållanden bör inte patienter exponeras för den ytterligare risk som är förknippad med en kombinationsprodukt.

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.

Domperidon är inte godkänt i alla medlemsstater för pediatrik användning i subpopulationen under 12 års ålder och ungdomar som väger <35 kg. Närhelst den godkänts noteras det att den för närvarande rekommenderade doseringen varierar mellan produkterna, från 0,25-0,5 mg/kg 3 till 4 gånger per dag. Av ovanstående skäl är det avgörande att patienterna får lägsta möjliga effektiva dos och PRAC ansåg att en rekommendation på 0,25 mg/kg upp till 3 gånger per dag var lämplig.

PRAC noterade även att de rektala beredningarna vid en dos på 10 mg som godkänts för pediatrik användning inte medger den rekommenderade dosjusteringen efter kroppsvikt, och därför troligen leder till att pediatrika patienter exponeras för en dos som är högre än den som nyligen rekommenderats. PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för rektala beredningar för pediatrika patienter är negativt på grund av potentialen för överdosering. Pediatrika patienter bör använda andra beredningar som möjliggör en exaktare dosering (t.ex. oral lösning) närhelst sådana finns att tillgå, och dessa bör tillhandahållas med en lämplig mätanordning.

Off-label-förskrivning av domperidon är känt vid tillstånd såsom GERD, gastropares och stimulering av amningen. Med tanke på den kardiella risken bör off-label-förskrivning övervakas.

Skäl till återkallande / ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Skälen är följande:

- PRAC övervägde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för domperidon-innehållande läkemedel.
- PRAC beaktade samtliga data som lämnats in till stöd för domperidons säkerhet och effekt.
- PRAC fann att domperidon är förknippat med en förhöjd risk för allvarliga hjärtbiverkningar, inräknat QT-förlängning och plötslig hjärtdöd. Riskerna är förhöjda hos patienter över 60 års ålder, som använder höga doser och/eller använder samtidiga QT-förlängande läkemedel eller produkter som kan höja plasmanivåerna av domperidon.
- PRAC fann att risken för allvarliga hjärtbiverkningar kan minimeras genom att använda lägre doser av domperidon, begränsa behandlingens längd och kontraindicera behandlingen för patienter som löper särskilt hög risk (patienter med måttlig eller allvarligt nedsatt leverfunktion, patienter med känd befintlig förlängning av hjärtats retledningsintervaller, särskilt QTc, patienter med avsevärda elektrolytstörningar eller underliggande hjärtsjukdomar såsom kronisk hjärtsvikt) och patienter som för tillfället tar QT-förlängande läkemedel eller potenta CYP3A4-hämmare. Därför kan vissa av högdosberedningarna inte längre rekommenderas.
- PRAC noterade att de rektala beredningar som godkänts för pediatrik användning inte medger den nödvändiga rekommenderade dosjusteringen efter kroppsvikt, och därför troligen leder till att pediatrika patienter exponeras för en dos som är högre än den som rekommenderats.
- PRAC noterade att domperidon, i kombinationen domperidon/cinnarizin, har en dos på 15 mg vilket är högre än den nyligen rekommenderade enskilda dosen. Uppgifterna till stöd för effekten av kombinationen domperidon/cinnarizin för åksjuka är dessutom begränsade, samtidigt som de inte visar på kombinationens överlägsenhet över singelkomponentprodukten och därför inte motiverar att patienter exponeras för den ytterligare risk som är förknippad med en kombinationsprodukt.
- PRAC ansåg att de befintliga uppgifterna, även om de är begränsade, är indikativa för effekt vid indikationen "lindring av symtom på illamående och kräkningar".
- PRAC ansåg även att de befintliga uppgifterna avseende effekten av domperidon vid andra indikationer än "lindring av symtom på illamående och kräkningar" är mycket begränsade, och därför är den potentiella nyttan mindre än den kardiella risken.

- PRAC ansåg att uppgifterna till stöd för effekten av domperidon i den pediatrika populationen är begränsade och rekommenderade generering av ytterligare data för att bekräfta effekten i denna patientpopulation.
- PRAC ansåg att de farmakokinetiska uppgifterna till stöd för de rektala beredningarna är begränsade och rekommenderade därför generering av ytterligare data för att möjliggöra en jämförelse mellan de orala och rektala beredningarna.
- Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna fann PRAC, förutsatt att ändringarna införs i produktinformationen och att andra åtgärder för riskminimering genomförs, att nytta-riskförhållandet för domperidon-innehållande produkter är som följer:
 - o Gynnsamt vid lindringen av symtomen på illamående och kräkningar.
- Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna drog PRAC dessutom följande slutsatser om nytta-riskförhållandet för domperidon-innehållande läkemedel:
 - o Inte gynnsamt vid alla andra för närvarande godkända indikationer.
 - o Inte gynnsamt för orala högdosberedningar (över 10 mg).
 - o Inte gynnsamt för rektala högdosberedningar (60 mg) eller rektala beredningar som godkänts för pediatrik användning (10 mg).
 - o Inte gynnsamt för kombinationen domperidon/cinnarizin.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför PRAC följande:

- Återkallande av godkännandena för försäljning för:
 - orala beredningar med en dos över 10 mg
 - rektala beredningar vid en dos på 10 mg och 60 mg
 - kombinationsprodukter innehållande domperidon/cinnarizin
- Ändring av villkoren för godkännande för försäljning för de återstående domperidon-innehållande läkemedlen i bilaga I, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i PRAC:s rekommendation. Orala vätskeberedningar ska tillhandahållas med en lämplig mätanordning.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för domperidon-innehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt med reservation för villkoren för godkännandena för försäljning, och med beaktande av ändringarna i produktinformationen och andra rekommenderade åtgärder för riskminimering.

2 – Detaljerad förklaring av skillnaderna från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen till rekommendation. CMD(h) har beaktat kommissionens beslut avseende förfarandet enligt artikel 30 om Domperidon och bekräftade att nytta-riskkvoten för indikationen "lindring av symptom på illamående och kräkningar" (inräknat i den pediatrika populationen) förblir positiv. Emellertid fann CMD(h) att ändringar måste genomföras av de föreslagna villkoren för godkännandena för försäljning (bilaga IV). CMD(h) övervägde begäran från en innehavare av godkännande för försäljning vad gäller tidsgränserna för att uppfylla vissa av de villkor som PRAC föreslagit. CMD(h) enades om följande:

- Tidsramen för inlämning av den slutgiltiga studierapporten om villkor 1 (generering av pediatrika effektdata) bör förlängas. Men för att studien ska ge relevanta data uppmanas innehavarna av godkännande för försäljning att lämna in protokollen för godkännande till de

nationella behöriga myndigheterna. För att säkerställa att de nationella behöriga myndigheterna informeras om hur studien fortskrider måste innehavarna av godkännande för försäljning dessutom lämna in årliga uppdateringar om hur rekryteringen till studien fortskrider. CMD(h) rekommenderar starkt att innehavarna av godkännande för försäljning samarbetar för att undvika onödig upprepning av studier.

- Tidsramen för inlämning av den slutgiltiga studierapporten om villkor 2 (farmakokinetisk studie för att generera data som möjliggör en jämförelse mellan de rektala och orala beredningarna) bör förlängas.
- CMD(h) ansåg att studien av läkemedelsanvändning i villkor 3 behöver utföras i mer än en medlemsstat för att uppnå sin målsättning att övervaka off-label-förskrivning.

Dessutom tog CMD(h) tillfället i akt att införa följande förtydligande av beskrivningen av de produkter för vilka återkallande rekommenderas:

- Återkallande av godkännandena för försäljning för:
 - orala beredningar vid en styrka över 10 mg
 - rektala beredningar vid styrkor på 10 mg och 60 mg
 - kombinationsprodukter innehållande domperidon/cinnarizin

Mindre ändringar infördes också i produktinformationen för tydlighetens skull.

CMD(h):s ståndpunkt

Efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation av den 6 mars 2014 i enlighet med artikel 107k.1 och 2 i direktiv 2001/83/EG kom CMD(h) fram till en ståndpunkt för ändring eller, i förekommande fall, återkallande av godkännandena för försäljning av domperidon-innehållande läkemedel, för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln anges i bilaga III och med förbehåll för de villkor som anges i bilaga IV.