1. September 2014
EMA/465179/2014

Einschränkungen für die Anwendung von Domperidon enthaltenden Arzneimitteln

Am 23. April 2014 befürwortete die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) die Empfehlungen zur Einschränkung der Anwendung von Domperidon enthaltenden Arzneimitteln. Die CMDh, ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) repräsentiert, vereinbarte, dass diese Arzneimittel nur zur Linderung der Symptome Übelkeit und Erbrechen angewendet, die Dosierung und Behandlungsdauer beschränkt und bei Anwendung bei Kindern, falls zugelassen, sorgfältig nach dem Gewicht des Patienten angepasst werden sollten. Die Empfehlungen wurden ursprünglich vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA bei seiner Sitzung vom 3. bis 6. März nach sorgfältiger Beurteilung der verfügbaren Belege für den Nutzen und die Risiken dieser Arzneimittel verfasst.

Domperidon enthaltende Arzneimittel wurden national in einzelnen Mitgliedstaaten der EU zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen verschiedener Ursachen, aber auch zur Behandlung von Symptomen, wie etwa Blähungen, Bauchbeschwerden und Sodbrennen, zugelassen.

Die Überprüfung von Domperidon wurde auf Ersuchen der belgischen Arzneimittelbehörde aufgrund von Bedenken bezüglich der Wirkung des Arzneimittels auf das Herz durchgeführt. Die injizierbare Formulierung von Domperidon wurde 1985 aufgrund derartiger Nebenwirkungen zurückgezogen. Schwerwiegende Wirkungen auf das Herz im Zusammenhang mit Domperidon, einschließlich einer Verlängerung des QT-Intervalls (eine Veränderung der elektrischen Aktivität des Herzen) und Arrhythmien (instabiler Herzrhythmus), wurden zuvor von der EMA bewertet und die Produktinformationen mit entsprechenden Warnhinweisen aktualisiert. Allerdings wurden weiterhin Fälle von Herzproblemen bei Patienten, die das Arzneimittel angewendet hatten, berichtet. Der PRAC wurde daher aufgefordert festzustellen, ob der Nutzen weiterhin gegenüber den Risiken dieser Arzneimittel in den zugelassenen Anwendungsgebieten und Darreichungsformen überwiegt und ob ihre Genehmigungen für das Inverkehrbringen in der gesamten EU aufrechterhalten oder geändert werden sollten.

Die CMDh bestätigte mehrheitlich die Empfehlung des PRAC, wonach Domperidon enthaltende Arzneimittel weiterhin erhältlich sein sollten und in der EU zur Behandlung der Symptome Übelkeit und Erbrechen angewendet werden können, dass jedoch die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und

30 Churchill Place ● Canary Wharf ● London E14 5EU ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555
Über unsere Website eine Frage senden www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2014. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Jugendlichen mit einem Gewicht ab 35 kg auf 10 mg, die bis zu dreimal täglich eingenommen werden, reduziert werden sollte. Diese Patienten können das Arzneimittel auch zweimal täglich in Form von 30-mg-Zäpfchen erhalten. Arzneimittel mit Zulassung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht unter 35 kg sollten in einer Dosis von 0,25 mg pro kg Körpergewicht bis zu dreimal täglich oral verabreicht werden. Bei flüssigen Formulierungen werden entsprechende Messvorrichtungen beigefügt sein, um eine präzise Dosierung nach Körpergewicht zu ermöglichen. Das Arzneimittel sollte normalerweise nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Domperidon wird nicht mehr zur Behandlung anderer Beschwerden, wie etwa Blähungen oder Sodbrennen, zugelassen sein. Es darf nicht an Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung oder an Patienten mit bestehenden Anomalien der elektrischen Aktivität des Herzens oder des Herzrhythmus oder an Patienten mit einem erhöhten Risiko für derartige Wirkungen verabreicht werden. Darüber hinaus sollte es nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die ähnliche Wirkungen auf das Herz haben oder den Abbau von Domperidon im Körper vermindern (und somit das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen). Die Produktinformationen wurden entsprechend geändert. Arzneimittel, die eine orale Dosis von 20 mg liefern, und Zäpfchen zu je 10 oder 60 mg werden nicht mehr zur Anwendung empfohlen und sollten zurückgezogen werden. Gleiches gilt für Kombinationsarzneimittel mit Cinnarizin (ein Antihistamin), falls zugelassen.

Obwohl der Geltungsbereich der Überprüfung die zulassungsüberschreitende Anwendung (Off-Label-Use) nicht abdeckte, sollten die Grundsätze dieser Empfehlungen bei jeglicher Anwendung von Domperidon berücksichtigt werden.

Da die Position der CMDh durch Mehrheitsbeschluss angenommen worden war, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, die sie billigte und eine endgültige rechtsverbindliche Entscheidung mit Gültigkeit in der gesamten EU erließ.

Informationen für Patienten

- Domperidon ist ein Arzneimittel, das für verschiedene Magen- und Verdauungsprobleme angewendet wurde. Es bestanden Bedenken, dass es das Risiko von Nebenwirkungen auf das Herz erhöht, einschließlich eines gefährlich unregelmäßigen Herzrhythmus bei einigen Patienten.
- Da die Überprüfung zeigte, dass die Risiken von Domperidon bei hohen Dosen oder bei Anwendung über einen längeren Zeitraum am größten sind, sollte das Arzneimittel nur zur Anwendung in niedrigen Dosen zur Behandlung der Symptome Übelkeit und Erbrechen zugelassen sein. Die Behandlung sollte im Allgemeinen nur maximal eine Woche dauern.
- Die empfohlene Dosis beträgt bei Erwachsenen 10 mg, die bis zu dreimal täglich eingenommen werden können, oder zweimal täglich 30 mg in Form von Zäpfchen. Falls angemessene Arzneimittel für Kinder verfügbar sind, sollten die Dosen je nach Körpergewicht berechnet und mit einem Instrument verabreicht werden, das eine präzise Messung ermöglicht. Einige Arzneimittel werden vom Markt zurückgezogen, da ihre Wirkstärken nicht mit den neuen Dosierungen übereinstimmen.
- Es liegen keine hinreichenden Belege vor, welche die Anwendung von Domperidon zur Behandlung anderer Beschwerden, wie etwa Blähungen und Sodbrennen, unterstützen. Daher ist es zur Behandlung dieser Beschwerden nicht mehr zugelassen.
- Patienten mit bestimmten bestehenden Herzproblemen oder Patienten, die bestimmte andere Arzneimittel anwenden, welche die Wirkungen von Domperidon verstärken oder seinen Abbau im Körper vermindern, sollten Domperidon nicht anwenden.

- Patienten oder Betreuer, die Bedenken haben, sollten mit medizinischem Fachpersonal sprechen. Personen, die Domperidon über lange Zeit oder in höheren Dosen oder zur Behandlung anderer Beschwerden als Übelkeit und Erbrechen einnehmen, sollten beim nächsten geplanten Termin ihren Arzt konsultieren oder sich an ihren Apotheker wenden, um ihre Behandlung zu besprechen.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Eine Überprüfung der Belege bestätigt ein geringes erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiale unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Domperidon, einschließlich QTc-Verlängerung, Torsades de Pointes, schwerwiegender ventrikulärer Arrhythmien und plötzlichen Herztods. Ein größeres Risiko wurde bei Patienten im Alter ab 60 Jahren, Erwachsenen, die orale Dosen von mehr als 30 mg eingenommen hatten, und Patienten, die gleichzeitig QT-verlängernde Arzneimittel oder CYP3A4-Inhibitoren angewendet hatten, beobachtet.
- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Domperidon bleibt in Bezug auf die Linderung der Symptome Übelkeit und Erbrechen weiterhin positiv. Die verfügbaren Belege für die Wirksamkeit waren nicht ausreichend, um seine Anwendung in anderen Indikationen zu unterstützen.
- Domperidon sollte in der niedrigsten wirksamen Dosierung und über den kürzestmöglichen Zeitraum angewendet werden. Die maximale Behandlungsdauer sollte in der Regel eine Woche nicht überschreiten.
- Die neue empfohlene Dosis bei Erwachsenen (und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, falls zugelassen) beträgt 10 mg, die bis zu dreimal täglich eingenommen werden (Höchstdosis von 30 mg täglich). Erwachsene können auch zweimal täglich rektal 30 mg in Form von Zäpfchen erhalten.
- Falls angemessene Domperidon enthaltende Arzneimittel für Kinder erhältlich sind, beträgt die empfohlene Dosis 0,25 mg/kg Körpergewicht, die bis zu dreimal täglich eingenommen werden. Um die Dosen für pädiatrische Patienten präzise abzumessen, sollten orale Suspensionen mithilfe einer Applikationsspritze mit Volumenmarkierungen verabreicht werden.
- Domperidon enthaltende Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und Erkrankungen, bei denen eine Erregungsleitungsstörung besteht oder bestehen könnte oder eine zugrundeliegende Herzerkrankung, wie etwa kongestives Herzversagen, vorliegt, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von QT-verlängernden Arzneimitteln oder starken CYP3A4-Inhibitoren.
- Formulierungen, die nicht mit den neuen Dosierungsempfehlungen übereinstimmen, werden vom Markt genommen. Gleiches gilt für Kombinationen aus Domperidon und Cinnarizin. Die Produktinformationen von Domperidon enthaltenden Arzneimitteln wurden aktualisiert und es wurde ein Schreiben an medizinisches Fachpersonal versendet, in dem die neuen Empfehlungen erläutert sind.

Diese Empfehlungen beruhen auf einer sorgfältigen Überprüfung der Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Domperidon aus verschiedenen Quellen. Hierzu zählten sowohl veröffentlichte als auch unveröffentlichte nicht-klinische und klinische Daten, einschließlich einer umfassenden QT-Studie, einer kumulativen Überprüfung von Fallberichten von Herzerkrankungen und Gefäßuntersuchungen aus den Sicherheitsdatenbanken für Domperidon enthaltende Arzneimittel, pharmakoepidemiologischer Studien und veröffentlichter und unveröffentlichter Wirksamkeitsstudien.

- Insgesamt lagen hinreichende Belege vor, um die Anwendung von Domperidon 10 mg, das bis zu dreimal täglich eingenommen wird, in einem allgemeinen Anwendungsgebiet zur Behandlung von

Übelkeit und Erbrechen zu unterstützen. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen in diesem Anwendungsgebiet vor. Obwohl nicht zu erwarten ist, dass sich der Wirkmechanismus bei Erwachsenen und Kindern unterscheidet, wurden Studien angefordert, die weitere Daten zur Unterstützung der Wirksamkeit in der pädiatrischen Population liefern.

- Daten zur Unterstützung anderer Anwendungsgebiete waren extrem begrenzt. Insbesondere lagen wenige Belege zur Unterstützung der Langzeit-Wirksamkeit von Domperidon bei Dyspepsie und gastroösophagealem Reflux vor. Man war daher der Auffassung, dass der Nutzen in diesen Anwendungsgebieten nicht gegenüber dem Risiko überwiegt.
- Obwohl die Ergebnisse der umfassenden QT-Studie zu Domperidon darauf hinweisen, dass es bei Verabreichung an gesunde Probanden in Dosen von 10 mg und 20 mg viermal täglich das QT-Intervall nicht signifikant verlängert, bestehen Begrenzungen in der Studie, aufgrund derer nur begrenzte Schlussfolgerungen gezogen werden können.
- Eine Überprüfung der Sicherheitsdatenbank des Originalpräparats, die 342 schwerwiegende Berichte kardialer Ereignisse oder von Gefäßuntersuchungen einschloss, stellte die hohe Häufigkeit assoziierter kardiovaskulärer Risikofaktoren, kardiovaskulärer Erkrankungen in der Vorgeschichte und gleichzeitig verabreichter Arzneimittel, die mit Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang stehen, bei den betroffenen Patienten heraus. Von den 57 berichteten kardiovaskulären Todesfällen wiesen 27 andere Risikofaktoren auf, während 13 entweder einen nicht plausiblen Zusammenhang mit der Verabreichung von Domperidon oder eine alternative Ätiologie zeigten. Im Allgemeinen lässt sich feststellen, dass die Sicherheitsüberprüfungen darauf hinweisen, dass sich etwa 40 % dieser Berichte auf Patienten im Alter über 60 Jahren beziehen.
- Bei einer signifikanten Anzahl an Fällen wurde über gleichzeitig verabreichte oder ebenfalls unter Verdacht stehende medikamentöse Behandlungen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, CYP3A4-Inhibitoren oder kaliuretische Diuretika berichtet. Dies stimmt mit den Daten aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien sowie aus spontanen Berichten überein. Es wurden daher angemessene Maßnahmen zur Risikominimierung in die Produktinformationen aufgenommen, um auf dieses Problem einzugehen.
- Epidemiologische Studie legen größtenteils nahe, dass die Exposition gegenüber Domperidon mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod oder ventrikuläre Arrhythmien assoziiert ist. Einige dieser Studien unterstützten auch ein erhöhtes Risiko bei Patienten im Alter über 60 Jahren oder Patienten, die hohe Dosen (mehr als 30 mg/Tag) angewendet hatten.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Domperidon enthaltende Arzneimittel wurden ab den 1970er Jahren in den meisten EU-Mitgliedstaaten über nationale Verfahren zugelassen und sind weitläufig als nicht verschreibungspflichtige oder verschreibungspflichtige Präparate erhältlich. Sie sind als Tabletten, orale Suspensionen und Zäpfchen unter verschiedenen Handelsnamen (wie etwa Motilium) erhältlich. Ein Kombinationsprodukt mit Cinnarizin (ein Antihistamin) ist in einigen Mitgliedstaaten zur Behandlung von Kinetose erhältlich.

Domperidon wirkt, indem es Rezeptoren für den Neurotransmitter Dopamin blockiert, der sich im Darm und in dem Teil des Gehirns, der mit Erbrechen in Zusammenhang steht, befindet. Dies hilft, Übelkeit und Erbrechen zu verhindern.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung von Domperidon wurde am 1. März 2013 auf Ersuchen der belgischen Arzneimittelbehörde, dem Bundesamt für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (FAGG-AFMPS), gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet.

Eine Überprüfung dieser Daten wurde zunächst vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführt. Die Empfehlungen des PRAC wurden an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) geleitet, welche eine endgültige Position annahm. Die CMDh, ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten repräsentiert, ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

Da die Position der CMDh durch Mehrheitsbeschluss angenommen worden war, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, die sie billigte und am 1. September 2014 eine endgültige rechtsverbindliche Entscheidung mit Gültigkeit in der gesamten EU erließ.

Kontaktdaten unserer Pressesprecher

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel. +44 (0) 20 7418 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu