



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 1. september 2014
EMA/465179/2014

Begrænsninger for anvendelsen af lægemidler indeholdende domperidon

Den 23. april 2014 vedtog koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – human (CMDh) anbefalinger om begrænsning af anvendelsen af lægemidler indeholdende domperidon. CMDh, der er en lægemiddelmyndighed, som repræsenterer EU's medlemsstater, vedtog, at sådanne lægemidler kun bør anvendes til lindring af symptomerne ved kvalme og opkastning, at doser og behandlingsvarighed bør begrænses, og at deres anvendelse bør tilpasses nøje efter patientens vægt, når de er til rådighed for anvendelse til børn. Anbefalingerne blev oprindeligt fremsat af EMA's Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) på dettes møde den 3. til 6. marts efter nøje vurdering af den foreliggende dokumentation om sådanne lægemidlers fordele og risici.

Lægemidler indeholdende domperidon er i de enkelte EU-medlemsstater blevet godkendt nationalt til behandling af kvalme og opkastning af forskellige årsager, men desuden til behandling af symptomer, såsom oppustethed, utilpashed og halsbrand.

Gennemgangen af domperidon blev foretaget på anmodning af den belgiske lægemiddelstyrelse på grund af betænkeligheder vedrørende lægemidlets virkninger på hjertet. Injektionspræparatet af domperidon blev trukket tilbage i 1985 som følge af sådanne bivirkninger. EMA har tidligere vurderet alvorlige virkninger på hjertet med domperidon, herunder en ændring i hjertets elektriske aktivitet (forlængelse af QT-intervallet) og uregelmæssig hjerterytme (arytmier), og produktinformationen er blevet ført ajour med passende advarsler. Der blev imidlertid fortsat indberettet tilfælde med hjerteproblemer hos patienter, der anvendte lægemidlet, og PRAC blev derfor anmodet om at undersøge, om fordelene stadig opvejede risiciene for disse lægemidler med de godkendte anvendelser og former, og om markedsføringstilladelserne for dem burde opretholdes eller ændres i EU.

CMDh bekræftede ved en flertalsafgørelse PRAC's anbefaling om, at lægemidler indeholdende domperidon fortsat burde være til rådighed og anvendes i EU til behandling af symptomerne ved kvalme og opkastning, men at den anbefalede dosis bør nedsættes til 10 mg gennem munden op til tre gange dagligt for voksne og unge med legemsvægt over 35 kg. Disse patienter kan desuden få lægemidlet som stikpiller i en dosis af 30 mg to gange dagligt. Produkter, der er godkendt til børn og unge med legemsvægt under 35 kg, bør gives i en dosis af 0,25 mg/kg legemsvægt gennem munden



op til tre gange dagligt. Flydende formuleringer skal leveres med måleanordninger, der muliggør nøjagtig dosering efter legemsvægt. Lægemidlet må normalt ikke anvendes længere end én uge.

Domperidon vil ikke længere være godkendt til behandling af andre tilstande, såsom oppustethed eller halsbrand. Det må ikke gives ved moderat eller svær leverfunktionsnedsættelse, ved unormal elektrisk aktivitet i hjertet eller unormal hjerterytme eller ved forhøjet risiko for sådanne virkninger. Desuden må det ikke bruges sammen med andre lægemidler, der har tilsvarende virkninger på hjertet, eller som begrænser nedbrydningen af domperidon i kroppen (og dermed øger risikoen for bivirkninger). Produktinformationen er blevet ændret i henhold hertil. Produkter, der giver en dosis på 20 mg gennem munden, og stikpiller på 10 eller 60 mg frarådes nu anvendt og skal trækkes tilbage, hvilket også gælder kombinationsprodukter med cinnarizin (et antihistamin), hvor disse er på markedet.

Selv om gennemgangen ikke omfattede andre anvendelser end de godkendte indikationer, bør principperne i anbefalingerne altid følges, når domperidon anvendes.

Eftersom CMDh vedtog dette standpunkt ved en flertalsafgørelse, blev det overgivet til Europa-Kommissionen, som godkendte det og vedtog en retligt bindende beslutning, der er gyldig i hele EU.

Information til patienter

- Domperidon er et lægemiddel, der er blevet anvendt til forskellige mave- og fordøjelsesproblemer. Der har været betænkeligheder ved, at det kan øge risikoen for bivirkninger på hjertet, herunder farlig uregelmæssig hjerterytme hos nogle patienter.
- Da en gennemgang har vist, at risiciene med domperidon er størst ved høje doser eller ved anvendelse i længere tid, bør det kun være godkendt til anvendelse i lave doser til behandling af symptomerne ved kvalme og opkastning. Behandlingen bør sædvanligvis kun gives op til en uge.
- Den normale dosis til voksne er 10 mg gennem munden op til tre gange dagligt eller 30 mg som en stikpille to gange dagligt. Når egnede produkter er til rådighed for børn, bør doserne beregnes efter legemsvægt og gives ved hjælp af en anordning, der giver mulighed for nøjagtig afmåling. Nogle produkter skal trækkes tilbage fra markedet, fordi deres styrke ikke svarer til de nye doser.
- Der er ikke god dokumentation for anvendelse af domperidon til andre tilstande, såsom oppustethed og halsbrand. Domperidon er derfor ikke længere godkendt til behandling af disse tilstande.
- Patienter skal ikke bruge domperidon, hvis de har visse hjerteproblemer eller får visse andre lægemidler, der forstærker virkningen af domperidon eller begrænser dets nedbrydning i kroppen.
- Patienter eller omsorgsgivere, der har spørgsmål, bør henvende sig til en sundhedsperson. Hvis man får domperidon i lang tid eller i højere doser, eller hvis man får det for andre tilstande end kvalme og opkastning, bør man for at drøfte behandlingen tale med lægen ved næste planlagte besøg eller med apotekspersonalet.

Information til sundhedspersoner

- En gennemgang af den foreliggende dokumentation fastslår, at der er let øget risiko for alvorlige kardiale bivirkninger med domperidon, herunder QTc-forlængelse, torsade de pointes, svære ventrikulære arytmier og pludselig hjertedød. Risikoen er fundet at være højere hos patienter over 60 år, ved dagsdosis over 30 mg til voksne og ved samtidig brug af QT-forlængende lægemidler eller CYP3A4-hæmmere.

- Benefit/risk-forholdet for domperidon er fortsat positivt til lindring af symptomerne ved kvalme og opkastning. Den foreliggende evidens for virkningen var ikke tilstrækkelig til anvendelse til andre indikationer.
- Domperidon bør anvendes i den laveste effektive dosis i kortest mulig tid. Normalt bør behandlingsvarigheden ikke overstige en uge.
- Den nye anbefalede dosis til voksne (og unge ≥ 35 kg, når denne indikation er godkendt) er 10 mg oralt op til tre gange dagligt (maksimal dagsdosis 30 mg). Voksne kan stadig få 30 mg to gange dagligt som suppositorier.
- Hvor der er passende domperidon-produkter til rådighed til børn, er den anbefalede dosis 0,25 mg/kg legemsvægt oralt op til tre gange dagligt. For at give mulighed for en afmålt dosis til pædiatriske patienter bør orale suspensioner gives ved hjælp af en oral sprøjte med målestreger.
- Produkter indeholdende domperidon er kontraindiceret ved svær leverfunktionsnedsættelse, sygdomme, hvor hjertets overledning er eller kan være nedsat, underliggende kardial sygdom, såsom venstresidig hjerteinsufficiens, og koadministration af QT-forlængende lægemidler eller potente CYP3A4-hæmmere.
- Formuleringer, der ikke er i overensstemmelse med de nye dosisbefalinger, skal trækkes tilbage fra markedet, hvilket også gælder kombinationer af domperidon med cinnarizin. Produktinformationen for produkter indeholdende domperidon er blevet ajourført, og der udsendt et brev til sundhedspersoner med redegørelse for de nye anbefalinger.

Disse anbefalinger er baseret på nøje vurdering af data fra forskellige kilder vedrørende sikkerheden og virkningen af domperidon. Disse bestod af ikke-kliniske og kliniske data, både publicerede og upublicerede, herunder en gennemgribende QT-undersøgelse, en kumulativ gennemgang af case-rapporter om hjertesygdom og karundersøgelser fra sikkerhedsdatabaser for produkter indeholdende domperidon, farmakoepidemiologiske undersøgelser og publicerede og upublicerede undersøgelser af virkningen.

- Overordnet var der tilstrækkelig evidens for anvendelse af oralt domperidon, 10 mg, op til tre gange dagligt, til den generelle indikation behandling af kvalme og opkastning hos voksne. Der var kun begrænsede data til støtte for pædiatrisk anvendelse ved denne indikation, og skønt virkningsmekanismen ikke forventes at afvige mellem voksne og børn, er der anmodet om undersøgelser for at tilvejebringe yderligere data til støtte for virkningen hos den pædiatriske population.
- Data til dokumentation af andre indikationer var yderst begrænsede. Navnlig var der kun ringe evidens for den langsigtede virkning af domperidon ved dyspepsi og gastroøsofageal refluks sygdom. Fordelene ved disse indikationer blev derfor ikke anset for at opveje risikoen.
- Selv om resultaterne af den gennemgribende QT-undersøgelse viser, at domperidon ikke forlænger QTc-intervallet væsentligt, når det gives til raske voksne i doser på 10 og 20 mg fire gange dagligt, indskrænker undersøgelsens begrænsninger de konklusioner, der kan drages af den
- En gennemgang af sikkerhedsdatabasen fra det oprindelige produkt, der omfattede 342 indberetninger af alvorlige kardiale hændelser eller vaskulære undersøgelser, understregede den højere frekvens af tilknyttede kardiovaskulære risikofaktorer, kardiovaskulær anamnese og samtidig medicinering forbundet med kardiale arytmier hos de pågældende patienter. Af 57 indberettede kardiovaskulære dødsfald fandtes der at foreligge andre risikofaktorer i 27 tilfælde, mens der i 13 tilfælde enten ikke var sandsynlig sammenhæng med administration af domperidon

eller forelå anden ætiologi. Samlet viser gennemgangene af sikkerheden, at omkring 40 % af sådanne indberetninger omfatter patienter over 60 år.

- Der er indberettet et betydeligt antal tilfælde i forbindelse med samtidig eller anden suspekt medicinering, der vides at forlænge QT-intervallet, CYP3A4-hæmmere eller kaliumdepleterende diuretika. Dette er på linje med data fra undersøgelser af lægemiddelinteraktioner og fra spontane indberetninger. Der er derfor indsat passende risikominimeringsforanstaltninger i produktinformationen for at imødegå dette problem.
- De fleste epidemiologiske undersøgelser viser, at eksponering for domperidon er forbundet med øget risiko for pludselig hjertedød eller ventrikulære arytmier. Nogle af disse undersøgelser talte også for en større risiko for patienter over 60 år, som fik høje doser (over 30 mg dagligt).

Mere om lægemidlet

Lægemidler indeholdende domperidon har været godkendt i de fleste EU-medlemsstater via nationale procedurer siden 1970'erne og er bredt tilgængelige i håndkøb eller på recept. De leveres som tabletter, oral suspension og suppositorier under forskellige handelsnavne (såsom Motilium). Et kombinationsprodukt med antihistaminet cinnarizin markedsføres i visse medlemsstater til behandling af transportsyge.

Domperidon virker ved at blokere receptorerne for neurotransmitteren dopamin, der findes i tarmen og i de dele af hjernen, der medvirker ved opkastning. Dette forebygger kvalme og opkastning.

Mere om proceduren

Gennemgangen af lægemidler indeholdende domperidon blev indledt den 1. marts 2013 på anmodning af den belgiske lægemiddelstyrelse, Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (FAGG-AFMPS), i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.

Disse oplysninger blev først gennemgået af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC). Anbefalingerne fra PRAC blev fremsendt til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – human (CMDh), som vedtog et endeligt standpunkt. CMDh repræsenterer EU's medlemsstater og har ansvaret for harmonisering af sikkerhedsnormerne i EU for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer.

Eftersom CMDh vedtog dette standpunkt ved en flertalsafgørelse, blev det overgivet til Europa-Kommissionen, som godkendte det og den 1. september 2014 vedtog en retligt bindende beslutning, der er gyldig i hele EU.

Kontakt vores pressesekretærer

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tlf. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu