



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1. syyskuuta 2014
EMA/465179/2014

Rajoituksia domperidonia sisältävien lääkkeiden käyttöön

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) (CMD(h)) hyväksyi 23. huhtikuuta 2014 enemmistöpäätöksellä suosituksia, joilla rajoitetaan domperidonia sisältävien lääkkeiden käyttöä. CMDh, joka on EU:n jäsenvaltioita edustava lääkevalvontaviranomainen, päätti, että näitä lääkkeitä tulee käyttää ainoastaan pahoinvoinnin ja oksentelun oireiden lievittämiseen, ja annoksia ja hoidon pituutta on rajoitettava. Lisäksi annokset ja hoidon pituus on mukautettava huolellisesti potilaan painon mukaan, jos tieto siitä on saatavilla, kun lääkettä käytetään lapsilla. Suositukset laati alun perin Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) 3.–6. maaliskuuta välisenä aikana pitämässään kokouksessa sen jälkeen, kun näiden lääkkeiden hyödyistä ja riskeistä saatavilla olevat tiedot oli arvioitu huolellisesti.

Domperidonia sisältäviä lääkkeitä on hyväksytty kansallisesti EU:n yksittäisissä jäsenvaltioissa eri syistä johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon mutta myös esimerkiksi turvotuksen, vatsavaivojen ja närästyksen kaltaisten oireiden hoitoon.

Domperidonin arviointi tehtiin Belgian lääkeviraston pyynnöstä. Pyyntö perusteena olivat huolenaiheet, jotka liittyivät lääkkeen sydämeen kohdistuviin vaikutuksiin. Domperidonin injektoitavan lääkemuodon myyntilupa peruutettiin vuonna 1985 näiden haittavaikutusten vuoksi. Euroopan lääkevirasto on aiemmin arvioinut domperidonin sydämeen kohdistuvia vakavia vaikutuksia, joita ovat esimerkiksi QT-ajan piteneminen (sydämen sähköisen aktiviteetin muutos) ja rytmihäiriöt (epäsäännöllinen sydämensyke), ja valmistetietoja on päivitetty oleellisin varoituksin. Ilmoituksia lääkettä käyttävillä potilailla ilmenneistä sydänongelmista tuli kuitenkin edelleen, minkä vuoksi PRACia pyydettiin tutkimaan, ovatko näiden lääkkeiden hyödyt yhä suuremmat kuin niiden riskit hyväksytyjen käyttöaiheiden ja lääkemuotojen osalta ja pitäisikö niiden myyntiluvat säilyttää vai pitäisikö niitä muuttaa kaikkialla EU:ssa.

CMDh vahvisti enemmistöpäätöksellä PRACin suosituksen, jonka mukaan domperidonia sisältäviä lääkkeitä tulee olla edelleen saatavilla ja niiden käyttöä saa jatkaa EU:ssa pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon, mutta että suositeltua annosta on pienennettävä. Uusi suositeltu annos on 10 mg enintään kolmesti päivässä suun kautta yli 35 kiloa painaville aikuisille ja nuorille. Näille potilaille lääke voidaan antaa myös 30 mg:n peräpuikkoina kahdesti päivässä. Valmisteet, jotka on hyväksytty alle 35 kg painavien lasten ja nuorten hoitoon, on annettava suun kautta, ja annos on 0,25 mg painokiloa kohti enintään kolmesti päivässä. Nestemäisten valmisteiden pakkauksiin lisätään mittausvälineet, jotta



tarkka annostelu painon perusteella on mahdollista. Lääkettä ei yleensä tule käyttää yhtä viikkoa pidempään.

Domperidoni ei ole enää hyväksytty muiden vaivojen, kuten turvotuksen ja närästyksen, hoitoon. Sitä ei saa antaa potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, eikä potilaille, joilla sydämen sähköinen toiminta on poikkeavaa tai joilla on rytmihäiriöitä tai suurentunut tällaisten vaikutusten kehittymisen riski. Sitä ei myöskään saa käyttää muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on samankaltaisia sydämeen kohdistuvia vaikutuksia tai jotka vähentävät domperidonin hajoamista elimistössä (jolloin siis haittavaikutusten riski lisääntyy). Valmistetietoja on muutettu vastaavasti. Valmisteita, jotka sisältävät 20 mg:n suun kautta otettavan annoksen, ja 10 tai 60 mg:n peräpuikkoja ei enää suositella käytettäväksi, ja ne on vedettävä markkinoilta. Tämä koskee myös sinnaritsiinia (erästä antihistamiinia) sisältäviä yhdistelmävalmisteita, jos niitä on saatavilla.

Vaikka arvioinnissa ei käsitelty hyväksytyjen käyttöaiheiden ulkopuolista käyttöä (ohjeidenvastaista käyttöä), näiden suositusten perusteena olevat periaatteet on otettava huomioon aina, kun domperidonia käytetään.

Koska CMDh:n kanta hyväksyttiin enemmistöpäätöksellä, se lähetettiin Euroopan komissiolle, joka hyväksyi sen ja teki asiasta lopullisen koko Euroopan unionia laillisesti sitovan päätöksen.

Tietoa potilaille

- Domperidoni on lääke, jota on käytetty erilaisiin maha- ja ruoansulatusvaivoihin. Domperidonin on epäilty lisäävän sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riskiä, mukaan luettuna vaaralliset rytmihäiriöt joillakin potilailla.
- Koska arviointi on osoittanut, että domperidonin suurimmat riskit liittyvät isoihin annoksiin tai kun sitä käytetään pitemmän aikaa, lääke tulee hyväksyä käytettäväksi vain pienillä annoksilla pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon. Hoito saa yleensä kestää enintään yhden viikon.
- Suositeltu annos aikuisille on 10 mg suun kautta enintään kolmesti päivässä tai 30 mg peräpuikkona kahdesti päivässä. Jos lapsille on saatavana sopivia valmisteita, annos on laskettava painon perusteella ja annettava annosteluvälineellä, joka mahdollistaa tarkan mittauksen. Jotkin valmisteet vedetään markkinoilta, koska niiden vahvuus ei vastaa uusia annossuosituksia.
- Sellaista hyvää näyttöä, joka tukisi domperidonin käyttöä muissa tiloissa, kuten turvotuksen ja närästyksen hoidossa, ei ole, joten se ei ole enää hyväksytty näiden vaivojen hoitoon.
- Potilaiden, joilla on tietynlaisia sydänvaivoja tai jotka käyttävät tiettyjä muita lääkkeitä, jotka tehostavat domperidonin vaikutuksia tai vähentävät sen hajoamista elimistössä, ei tule käyttää domperidonia.
- Jos potilailla tai hoitajilla on kysyttävää, heidän tulee kääntyä terveydenhuollon ammattilaisen puoleen. Domperidonia pitkäaikaisesti tai suurina annoksina tai muiden vaivojen kuin pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon käyttävien potilaiden on keskusteltava hoidosta lääkärin kanssa seuraavalla vastaanottokäynnillä tai otettava yhteyttä apteekin henkilökuntaan.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Näytön arviointi vahvistaa, että domperidonin käyttöön liittyy hieman lisääntynyt vakavien sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riski, QTc-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia, vakava kammiorytmihäiriö ja äkillinen sydänperäinen kuolema mukaan luettuina. Riskin havaittiin suurentuneen yli 60-vuotiailla potilailla sekä niillä potilailla, jotka ottivat

domperidonia päivittäin suun kautta yli 30 mg, ja niillä potilailla, jotka käyttivät QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä tai CYP3A4:n estäjiä samanaikaisesti.

- Domperidonin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa pahoinvoinnin ja oksentelun lievittämisessä. Tehoa koskevat saatavilla olevat todisteet eivät olleet riittäviä tukemaan domperidonin käyttöä muissa käyttöaiheissa.
- Domperidonia on käytettävä pienimmällä tehokkaalla annoksella lyhyin mahdollinen aika. Hoidon enimmäiskeston ei yleensä tule ylittää yhtä viikkoa.
- Uusi suositeltu annos aikuisille (ja vähintään 35 kg painaville nuorille, jos valmiste on hyväksytty heidän hoitoonsa) on 10 mg suun kautta enintään kolmesti päivässä (päivittäinen enimmäisannos on siis 30 mg). Aikuisille voidaan antaa vaihtoehtoisesti 30 mg kahdesti päivässä peräpuikkoina.
- Jos saatavilla on lapsille sopivia domperidonivalmisteita, suositeltu annos on 0,25 mg painokiloa kohti kolmesti päivässä suun kautta. Jotta lapsipotilaiden annokset voidaan mitata tarkasti, oraalisuspensiot on annettava käyttäen sopivaa oraaliruiskua, jossa on asteikko.
- Domperidonivalmisteet ovat vasta-aiheisia potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sairauksia, joissa sydämen johtavuus on tai voi olla heikentynyt, tai jokin muu sydänsairaus, kuten kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Myöskään ne potilaat, jotka käyttävät QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä tai potentteja CYP3A4:n estäjiä samanaikaisesti, eivät saa käyttää domperidonia.
- Valmisteet, jotka eivät ole yhdenmukaisia uusien annostussuosituksen kanssa, vedetään markkinoilta, kuten myös domperidonia ja sinnaritsiinia sisältävät yhdistelmävalmisteet. Domperidonia sisältävien valmisteiden valmistetiedot on päivitetty, ja terveydenhuollon ammattilaisille on lähetetty uusista suosituksista kertova kirje.

Nämä suositukset perustuvat eri lähteistä peräisin olevien, domperidonin turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen huolelliseen arviointiin. Nämä tiedot koostuivat ei-kliinisistä ja kliinisistä julkaistuista ja julkaisemattomista tiedoista, mukaan luettuina kattava QT-tutkimus, kumulatiivinen arviointi sydänsairauksia ja verisuonitutkimuksia koskevista tapauselostuksista (nämä tiedot olivat peräisin domperidonivalmisteiden turvallisuustietokannoista), farmakoepidemiologiset tutkimukset sekä julkaistut ja julkaisemattomat tehokkuustutkimukset.

- Kaiken kaikkiaan sellaista näyttöä, joka tuki suun kautta otettavan domperidonin (10 mg enintään kolmesti päivässä) käyttöä yleisessä käyttöaiheessa "aikuisten pahoinvointi ja oksentelu" oli riittävästi. Sen sijaan domperidonin käyttöä lasten hoidossa tässä käyttöaiheessa tukevia tietoja oli vähän, ja vaikka vaikutustavan ei oleteta eroavan aikuisten ja lasten välillä, on kehoitettu tekemään tutkimuksia, joista saadaan lisää tietoa lääkkeen tehon tukemiseksi lapsipotilailla.
- Muita käyttöaiheita tukevia tietoja oli hyvin vähän. Erityisen vähän näyttöä oli domperidonin pitkäaikaisesta tehosta ruoansulatushäiriöiden ja gastroesofageaalisen refluksen hoidossa. Näissä käyttöaiheissa hyötyjen ei katsottu olevan riskejä suurempia.
- Vaikka domperidonilla tehdyn kattavan QT-tutkimuksen tulokset osoittavat, että se ei pidennä QTc-aikaa merkittävästi, kun sitä annettiin terveille potilaille 10 mg ja 20 mg neljä kertaa päivässä, tutkimuksessa on kuitenkin tiettyjä puutteita, jotka rajoittavat päätelmien tekemistä.
- Alkuperäisvalmisteen turvallisuustietokannan, joka sisälsi 342 ilmoitusta vakavista sydämeen liittyvistä tapahtumista tai verisuonten tutkimuksista, arviointi korosti lääkkeeseen liittyvien kardiovaskulaaristen riskitekijöiden, kardiovaskulaarisen sairaushistorian ja samanaikaisen lääkityksen yleisyyttä rytmihäiriöihin nähden kyseisillä potilailla. Kuolemaan johtaneita kardiovaskulaarisia tapauksia oli ilmoitettu 57, joista 27:llä oli muita riskitekijöitä, ja 13:lla kyse oli domperidonin annosteluun liittyvistä ongelmista tai jostakin muusta etiologiasta. Kaiken kaikkiaan

turvallisuusarvioinnit osoittavat, että noin 40 prosenttia näistä ilmoituksista koskee yli 60-vuotiaita potilaita.

- Huomattavasta määrästä tapauksia on ilmoitettu QT-aikaa pidentävien lääkkeiden, CYP3A4:n estäjien tai kaliumia poistavien nesteenpoistolääkkeiden tai muiden sellaisten lääkkeiden, joiden epäillään aiheuttaneen haittavaikutuksia, samanaikaisesta käytöstä. Tämä on johdonmukaista niiden tietojen kanssa, jotka on saatu lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksista ja spontaanisti tehdyistä ilmoituksista. Sen vuoksi valmistetietoihin on lisätty asianmukaisia riskinminimointitoimia.
- Epidemiologiset tutkimukset viittaavat enimmäkseen siihen, että domperidonille altistumiseen liittyi äkillisen sydänkuoleman tai kammiorytmihäiriön riskin suureneminen. Joidenkin näiden tutkimusten mukaan vaikutti myös siltä, että riski on suurempi yli 60-vuotiailla tai suurilla annoksia (yli 30 mg päivässä) käyttävillä potilailla.

Lisätietoja lääkkeestä

Domperidonia sisältäviä lääkkeitä on hyväksytty useimmissa EU:n jäsenvaltioissa kansallisten menettelyjen kautta 1970-luvulta lähtien, ja niitä on laajalti saatavana joko itsehoitolääkkeinä tai vain reseptilääkkeinä. Niitä on saatavana tabletteina, oraalisuspensiona ja peräpuikkoina eri kaupananimillä (esimerkiksi Motilium). Joissakin jäsenvaltioissa on saatavana myös matkapahoinvointiin tarkoitettu yhdistelmävalmiste, joka sisältää sinneritsiinia (erästä antihistamiinia).

Domperidoni vaikuttaa estämällä dopamiini-nimisen välittäjäaineen reseptoreita. Dopamiini on suolistossa ja osassa aivoja tavattava aine, joka vaikuttaa oksenteluun. Tämä ehkäisee pahoinvointia ja oksentelua.

Lisätietoja menettelystä

Domperidonin arviointi aloitettiin 1. maaliskuuta 2013 Belgian lääkeviraston (FAGG-AFMPS:n) pyynnöstä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla.

Nämä tiedot arvioi ensin lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC). PRACin suositukset lähetettiin sen jälkeen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinaattiryhmälle (ihmislääkevalmisteet) (CMDh), joka laati lopullisen lausunnon. CMDh, EU:n jäsenvaltioita edustava elin, vastaa kansallisten myyntilupamenettelyjen kautta hyväksytyjen lääkkeiden turvallisuusvaatimusten yhtenäistämisen varmistamisesta Euroopan unionissa.

Koska CMDh:n kanta hyväksyttiin enemmistö päätöksellä, se lähetettiin Euroopan komissiolle, joka hyväksyi sen ja teki asiasta 1. syyskuuta 2014 lopullisen koko Euroopan unionia laillisesti sitovan päätöksen.

Tiedottajiemme yhteystiedot

Monika Benstetter tai Martin Harvey

Puhelin: +44 (0)20 7418 8427

Sähköpostiosoite: press@ema.europa.eu