



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 септември 2014 г.
EMA/465179/2014

Ограничения в употребата на лекарства, съдържащи домперидон

На 23 април 2014 г. Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh) одобри с мнозинство нови препоръки за ограничаване на употребата на лекарствени продукти, съдържащи домперидон. CMDh, представителен регулаторен орган по лекарствените продукти на държавите членки на ЕС, приема, че тези лекарства трябва да се използват само за облекчаване на симптоми на гадене и повръщане, че дозите и продължителността на лечение трябва да бъдат ограничени, както и че те трябва да бъдат внимателно коригирани в зависимост от теглото на пациента, когато лекарствата се прилагат при деца. Първоначално препоръката е направена от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) на неговата среща от 3-6 март, след внимателна оценка на наличните доказателства относно ползите и рисковете при тези лекарства.

Лекарствата, съдържащи домперидон, са разрешени на национално ниво в отделните държави членки на ЕС за лечение на гадене и повръщане, дължащи се на различни причини, а също така и за овладяване на симптоми като подуване, дискомфорт и стомашни киселини.

Прегледът на домперидон е извършен по молба на белгийския орган по лекарствата поради съображения относно ефектите на лекарството върху сърцето. Инжекционната форма на домперидон е изтеглена от употреба през 1985 г. поради такива нежелани реакции. На по-ранен етап ЕМА оценява сериозни ефекти върху сърцето при прием на домперидон, включително удължаване на QT интервала (промяна на електрическата активност на сърцето) и аритмии (нестабилни сърдечни пулсации) и информацията за продукта е актуализирана със съответните предупреждения. Въпреки това продължават да бъдат съобщавани случаи на проблеми със сърцето при пациенти, използващи лекарството, и поради това PRAC е помолен да оцени дали ползите все още надвишават рисковете за тези лекарства при одобрените приложения и форми и дали разрешенията за употреба трябва да бъдат продължени или променени в ЕС.

CMDh потвърждава с мнозинство препоръката на PRAC, че лекарствата, съдържащи домперидон, трябва да останат налични и могат да продължат да бъдат използвани в ЕС за овладяването на симптоми на гадене и повръщане, но че препоръчителната доза трябва да бъде намалена на 10 mg до три пъти дневно през устата за възрастни и юноши с тегло равно на или над 35 kg. При



тези пациенти лекарството може също да бъде прилагано като супозитории в доза 30 mg два пъти дневно. Продуктите, разрешени за употреба при деца и юноши с тегло по-малко от 35 kg, трябва да бъдат прилагани през устата в доза 0,25 mg на килограм телесно тегло до три пъти дневно. С течните форми ще бъдат включени изделия за измерване, за да се позволи точно определяне на дозата в зависимост от телесното тегло. Обичайно лекарството не трябва да се използва за период по-дълъг от една седмица.

Домперидон вече няма да бъде разрешен за употреба за лечение на други състояния като подуване и стомашни киселини. Той не трябва да бъде прилаган при пациенти с умерени или тежки увреждания на чернодробните функции или при пациенти, при които съществуват аномалии на електрическата активност на сърцето или сърдечния ритъм, или които са в повишен риск от такива ефекти. Освен това той не трябва да бъде използван с други лекарства, които имат сходни ефекти върху сърцето, или редуцират разграждането на домперидон в тялото (като по този начин повишават риска от нежелани реакции). Информацията за продукта е съответно изменена. Продуктите, осигуряващи доза 20 mg през устата, и супозиториите от 10 и 60 mg вече не се препоръчват за употреба и трябва да бъдат изтеглени, както и комбинираните продукти с цинаризин (антихистамин), където са налични.

Въпреки че обхватът на прегледа не покрива употребата извън разрешените показания (употреба не по предназначение), принципите зад тези препоръки трябва да бъдат взети предвид, когато се използва домперидон.

Тъй като становището на CMDh е прието с мнозинство, то е изпратено до Европейската комисия, която го одобрява и издава окончателно правнообвързващо решение, валидно в ЕС.

Информация за пациентите

- Домперидон е лекарство, което се използва за различни стомашни и храносмилателни проблеми. Съществуват опасения, че то може да повиши риска от нежелани реакции върху сърцето, включително опасно неравномерни сърдечни пулсации при някои пациенти.
- Тъй като един преглед показва, че рисковете от домперидон са най-високи при високи дози или когато се използва през продължителен период, лекарството трябва да бъде разрешено за употреба само в ниски дози за лечение на симптоми на гадене (позиви за повръщане) и повръщане. Като цяло лечението трябва да бъде прилагано в продължение на до една седмица.
- Препоръчителната доза при възрастни е 10 mg през устата до три пъти дневно или 30 mg под формата на супозитория два пъти дневно. Където са налични подходящи продукти за деца, дозите трябва да бъдат изчислени в зависимост от телесното тегло и да се прилагат с изделие, което позволява точно измерване. Някои продукти ще бъдат изтеглени от пазара, тъй като тяхната концентрация не отговаря на новите дози.
- Няма надеждни доказателства в подкрепа на употребата на домперидон за други състояния като подуване и стомашни киселини и поради това той вече не е разрешен за лечение на тези състояния.
- Пациентите с определени съществуващи сърдечни проблеми и пациентите, които приемат определени други лекарства, усилващи ефектите на домперидон или редуциращи неговото разграждане в тялото, не трябва да приемат домперидон.
- Пациентите и болногледачите, които имат някакви опасения, трябва да говорят със здравен специалист. Лицата, които приемат домперидон продължително време или в по-високи дози, или за състояния, различни от гадене и повръщане, трябва да се консултират със своя лекар

при следващото насрочено посещение или да говорят със своя фармацевт, за да обсъдят лечението.

Информация за здравните специалисти

- Преглед на доказателствата потвърждава малък повишен риск от нежелани лекарствени реакции на сърцето, свързани с употребата на домперидон, включително удължаване на QTc, *torsade de pointes*, сериозна вентрикуларна аритмия и внезапна сърдечна смърт. По-висок риск е наблюдаван при пациенти на възраст над 60 години, възрастни, приемащи дневни перорални дози по-високи от 30 mg, и при лица, едновременно приемащи лекарства за удължаване на QT или CYP3A4 инхибитори.
- Съотношението полза/риск на домперидон остава положително за облекчаване на симптоми на гадене и повръщане. Наличните доказателства за ефикасност не са достатъчни, за да подкрепят неговото приложение при други показания.
- Домперидон трябва да бъде използван в най-ниската ефективна доза за най-кратката възможна продължителност. Максималната продължителност на лечение обикновено не трябва да надвишава една седмица.
- Новата препоръчителна доза при възрастни (и юноши ≥ 35 kg, където лекарството е разрешено за употреба) е 10 mg перорално до три пъти дневно (максимална доза 30 mg дневно). На възрастни могат също да бъдат прилагани 30 mg два пъти дневно ректално, под формата на супозитории.
- Когато са налични подходящи домперидонове продукти за деца, препоръчителната доза е 0,25 mg/kg телесно тегло до три пъти дневно през устата. За точно измерване на дозите за педиатрични пациенти пероралните суспензии трябва да бъдат прилагани с използване на адаптирана градуирана перорална спринцовка.
- Домперидоновите продукти са противопоказани при пациенти с тежки чернодробни увреждания, състояния, при които сърдечната проводимост е или може да бъде увредена, или където има подлежаща сърдечна болест като застойна сърдечна недостатъчност, както и при едновременно приложение с QT-удължаващи лекарства или мощни CYP3A4 инхибитори.
- Формулите, които не отговарят на новите препоръки за дозите, ще бъдат изтеглени от пазара, както и комбинациите на домперидон с цинаризин. Информацията за продукта относно продуктите, съдържащи домперидон, е актуализирана и е изпратено писмо до здравните специалисти, обясняващо новите препоръки.

Тези препоръки се основават на внимателно обмисляне на данните от различни източници относно безопасността и ефикасността на домперидон. Те включват неклинични и клинични данни, както публикувани, така и непубликувани, включително задълбочено QT проучване, общ преглед на съобщенията за случаи на сърдечни нарушения и съдови изследвания въз основа на базите данни относно безопасността за домперидонове продукти, фармакоепидемиологични проучвания и публикувани и непубликувани проучвания на ефикасността.

- Като цяло има достатъчно доказателства в подкрепа на употребата на перорален домперидон 10 mg до три пъти дневно при общото показание лечение на гадене и повръщане при възрастни. Има ограничени данни в подкрепа на педиатричната употреба при това показание и въпреки че не се очаква механизмът на действие да е различен при възрастни и деца, са поискани проучвания за осигуряване на допълнителни данни в подкрепа на ефикасността при педиатричната популация.

- Данните в подкрепа на другите показания са изключително ограничени. По-конкретно има малко доказателства в подкрепа на дългосрочната ефикасност на домперидон при диспепсия и гастроезофагеално рефлуксно нарушение. Поради това не се счита, че ползите при тези показания надвишават риска.
- Въпреки че резултатите от задълбоченото QT проучване с домперидон показват, че той не удължава значително QTc интервала, когато се прилага на здрави доброволци в дози 10 mg и 20 mg четири пъти дневно, в проучването има ограничения, ограничаващи заключенията, които могат да бъдат направени.
- Преглед на базата данни относно безопасността на оригиналния продукт, засягащ 342 сериозни съобщения за сърдечни събития или съдови изследвания, подчертава високата честота на свързани сърдечносъдови рискови фактори, сърдечносъдова анамнеза и съпровождащи медикаменти, свързани със сърдечни аритмии при засегнатите пациенти. От 57-те съобщени сърдечносъдови смъртни случаи при 27 има други рискови фактори, като 13 имат или неправдоподобна връзка с домперидон, или алтернативна етиология. Като цяло прегледите на безопасността указват, че около 40% от тези съобщения са при пациенти на възраст над 60 години.
- Значителен брой случаи е съобщен при прием на съпровождащ или едновременно подозиран медикамент, за който е известно, че удължава QT интервала, CYP3A4 инхибитори или калий-губещи диуретици. Това отговаря на данните, получени от проучвания на лекарствените взаимодействия и от спонтанни съобщения. По тази причина за разрешаване на въпроса в информацията за продукта са включени подходящи мерки за минимизиране на риска.
- Епидемиологичните проучвания предполагат в най-голяма степен, че експозицията на домперидон се свързва с повишен риск от внезапна сърдечна смърт или вентрикуларна аритмия. Някои от тези проучвания също така подкрепят по-висок риск при пациенти на възраст над 60 години или при пациенти, приемали високи дози (над 30 mg/ден).

Повече за лекарството

Лекарствата, съдържащи домперидон, са разрешени за употреба от 70-те години на XX в. в повечето държави членки на ЕС чрез национални процедури и са широкодостъпни като лекарства, отпускани по или без лекарско предписание. Те се предлагат като таблетки, перорална суспензия и супозитории под различни търговски имена (като Motilium). В някои държави членки на ЕС е наличен комбиниран продукт с цинаризин (антихистамин) за лечение на морска болест.

Домперидон действа като блокира рецепторите за невротрансмитера допамин, откриващ се в червата и в частта на мозъка, свързана с повръщането. Това помага да се предотвратят гаденето (повиви за повръщане) и повръщането.

Повече за процедурата

Прегледът на домперидон започва на 1 март 2013 г. по молба на белгийския орган по лекарствата, Федералната агенция по лекарства и здравни продукти (FAGG-AFMPS), съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО.

Първоначално прегледът на тези данни е извършен от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC). Препоръките на PRAC са изпратени до Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh), която приема окончателното становище. CMDh, представителен орган на държавите членки на ЕС, е отговорен за осигуряване на хармонизирани стандарти за безопасност за лекарствата, разрешени чрез национални процедури в ЕС.

Тъй като становището на CMDh е прието с мнозинство, то е изпратено до Европейската комисия, която го одобрява и издава окончателно правнообвързващо решение, валидно в ЕС, на 1 септември 2014 г.

Свържете се с нашия пресцентър

Monika Benstetter или Martin Harvey

Тел. +44 (0)20 7418 8427

Ел. поща: press@ema.europa.eu