



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1. september 2014
EMA/465179/2014

Domperidooni sisaldavate ravimite kasutamispäringud

23. aprillil 2014 kiitis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm heaks domperidooni sisaldavate ravimite kasutamispäringute soovitusel. ELi liikmesriike esindav ravimite regulatiivorgan — inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm — leppis kokku, et kõnealuseid ravimeid tohib kasutada ainult iiveldussümptomite ja oksendamise leevendamiseks, et annuseid ja ravi kestust tuleb piirata ja et neid tuleb ettevaatlikult kohandada patsiendi kehakaalu järgi, kui nimetatud ravimid on kättesaadavad kasutamiseks lastel. Soovitused andis algselt Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse riskihindamiskomitee oma 3.–6. märtsi koosolekul pärast kõnealuste ravimitega seotud kasulikkuse ja riskide kohta olemasolevate tõendite hoolikat hindamist.

Domperidooni sisaldavad ravimid on lubatud riigisiselt ELi eri liikmesriikides erinevatest põhjustest tingitud iivelduse ja oksendamise raviks, kuid ka selliste sümptomite, nagu puhitus, ebamugavustunne ja kõrvetised leevendamiseks.

Domperidoon vaadati läbi Belgia ravimiameti taotlusel seoses murega toime pärast, mida ravim avaldab südamele. Domperidooni süstitav vorm võeti selliste kõrvalnähtude tõttu 1985. aastal tagasi. Euroopa Ravimiamet on domperidooni südamega seotud raskeid kõrvalnähte, sealhulgas QT-intervalli pikenedamine (südame elektrilise talitluse muutus) ja arütmiaid (ebastabiilsed südamelöögid), varem hinnanud ning ravimiteavet ajakohastati asjakohaste hoiatustega. Siiski teatati jätkuvalt juhtumitest seoses ravimit kasutavate patsientide südameprobleemidega ning ravimiohutuse riskihindamiskomitee palus seetõttu uurida, kas nende ravimite kasulikkus heaks kiidetud näidustustel ja vormides on jätkuvalt suurem kui nendega seotud riskid ning kas nende müügiload tuleks ELis säilitada või muuta.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm kinnitas häälteenamusega ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel, et domperidooni sisaldavad ravimid peaksid olema jätkuvalt kättesaadavad ja neid võib ELis endiselt kasutada iiveldussümptomite ja oksendamise leevendamiseks, kuid et soovitatud annust tuleks vähendada 10 mg-ni kuni kolm korda ööpäevas suukaudsel manustamisel täiskasvanutele ja noorukitele, kes kaaluvad vähemalt 35 kg. Samuti võib nimetatud patsientidele manustada ravimit 30 mg suposiidina kaks korda ööpäevas. Ravimeid, mis on litsentsitud kasutamiseks vähem kui 35 kg kaaluvatel lastel ja noorukitel, tuleks manustada suu kaudu annuses 0,25 mg kehamassi kg kohta kuni kolm korda ööpäevas. Täpseks kehamassi järgi annustamiseks varustatakse vedelad suukaudsed ravimvormid mõõtevahendiga. Üldjuhul ei tohiks ravimit kasutada kauem kui üks nädal.



Domperidooni ei lubata enam kasutada teiste seisundite, nagu puhitus või kõrvetised, raviks. Seda ei tohi manustada mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele või neile, kellel on südame elektrilise talitluse või südamerütmi häired või kellel on selliste häirete suurenenud risk. Lisaks ei tohiks seda kasutada koos teiste ravimitega, millel on sarnane toime südamele või mis vähendavad domperidooni lagunemist organismis (suurendades seega kõrvalnähtude riski). Ravimiteavet muudeti vastavalt. Ravimeid, mida turustatakse manustatamiseks annuses 20 mg suu kaudu, ning 10 või 60 mg suposiide ei soovitata enam kasutada ja need tuleks turult tagasi võtta, nagu ka tsinnarisiiniga (antihistamiin) kombineeritud ravimvorme, kui need on kättesaadavad.

Kuigi läbivaatamine ei hõlmanud kasutamist väljaspool litsentsitud näidustusi (registreerimata näidustustel kasutamist), tuleks kõnealuste soovitude aluseks olevaid põhimõtteid arvestada alati, kui kasutatakse domperidooni.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma arvamus võeti vastu hääleteenamusega, saadeti see Euroopa Komisjonile, kes kiitis selle heaks ja võttis vastu lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mis kehtib kogu Euroopa Liidus.

Teave patsientidele

- Domperidoon on ravim, mida on kasutatud mitmesuguste mao- ja seedetrakti probleemide korral. On osutatud probleemile, et see võib suurendada südamega seotud kõrvalnähtude riski, sealhulgas ohtlikult ebaregulaarsed südamelöögid mõnel patsiendil.
- Kuna läbivaatamine näitas, et domperidooniga seotud riskid on kõige suuremad suurte annuste korral või kui seda kasutatakse pikema aja vältel, tuleks ravim heaks kiita kasutamiseks ainult väikestes annustes iiveldussümptomite ja oksendamise raviks. Üldjuhul tohib ravimit manustada vaid kuni üks nädal.
- Soovitatav annus täiskasvanutel on 10 mg suu kaudu kuni kolm korda ööpäevas või 30 mg suposiidina kaks korda ööpäevas. Kui kättesaadavad on lastele sobivad ravimid, tuleks annus arvutada sõltuvalt kehakaalust ja ravimit manustada vahendi abil, mis võimaldab annust täpselt mõõta. Mõned ravimid võetakse turult tagasi, sest nende tugevus ei vasta uutele annustele.
- Puuduvad piisavad tõendid domperidooni kasutamise toetuseks muude seisundite korral, nagu puhitus ja kõrvetised, ning seega ei ole domperidoon enam nende seisundite raviks lubatud.
- Patsiendid, kellel on teatud südameprobleemid või kes võtavad teisi ravimeid, mis tugevdavad domperidooni toimet või vähendavad selle lagunemist organismis, ei tohiks domperidooni võtta.
- Patsiendid või hooldajad, kellel tekib küsimusi, peaksid rääkima tervishoiutöötajaga. Need, kes võtavad domperidooni pikka aega või suurtes annustes või muude seisundite raviks kui iiveldus ja oksendamine, peaksid järgmisel korralisel visiidil oma arstiga ravi suhtes konsulteerima või rääkima ravist oma apteekriga.

Teave tervishoiutöötajatele

- Tõendite läbivaatamine kinnitab domperidooni kasutamisega seonduvat südamele avalduva raske ravimi kõrvaltoime veidi kõrgeenenud riski, sealhulgas QTc-intervalli pikenemine, *torsade de pointes*, raskekujuline ventrikulaarne arütmia ja äkksurm. Suuremat riski täheldati vanematel kui 60-aastastel patsientidel, ööpäevas suuremat kui 30 mg suukaudset annust manustavatel patsientidel ning samal ajal QT-intervalli pikendavaid ravimeid või CYP3A4 inhibiitoreid võtvatel patsientidel.

- Domperidooni kasulikkuse ja riski tasakaal on jätkuvalt positiivne iiveldussümptomide ja oksendamise leevendamisel. Olemasolevad tõendid efektiivsuse kohta ei olnud piisavad selle kasutamise toetamiseks muudel näidustustel.
- Domperidooni peab kasutama vähimas efektiivses annuses lühima võimaliku aja jooksul. Ravi maksimaalne kestus ei tohiks üldjuhul ületada ühte nädalat.
- Uus soovitatav annus täiskasvanutel (ja liitsentsi olemasolu korral ≥ 35 kg kaaluvatel noorukitel) on 10 mg suu kaudu kuni kolm korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane annus 30 mg). Täiskasvanutele võib manustada ka 30 mg kaks korda ööpäevas rektaalselt suposiidina.
- Kui kättesaadavad on lastele sobivad domperidooni sisaldavad ravimid, on soovitatav annus 0,25 mg kehamassi kg kohta kuni kolm korda ööpäevas suu kaudu. Pediaatriliste patsientide annuse täpseks mõõtmiseks tuleks suukaudset lahust manustada, kasutades kohandatud gradueeritud suusüstalt.
- Domperidooni sisaldavad ravimid on vastu näidustatud mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ja haigusseisundite korral, kus südame juhtesüsteem on või võib olla häiritud või kui patsiendil juba on südamehaigus, nagu südame paispuudulikkus, ning neid ei tohiks manustada koos QT-intervalli pikendavate ravimite või tugevate CYP3A4 inhibiitoritega.
- Ravimpreparaadid, mis ei vasta uutele annustamissoovitustele, võetakse turult tagasi, samuti domperidooni ja tsinnarisiini kombineeritud ravimid. Domperidooni sisaldavate ravimite ravimiteavet on ajakohastatud ning tervishoiutöötajatele on saadetud uusi soovitusi selgitav kiri.

Kõnealused soovitused põhinevad domperidooni ohutust ja efektiivsust käsitlevate eri allikatest saadud andmete hoolikal kaalumisel. See teave sisaldas nii avaldatud kui ka avaldamata mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid, sealhulgas põhjalik QT uuring, kokkuvõttev ülevaade südamehäiretega seotud teatatud juhtumite kohta ning domperidooni sisaldavate ravimite ohutuse andmebaasidest pärit veresoonte uuringud, farmakoepidemioloogilised uuringud ning avaldatud ja avaldamata uuringud efektiivsuse kohta.

- Üldiselt leidis piisavalt tõendeid, et toetada domperidooni kasutamist annuses 10 mg kuni kolm korda ööpäevas iivelduse ja oksendamise ravi üldnäidustuse korral täiskasvanutel. Andmed olid piiratud, toetamaks pediaatrilist kasutamist sellel näidustusel, ning kuigi toimemehhanism eeldatavasti täiskasvanutel ja lastel ei erine, on taotletud uuringuid, et saada täiendavaid andmeid, mis kinnitaksid efektiivsust laste puhul.
- Muid näidustusi toetavad andmed olid väga piiratud. Eeskätt leidis vähe domperidooni pikaajalist efektiivsust kinnitavaid tõendeid düspepsia ja gastroösofageaalse reflukshaiguse korral. Nende näidustustega seotud kasulikkust ei peetud seega suuremaks kui nendega seotud riski.
- Kuigi domperidooniga läbi viidud põhjalik QT-uuring osutab, et domperidoon ei pikenda tervetele isikutele annuses 10 mg ja 20 mg neli korda ööpäevas manustamise korral oluliselt QTc-intervalli, on uuringus piirangud, mis piiravad ka võimalikke järeldusi.
- 342 südamega seotud raske haigusjuhtumi või veresoonte uuringu teadet sisaldava originaalravimi ohutuse andmebaasi läbivaatamine tõi esile seotud kardiovaskulaarsete riskitegurite suure esinemissageduse, südame-veresoonkonna haiguste eelneva olemasolu ja samaaegselt kasutatavad ravimid, mida seostatakse südame rütmihäiretega asjaomastel patsientidel. 57st teatatud kardiovaskulaarsest surmajuhtumist 27 olid seotud teiste riskiteguritega, samas kui 13-l juhtumil oli väheusutav seos domperidooni manustamisega või mõne muu etioloogiaga. Üldiselt osutavad ohutuse ülevaated, et umbes 40% sellistest teadetest käsitlevad vanemaid kui 60-aastaseid patsiente.

- On märkimisväärne arv teateid juhtumite kohta samaaegselt manustatava või kaaskahtlustatava ravimi kohta, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli – CYP3A4 inhibiitorid või kaaliumi väljutavad diureetikumid. See on kooskõlas ravimite koostoime uuringutest pärinevate andmete ja spontaansete teadetega. Seepärast lisati ravimiteabesse selle probleemi lahendamiseks asjakohased riski minimeerimise meetmed.
- Epidemioloogilised uuringud näitavad enamasti, et domperidooni kasutamist seostati kardiaalse äkksurma või vertikulaarse arütmia riski suurenemisega. Mõned neist uuringutest kinnitasid ka suuremat riski vanemate kui 60-aastaste patsientide või nende puhul, kes manustasid ravimit suurtes annustes (rohkem kui 30 mg päevas).

Ravimi lisateave

Domperidooni sisaldavad ravimid on lubatud enamikus ELi liikmesriikides riikliku menetluse kaudu alates 1970. aastatest ja neid turustatakse laialdaselt kas käsimüügiravimi või ainult retseptiravimina. Ravimeid turustatakse tablettide, suukaudse lahuse ja suposiididena mitmete kaubanduslike nimetuste all (nt Motilium). Kombinatsioonravim tsinnarisiiniga (antihistamiin) on kättesaadav mõnes liikmesriigis merehaiguse raviks.

Domperidooni toime avaldub dopamiinireseptorite inhibeerimisena inimese soolestikus ja oksendamiseiga seotud ajuosas. See aitab ennetada iiveldust (südamepöörust) ja oksendamist.

Menetluse lisateave

Domperidooni läbivaatamine algas 1. märtsil 2013 Belgia raviameti (ravimite ja tervisetoodete föderaalne amet FAGG-AFMPS) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase taotluse alusel.

Kõigepealt vaatas andmed läbi ravimiohutuse riskihindamiskomitee. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel saadeti edasi inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes võttis vastu koordineerimisrühma lõpliku arvamuse. Euroopa Liidu liikmesriike esindav koordineerimisrühm vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud Euroopa Liidus müügiloa riiklike menetluste kaudu.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma arvamus võeti vastu häälteenamusega, saadeti see Euroopa Komisjonile, kes kiitis selle heaks ja võttis 1. septembril 2014 vastu lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mis kehtib kogu Euroopa Liidus.

EMA pressiesindajad

Monika Benstetter ja Martin Harvey

Tel +44 (0)20 7418 8427

E-post: press@ema.europa.eu