



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 Σεπτεμβρίου 2014
EMA/465179/2014

Περιορισμοί σχετικά με τη χρήση φαρμάκων που περιέχουν δομπεριδόνη

Στις 23 Απριλίου 2014, η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) ενέκρινε τις συστάσεις περί περιορισμού της χρήσης φαρμάκων που περιέχουν δομπεριδόνη. Η CMDh, ένας ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, συμφώνησε ότι τα εν λόγω φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά και μόνο για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμέτου, ότι οι δόσεις και η διάρκεια θεραπείας πρέπει να μειώνονται και, εάν διατίθενται για χρήση σε παιδιά, να προσαρμόζονται προσεκτικά βάσει του βάρους του ασθενούς. Τις συστάσεις εισηγήθηκε αρχικά η επιτροπή φαρμακοεπαγρύπνησης – αξιολόγησης κινδύνου (PRAC) του EMA στη συνάντησή της που έλαβε χώρα στις 3-6 Μαρτίου, κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης των διαθέσιμων αποδείξεων σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους που συνδέονται με τα εν λόγω φάρμακα.

Τα φάρμακα που περιέχουν δομπεριδόνη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ μέσω εθνικής διαδικασίας, αφενός για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου ποικίλης αιτιολογίας και, αφετέρου, για τη διαχείριση συμπτωμάτων όπως τυμπανισμός, δυσφορία και πύρωση.

Η επανεξέταση της δομπεριδόνης πραγματοποιήθηκε μετά από αίτημα του βελγικού οργανισμού φαρμάκων που διατύπωσε ανησυχίες σχετικά με τις επιδράσεις του φαρμάκου στην καρδιά. Η ενέσιμη δομπεριδόνη είχε αποσυρθεί το 1985 εξαιτίας τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών. Κατά το παρελθόν, ο Οργανισμός είχε αξιολογήσει σοβαρές επιδράσεις στην καρδιά που οφείλονται στη δομπεριδόνη, όπως, μεταξύ άλλων, επιμήκυνση του διαστήματος QT (μεταβολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς) και αρρυθμίες (ασταθείς καρδιακοί παλμοί), οι δε πληροφορίες του προϊόντος είχαν επικαιροποιηθεί με σχετικές προειδοποιήσεις. Ωστόσο, καθώς εξακολούθησαν να αναφέρονται περιστατικά καρδιακών προβλημάτων σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν το φάρμακο, ζητήθηκε από την PRAC να εξετάσει το κατά πόσον τα οφέλη των εν λόγω φαρμάκων στις εγκεκριμένες χρήσεις και μορφές τους εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά, καθώς και εάν οι άδειες κυκλοφορίας τους πρέπει να διατηρηθούν ή να τροποποιηθούν σε ολόκληρη την ΕΕ.

Η CMDh επιβεβαίωσε κατά πλειοψηφία τη σύσταση της PRAC, σύμφωνα με την οποία τα φάρμακα που περιέχουν δομπεριδόνη πρέπει να συνεχίσουν να διατίθενται και μπορούν να χρησιμοποιούνται στην ΕΕ για τη διαχείριση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμέτου, αλλά η συνιστώμενη δόση για ενήλικες και εφήβους με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg πρέπει να περιορίζεται στα 10 mg χορηγούμενα από



το στόμα έως τρεις φορές ημερησίως. Οι εν λόγω ασθενείς μπορούν επίσης να λαμβάνουν το φάρμακο σε μορφή υποθέτου των 30 mg δύο φορές ημερησίως. Τα προϊόντα που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας για χρήση σε παιδιά και εφήβους με βάρος μικρότερο των 35 kg πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα σε δόση 0,25 mg ανά kg σωματικού βάρους έως τρεις φορές ημερησίως. Τα υγρά σκευάσματα πρέπει να περιλαμβάνουν δοσιμετρικές διατάξεις για τον επακριβή υπολογισμό της δόσης βάσει του σωματικού βάρους των ασθενών. Το φάρμακο δεν πρέπει κανονικά να χρησιμοποιείται για διάστημα μεγαλύτερο της μίας εβδομάδας.

Η χρήση δομπεριδόνης για την αντιμετώπιση άλλων παθήσεων, όπως ο τυμπανισμός και η πύρωση, δεν αποτελεί πλέον εγκεκριμένη χρήση. Η δομπεριδόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που πάσχουν από μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς ή μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό, ούτε σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης των εν λόγω συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που προκαλούν παρόμοιες επιδράσεις στην καρδιά ή συμβάλλουν στη μειωμένη διάσπαση της δομπεριδόνης στον οργανισμό (και συνεπώς αυξάνουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών). Οι πληροφορίες του προϊόντος έχουν τροποποιηθεί αναλόγως. Τα χορηγούμενα από το στόμα προϊόντα δόσης 20 mg και τα υπόθετα των 10 ή 60 mg δεν συνιστώνται πλέον για χρήση και πρέπει να αποσυρθούν, όπως και τα προϊόντα συνδυασμού με κινναριζίνη (ένα αντιισταμινικό), όπου αυτά διατίθενται.

Παρά το γεγονός ότι η χρήση εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων (μη προβλεπόμενη χρήση) δεν αποτελούσε αντικείμενο της επανεξέτασης, οι βασικές αρχές που διέπουν τις εν λόγω συστάσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όποτε χρησιμοποιείται η δομπεριδόνη.

Καθώς η θέση της CMDh εγκρίθηκε κατά πλειοψηφία, εστάλη στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία ενέκρινε και εξέδωσε οριστική και νομικά δεσμευτική απόφαση για ολόκληρη την ΕΕ.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Η δομπεριδόνη είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση διαφόρων διαταραχών του στομάχου και του πεπτικού συστήματος. Έχουν διατυπωθεί ανησυχίες ως προς τη δυνητική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στην καρδιά, μεταξύ των οποίων και επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες σε ορισμένους ασθενείς.
- Δεδομένου ότι από μια επανεξέταση προέκυψε ότι αυξάνονται οι κίνδυνοι που συνδέονται με υψηλές δόσεις δομπεριδόνης ή με τη χρήση της ουσίας για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, η έγκριση του φαρμάκου πρέπει να αφορά τη χρήση του μόνο σε χαμηλές δόσεις για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμέτου (αίσθημα αδιαθεσίας και αδιαθεσία). Η θεραπεία πρέπει κατά κανόνα να διαρκεί για χρονικό διάστημα έως μία εβδομάδα.
- Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες είναι 10 mg χορηγούμενα από το στόμα έως τρεις φορές ημερησίως ή σε μορφή υποθέτου των 30 mg δύο φορές ημερησίως. Όπου διατίθενται κατάλληλα προϊόντα για παιδιά, οι δόσεις πρέπει να υπολογίζονται βάσει του σωματικού τους βάρους και να χορηγούνται με διάταξη που επιτρέπει τον επακριβή υπολογισμό της δόσης. Ορισμένα προϊόντα πρόκειται να αποσυρθούν από την αγορά διότι η περιεκτικότητά τους δεν συνάδει με τις νέες δόσεις.
- Καθώς η χρήση της δομπεριδόνης δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη για άλλες παθήσεις, όπως ο τυμπανισμός και η πύρωση, δεν επιτρέπεται πλέον η χρήση της για την αντιμετώπιση των εν λόγω παθήσεων.
- Η δομπεριδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς που πάσχουν από ορισμένα υφιστάμενα καρδιακά προβλήματα ή από ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν άλλα φάρμακα που ενισχύουν τις επιδράσεις της δομπεριδόνης ή που συμβάλλουν στη μείωση της διάσπασής της στον οργανισμό.

- Για τυχόν απορίες, οι ασθενείς ή οι φροντιστές αυτών πρέπει να απευθύνονται σε επαγγελματίες του τομέα της υγείας. Όσοι λαμβάνουν δομπεριδόνη μακροχρόνια ή σε υψηλότερες δόσεις ή για παθήσεις άλλες από τη ναυτία και τον έμετο, πρέπει κατά την επόμενη προγραμματισμένη επίσκεψη να συμβουλευτούν τον γιατρό τους ή να συζητήσουν για τη θεραπεία με τον φαρμακοποιό τους.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Η επανεξέταση των στοιχείων επιβεβαιώνει την ύπαρξη μικρής αύξησης του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη χρήση δομπεριδόνης, όπως επιμήκυνση του διαστήματος QTc, ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος. Υψηλότερος κίνδυνος παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, σε ενήλικες που λαμβάνουν ημερήσια δόση μεγαλύτερη των 30 mg και σε άτομα που λαμβάνουν ταυτοχρόνως φάρμακα τα οποία επιμηκύνουν το διάστημα QT ή αναστολείς του CYP3A4.
- Η σχέση οφέλους-κινδύνου της δομπεριδόνης παραμένει θετική όσον αφορά την ανακούφιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμέτου. Τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία αποτελεσματικότητας δεν τεκμηριώνουν επαρκώς τη χρήση της για άλλες ενδείξεις.
- Η δομπεριδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για το συντομότερο δυνατόν χρονικό διάστημα. Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία εβδομάδα.
- Η νέα συνιστώμενη δόση σε ενήλικες (και εφήβους βάρους ≥ 35 kg, όπου υπάρχει άδεια κυκλοφορίας) είναι 10 mg χορηγούμενα από το στόμα έως τρεις φορές ημερησίως (μέγιστη ημερήσια δόση 30 mg). Στους ενήλικες μπορούν να χορηγούνται 30 mg δύο φορές ημερησίως σε μορφή υπόθετου.
- Όπου διατίθενται κατάλληλα προϊόντα δομπεριδόνης για παιδιά, η συνιστώμενη δόση είναι 0,25 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα από το στόμα έως τρεις φορές ημερησίως. Για τον επακριβή υπολογισμό των δόσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς, τα πόσιμα διαλύματα πρέπει να διαθέτουν προσαρμοσμένη διαβαθμισμένη σύριγγα για χορήγηση από το στόμα.
- Τα προϊόντα δομπεριδόνης αντενδείκνυνται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, με παθήσεις στις οποίες η καρδιακή αγωγιμότητα είναι επιβαρημένη ή μπορεί να επιβαρυνθεί, ή όπου υπάρχει υποκείμενη καρδιακή νόσος όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και σε περίπτωση συντρέχουσας χορήγησης φαρμάκων που επιμηκύνουν το διάστημα QT ή ισχυρών αναστολέων του CYP3A4.
- Τα σκευάσματα που δεν συνάδουν με τις νέες συστάσεις δοσολογίας θα αποσυρθούν από την αγορά, όπως και οι συνδυασμοί δομπεριδόνης και κινναριζίνης. Οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη έχουν επικαιροποιηθεί, στους δε επαγγελματίες του τομέα της υγείας έχει σταλεί επιστολή στην οποία διευκρινίζονται οι νέες συστάσεις.

Οι εν λόγω συστάσεις βασίζονται σε ενδελεχή εξέταση των δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της δομπεριδόνης από διάφορες πηγές. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν μη κλινικά και κλινικά δεδομένα, δημοσιευμένα και μη, όπως μια αναλυτική μελέτη του διαστήματος QT, μια αθροιστική εξέταση αναφορών περί καρδιακών διαταραχών και διερεύνησης αγγειακών παθήσεων από τις βάσεις δεδομένων για τα προϊόντα δομπεριδόνης, μελέτες φαρμακοεπαγρύπνησης, καθώς και δημοσιευμένες και μη δημοσιευμένες μελέτες αποτελεσματικότητας.

- Συνολικά υπήρξαν επαρκείς αποδείξεις που τεκμηριώνουν τη χρήση της πόσιμης δομπεριδόνης 10 mg έως τρεις φορές ημερησίως στη γενική ένδειξη αντιμετώπισης της ναυτίας και του εμέτου σε ενήλικες. Τα δεδομένα για την τεκμηρίωση της παιδιατρικής χρήσης για τη συγκεκριμένη ένδειξη ήταν περιορισμένα και, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν αναμένεται να είναι διαφορετικός σε

ενήλικες και παιδιά, έχει ζητηθεί η διενέργεια μελετών για την παροχή περαιτέρω δεδομένων προς τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό.

- Τα δεδομένα για την υποστήριξη άλλων ενδείξεων ήταν ιδιαίτερα περιορισμένα. Συγκεκριμένα, υπήρχαν ελάχιστες αποδείξεις για την τεκμηρίωση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας της δομπεριδόνης στη δυσπεψία και στη διαταραχή της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Συνεπώς, κρίθηκε ότι τα οφέλη στις εν λόγω ενδείξεις δεν υπερτερούν του κινδύνου.
- Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της αναλυτικής μελέτης του διαστήματος QT υποδεικνύουν ότι η δομπεριδόνη δεν επιμηκύνει σημαντικά το διάστημα QTc όταν χορηγείται σε υγιή υποκείμενα σε δόσεις των 10 mg και 20 mg τέσσερις φορές ημερησίως, η μελέτη παρουσιάζει περιορισμούς οι οποίοι δεν επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων.
- Κατά την επανεξέταση της βάσης δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια του αρχικού προϊόντος, στην οποία περιλαμβάνονταν 342 αναφορές σοβαρών καρδιακών συμβαμάτων ή διερεύνησης αγγειακών παθήσεων, επισημάνθηκε μεγάλη συχνότητα παραγόντων που σχετίζονται με καρδιαγγειακό κίνδυνο, με καρδιαγγειακό ιστορικό και με συντρέχουσες φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες συνδέονται με καρδιακές αρρυθμίες στους οικείους ασθενείς. Από τις 57 αναφορές καρδιαγγειακών περιστατικών με μοιραία κατάληξη, στις 27 υπήρχαν και άλλοι παράγοντες κινδύνου, ενώ σε 13 αναφορές είτε δεν διαπιστώθηκε με βεβαιότητα σχέση με τη χορήγηση δομπεριδόνης είτε ήταν διαφορετικής αιτιολογίας. Γενικά, όπως προκύπτει από τις επανεξετάσεις της ασφάλειας, ποσοστό περίπου 40% των εν λόγω αναφορών σχετίζονται με ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών.
- Σημαντικός αριθμός περιστατικών έχει αναφερθεί με συντρέχουσα φαρμακευτική αγωγή που είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι επιμηκύνει το διάστημα QT, με αναστολείς του CYP3A4 ή με διουρητικά για την αποβολή καλίου. Τα στοιχεία αυτά συνάδουν με τα δεδομένα από μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων και από αυθόρμητες αναφορές. Ως εκ τούτου, για την αντιμετώπιση του ζητήματος αυτού, στις πληροφορίες του προϊόντος περιλαμβάνονται μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.
- Από την πλειονότητα των επιδημιολογικών μελετών προκύπτει ότι η έκθεση στη δομπεριδόνη σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ή κοιλιακής αρρυθμίας. Από ορισμένες εκ των εν λόγω μελετών φαίνεται εξάλλου ότι ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς άνω των 60 ετών ή σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις (άνω των 30 mg ημερησίως).

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Τα φάρμακα που περιέχουν δομπεριδόνη έχουν λάβει έγκριση σε διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ μέσω εθνικών διαδικασιών από τη δεκαετία του 1970 και είναι ευρέως διαθέσιμα ως μη συνταγογραφούμενα σκευάσματα ή συνταγογραφούμενα φάρμακα. Διατίθενται υπό μορφή δισκίων, πόσιμων διαλυμάτων και υπόθετων με διάφορες εμπορικές ονομασίες (όπως Motilium). Σε ορισμένα κράτη μέλη διατίθεται επίσης ένα προϊόν συνδυασμού με κινναριζίνη (ένα αντιισταμινικό) για τη θεραπεία της ναυτίας κίνησης.

Η δράση της δομπεριδόνης συνίσταται στον αποκλεισμό των υποδοχέων του νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη που βρίσκονται στο έντερο και στο τμήμα του εγκεφάλου που σχετίζεται με τον έμετο, προλαμβάνοντας έτσι τη ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας) και τον έμετο.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση της δομπεριδόνης κινήθηκε την 1η Μαρτίου 2013 κατόπιν αιτήματος του βελγικού οργανισμού φαρμάκων, του ομοσπονδιακού οργανισμού φαρμάκων και προϊόντων υγείας (FAGG-AFMPS), δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Αρχικά, τα εν λόγω δεδομένα επανεξέτασε η επιτροπή φαρμακοεπαγρύπνησης – αξιολόγησης κινδύνου (PRAC). Οι συστάσεις της PRAC εστάλησαν στη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία έλαβε οριστική θέση. Αρμοδιότητα της CMDh, ενός οργανισμού που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, είναι η διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφαλείας για φάρμακα που έχουν εγκριθεί μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Καθώς η θέση της CMDh εγκρίθηκε κατά πλειοψηφία, εστάλη στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία ενέκρινε και εξέδωσε οριστική και νομικά δεσμευτική απόφαση για ολόκληρη την ΕΕ στις 1 Σεπτεμβρίου 2014.

Για επικοινωνία με τους εκπροσώπους τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter ή Martin Harvey

Τηλ: +44 (0)20 7418 8427

Ηλ. Ταχ.: press@ema.europa.eu