



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1. září 2014
EMA/465179/2014

Omezení používání léčivých přípravků obsahujících domperidon

Dne 23. dubna 2014 schválila koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy — humánní léčivé přípravky (CMDh) doporučení omezit použití léčivých přípravků obsahujících domperidon. Skupina CMDh, regulační orgán pro léčivé přípravky zastupující členské státy EU, se shodla na tom, že by tyto léčivé přípravky měly být používány pouze ke zmírnění symptomů nauzey a zvracení, že dávky a délka podávání by měly být omezeny, přičemž tam, kde jsou dostupné i pro použití u dětí, by měly být dávky a délka podávání pečlivě přizpůsobeny hmotnosti pacienta. Doporučení původně připravil Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) agentury EMA na svém zasedání ve dnech 3. až 6. března po důkladném posouzení dostupných důkazů o přínosech a rizicích těchto léčivých přípravků.

Léčivé přípravky obsahující domperidon byly registrovány na národní úrovni v jednotlivých členských státech EU k léčbě nauzey a zvracení z různých příčin, ale také k úlevě od symptomů, jako je nadýmání, nevolnost a pálení žáhy.

Přezkoumání domperidonu bylo provedeno na základě žádosti belgické agentury pro léčivé přípravky kvůli obavám z účinků tohoto léčiva na srdce. V roce 1985 byla z důvodu těchto nežádoucích účinků stažena injekční forma domperidonu. Závažné účinky domperidonu na srdce včetně prodloužení intervalu QT (narušení elektrické aktivity srdce) a arytmie (poruchy srdečního rytmu) hodnotila agentura EMA již dříve, což vedlo k doplnění informací o přípravku o příslušná upozornění. Výskyt srdečních potíží u pacientů užívajících dané léčivo však dále pokračoval, a proto byl výbor PRAC následně požádán o přehodnocení, zda přínosy těchto léčivých přípravků ve schválených indikacích stále převyšují rizika a zda by jejich registrace v rámci EU měla být zachována nebo pozměněna.

Skupina CMDh většinou potvrdila doporučení výboru PRAC, aby léčivé přípravky obsahující domperidon zůstaly dostupné a mohly být i nadále v EU používány k úlevě od symptomů nauzey a zvracení, ale aby byla doporučená dávka snížena na 10 mg maximálně třikrát denně perorálně u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 35 kg. Tito pacienti mohou dostávat léčivý přípravek také ve formě čípků v dávce 30 mg dvakrát denně. Přípravky schválené u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností do 35 kg je nutno podávat perorálně v dávce 0,25 mg na kg tělesné hmotnosti maximálně třikrát denně. K tekutým formám budou přiloženy odměrky, které umožní přesné dávkování podle tělesné hmotnosti. Léčivý přípravek by neměl být běžně užíván déle než jeden týden.



Domperidon nebude nadále registrován k léčbě jiných potíží, například k léčbě nadýmání nebo pálení žáhy. Nesmí být podáván pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater, pacientům se stávajícími poruchami elektrické aktivity srdce nebo srdečního rytmu ani pacientům se zvýšeným rizikem takových účinků. Dále by neměl být používán v kombinaci s jinými léčivými přípravky, které mají podobné účinky na srdeční činnost nebo snižují odbourávání domperidonu v organismu (čímž zvyšují riziko vzniku nežádoucích účinků). V informacích o přípravku byly provedeny příslušné úpravy. Přípravky k perorálnímu použití v dávce 20 mg a čípky v dávce 10 nebo 60 mg se již nedoporučuje podávat a měly by být staženy, stejně jako kombinované přípravky obsahující cinnarizin (antihistaminikum), kdekoli jsou k dispozici.

Ačkoli rozsah přezkoumání nezahrnoval použití mimo schválené indikace (použití off-label), je nutno při každém použití domperidonu zvážit zásady stanovené na základě těchto doporučení.

Vzhledem k tomu, že stanovisko skupiny CMDh bylo přijato většinou hlasů, bylo zasláno Evropské komisi, která jej schválila a vydala konečné právně závazné rozhodnutí platné v celé EU.

Informace pro pacienty

- Domperidon je léčivý přípravek, který byl používán u různých žaludečních a zažívacích potíží. Byly vyjádřeny obavy, že může zvyšovat riziko nežádoucích účinků na srdce včetně nebezpečného nepravidelného srdečního rytmu u některých pacientů.
- Protože přezkoumání prokázalo, že rizika domperidonu jsou největší u vysokých dávek nebo při dlouhodobém podávání, měl by být léčivý přípravek registrován k použití pouze v nižších dávkách k léčbě symptomů nauzey (pocitu na zvracení) a zvracení. Léčba by obecně měla trvat maximálně jeden týden.
- Doporučená dávka činí u dospělých 10 mg maximálně třikrát denně při perorálním podání nebo 30 mg dvakrát denně při podání ve formě čípku. V případech, kdy jsou dostupné vhodné přípravky pro děti, je třeba dávky vypočítat podle tělesné hmotnosti a podávat je odměrkou umožňující jejich přesné odměření. Některé přípravky budou z trhu staženy, protože jejich síla neodpovídá novým dávkám.
- Neexistují spolehlivé důkazy, které by podporovaly podávání domperidonu u jiných potíží, například nadýmání a pálení žáhy, a proto není nadále k léčbě těchto potíží registrován.
- Domperidon by neměli užívat pacienti s určitými stávajícími srdečními potížemi nebo pacienti, kteří užívají určité další léčivé přípravky zvyšující účinky domperidonu nebo snižující jeho odbourávání v organismu.
- Pacienti nebo pečovatelé by měli jakékoli případné obavy oznámit zdravotnickému pracovníkovi. Pacienti, kteří užívají domperidon dlouhodobě nebo ve vysokých dávkách nebo u jiných stavů, než je nevolnost a zvracení, by se měli na příští plánované kontrole poradit se svým lékařem nebo lékárníkem o své další léčbě.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Přezkoumání důkazů potvrdilo mírné zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků na srdce souvisejících s užíváním domperidonu, které zahrnují prodloužení intervalu QT, torsade de pointes, závažnou komorovou arytmií a náhlou srdeční smrt. Zvýšené riziko bylo zjištěno u pacientů starších 60 let, u dospělých, jejichž celková denní perorální dávka byla vyšší než 30 mg, nebo u pacientů se souběžnou léčbou zahrnující přípravky, které prodlužují interval QT, nebo inhibitory CYP3A4.

- Poměr přínosů a rizik domperidonu je i nadále příznivý, jestliže je používán k úlevě od symptomů nauzey a zvracení. Dostupné důkazy o účinnosti, které by podporovaly jeho podávání v jiných indikacích, nejsou dostatečné.
- Domperidon má být podáván v nejnižší účinné dávce co nejkratší možnou dobu. Maximální délka léčby by obvykle neměla překročit jeden týden.
- Nová doporučená dávka u dospělých (a dospívajících ≥ 35 kg, kde je schváleno) činí 10 mg maximálně třikrát denně při perorálním podání (maximální dávka 30 mg denně). Dospělí mohou využít také formu čípků v dávce 30 mg dvakrát denně per rectum.
- Pokud jsou k dispozici vhodné přípravky s domperidonem i pro děti, je doporučená dávka 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti maximálně třikrát denně při perorálním podání. Aby byly pediatrickým pacientům dávky přesně odměřeny, je třeba perorální suspenze podávat upravenou stříkačkou pro perorální podání opatřenou stupnicí.
- Přípravky s domperidonem jsou kontraindikovány u pacientů se závažným poškozením jater, se stavy, u nichž je nebo může být narušeno vedení srdečních vzruchů, nebo se stávajícím onemocněním srdce, např. městnavým srdečním selháním, a rovněž při současném podávání léčivých přípravků prodlužujících interval QT nebo silných inhibitorů CYP3A4.
- Lékové formy, které neodpovídají nově doporučenému dávkování, budou staženy z trhu stejně jako kombinace domperidonu s cinnarizinem. Byly aktualizovány informace o přípravku u přípravků obsahujících domperidon a zdravotnickým pracovníkům byl zaslán dopis s objasněním nových doporučení.

Tato doporučení vycházejí z důkladného posouzení údajů o bezpečnosti a účinnosti domperidonu z různých zdrojů. Zahrnují neklinické i klinické údaje, zveřejněné i nezveřejněné, včetně hloubkové studie intervalu QT, kumulativního přehledu kazuistik srdečních poruch a cévních vyšetření z bezpečnostních databází přípravků s domperidonem a farmakoepidemiologických studií, a zveřejněných i nezveřejněných studií účinnosti.

- Z celkového pohledu existuje dostatek důkazů podporujících podávání domperidonu 10 mg maximálně třikrát denně perorálně v obecné indikaci léčby nauzey a zvracení u dospělých. Pediatrické použití podporují v této indikaci jen omezené údaje, a přestože se nepředpokládá odlišný mechanismus účinku u dospělých a dětí, byly vyžádány další studie, které by zajistily další údaje na podporu účinnosti u pediatrické populace.
- Údaje na podporu podávání u jiných indikací byly velmi omezené. Zejména nebyl shromážděn dostatek důkazů na podporu dlouhodobé účinnosti domperidonu u dyspepsie a gastroesofageálního refluxu. V těchto indikacích tudíž přínosy nepřevyšují rizika.
- Přestože z výsledků hloubkové studie intervalu QT při podávání domperidonu vyplývá, že domperidon interval QT významně neprodlužuje při jeho podávání zdravým jedincům v dávce 10 mg a 20 mg čtyřikrát denně, má tato studie svá omezení, a zužuje tak závěry, které lze vyvodit.
- Přezkoumání bezpečnostní databáze původního přípravku zahrnující 342 hlášených závažných srdečních příhod nebo cévních vyšetření upozornilo na vysokou frekvenci průvodních kardiovaskulárních rizikových faktorů, na případy pozitivní kardiovaskulární anamnézy a souběžné užívání léčiv souvisejících se srdečními arytmiemi u dotčených pacientů. Z 57 hlášených případů úmrtí na kardiovaskulární poruchy byly u 27 osob zjištěny další rizikové faktory a u 13 buď nepravděpodobná souvislost s podáváním domperidonu, nebo alternativní etiologie. Z přezkoumání bezpečnosti celkově vyplývá, že asi 40 % těchto hlášených případů tvoří pacienti nad 60 let.

- Byl hlášen významný počet případů s průvodní nebo další podezřelou medikací, o níž je známo, že prodlužuje interval QT, která zahrnuje inhibitory CYP3A4 nebo kalium-nešetřící diuretika. Tyto výsledky dokládají údaje ze studií interakcí mezi léky a ze spontánně hlášených případů. K zajištění této problematiky byla proto do informací o přípravku zařazena vhodná opatření pro minimalizaci rizik.
- Epidemiologické studie většinou uvádějí, že je expozice domperidonu spojena se zvýšením rizika náhlé srdeční smrti nebo komorových arytmií. Některé z těchto studií rovněž dokládají větší riziko u pacientů nad 60 let věku nebo u pacientů, kteří užívají vysoké dávky (přes 30 mg/den).

Další informace o léčivém přípravku

Léčivé přípravky obsahující domperidon jsou ve většině členských států EU registrovány národními postupy již od roku 1970 a jsou široce dostupné jako volně prodejné léčivé přípravky nebo léčivé přípravky vázané na lékařský předpis. Jsou dostupné ve formě tablet, perorální suspenze a čípků pod různými obchodními názvy (např. Motilium). V některých členských státech je k dispozici kombinovaný přípravek s cinnarizinem (antihistaminikem) k léčbě kinetózy.

Mechanismem účinku domperidonu je blokování receptorů pro neurotransmiter dopamin; tyto receptory se nacházejí ve střevě a v části mozku související se zvracením. Tímto způsobem pomáhá k prevenci nauzey (pocitů nevolnosti) a zvracení.

Další informace o postupu

Přezkoumání domperidonu bylo zahájeno dne 1. března 2013 na žádost belgické agentury pro léčivé přípravky, Federální agentury pro léčivé přípravky a zdravotní produkty (FAGG-AFMPS), podle článku 31 směrnice 2001/83/ES.

Přezkoumání těchto údajů provedl nejprve Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC). Doporučení výboru PRAC bylo zasláno koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy pro humánní léčivé přípravky (CMDh), která přijala konečné stanovisko. Skupina CMDh, orgán reprezentující členské státy EU, zodpovídá za zajištění sjednocených bezpečnostních standardů u léčivých přípravků registrovaných národními postupy v celé EU.

Vzhledem k tomu, že stanovisko skupiny CMDh bylo přijato většinou hlasů, bylo toto stanovisko zasláno Evropské komisi, která ho schválila a vydala dne 1. září 2014 konečné právně závazné rozhodnutí platné v celé EU.

Kontakt na naše tiskové mluvčí

Monika Benstetter nebo Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu