



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1. rujna 2014.
EMA/465179/2014

Ograničenja u primjeni lijekova koji sadrže domperidon

Dana 23. travnja 2014. Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) potvrdila je preporuke za ograničavanje primjene lijekova koji sadrže domperidon. CMDh, regulatorno tijelo za lijekove koje predstavlja države članice EU-a, suglasno je da se ovi lijekovi trebaju koristiti za ublažavanje simptoma mučnine i povraćanja, da se doze i trajanje liječenja trebaju ograničiti, te da se trebaju pažljivo prilagoditi tjelesnoj težini bolesnika u slučajevima kada su dostupni za primjenu u djece. Preporuke je izvorno izdalo Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilacije (PRAC) pri EMA-i na svojem sastanku održanom od 3. do 6. ožujka, nakon detaljne ocjene dostupnih dokaza vezanih uz prednosti i rizike takvih lijekova.

Lijekovi koji sadrže domperidon odobreni su nacionalno u državama članicama EU-a za liječenje mučnine i povraćanja koji imaju različite uzroke, no također i za ublažavanje simptoma poput napuhivanja, neugode i žgaravice.

Pregled domperidona proveden je na zahtjev belgijske agencije za lijekove zbog zabrinutosti o djelovanju lijekova na srce. Injektibilan oblik domperidona povučen je 1985. zbog navedenih nuspojava. EMA je prethodno ocijenila ozbiljno djelovanje domperidona na srce, uključujući i produljenje QT intervala (izmjene električne aktivnosti srca) i aritmije (nestabilne otkucaje srca), te su informacije o proizvodu ažurirane relevantnim informacijama. No, i dalje se prijavljuju slučajevi srčanih problema u bolesnika koji koriste lijek, te je stoga od PRAC-a zatraženo da provjeri nadmašuju li koristi od ovih lijekova još uvijek rizike povezane s ovim lijekovima u njihovim odobrenim primjenama i oblicima, te trebaju li odobrenja za stavljanje tih lijekova u promet ostati na snazi ili se promijeniti diljem EU-a.

CMDh je većinskom odlukom potvrdio preporuku PRAC-a da lijekovi koji sadrže domperidon trebaju ostati dostupni, te da se mogu i dalje koristiti na području EU-a za liječenje simptoma mučnine i povraćanja, no da se preporučena doza treba smanjiti za 10 mg do tri puta dnevno u slučaju peroralne primjene u odraslih i adolescenata tjelesne težine od 35 kg ili više. Ovim se bolesnicima mogu također dati lijekovi kao supozitoriji od 30 mg dva puta na dan. Lijekovi dopušteni za primjenu u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg trebaju primiti peroralnu dozu od 0,25 mg po kg tjelesne težine do tri puta dnevno. Mjerni uređaji isporučivat će se s tekućim formulacijama kako bi se omogućilo precizno doziranje u odnosu na tjelesnu težinu. U normalnim okolnostima, lijek se ne smije koristiti dulje od tjedan dana.



Domperidon neće više biti odobren za liječenje drugih stanja poput napuhavanja ili žgaravice. Ne smije se primjenjivati u bolesnika s umjerenim ili ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre, u onih koji imaju postojeće abnormalnosti električne aktivnosti srca ili srčanog ritma te koji su izloženi povećanom riziku od takvog djelovanja. Nadalje, ne smije se koristiti zajedno s drugim lijekovima koji imaju slično djelovanje na srce ili smanjuju razgradnju domperidona u tijelu (te tako ujedno povećavaju rizik od nuspojava). Informacije o proizvodu dopunjene su na odgovarajući način. Lijekovi koji sadrže dozu od 20 mg i primjenjuju se peroralno te supozitoriji od 10 ili 60 mg ne preporučuju se više za primjenu i trebaju se povući iz prometa, kao i kombinacija proizvoda s cinarizinom (antihistaminom) kada je to moguće.

Iako primjena izvan odobrenih indikacija nije bila predmetom pregleda, načela na kojima počivaju ove preporuke trebaju se uzeti u obzir pri svakoj primjeni domperidona.

Budući da je mišljenje CMDh-a usvojeno većinom glasova, dostavljeno je Europskoj komisiji, koja ga je potvrdila i donijela konačnu obvezujuću odluku valjanu na cijelom području EU-a.

Informacije za bolesnike

- Domperidon je lijek koji se koristio za različite želučane i probavne probleme. Postoji zabrinutost da može povećati rizik od nuspojava vezanih uz srce, uključujući i opasno nepravilne otkucaje srca u pojedinih bolesnika.
- Budući da je pregledom dokazano da su rizici povezani s lijekom domperidon najveći u slučaju velikih doza ili ako se lijek koristi kroz dulja razdoblja, lijek se smije odobriti za primjenu u malim dozama za liječenje simptoma mučnine i povraćanja (osjećaj slabosti ili povraćanje). Terapija u pravilu treba trajati samo tjedan dana.
- Preporučena doza u odraslih osoba iznosi 10 mg peroralno do tri puta na dan ili 30 mg kao supozitorij dva puta na dan. Ako su primjereni lijekovi dostupni za djecu, doze se trebaju izračunati ovisno o tjelesnoj težini i pomoću uređaja koji omogućuje precizno mjerenje. Određeni proizvodi bit će povučeni iz prometa budući da njihova jačina ne odgovara novoj dozi.
- Nema podataka koji govore u prilog primjeni domperidona za druga stanja poput napuhavanja ili žgaravice, tako da lijek više nije odobren za liječenje ovih stanja.
- Bolesnici s određenim postojećim srčanim problemima te osobe koje uzimaju određene druge lijekove koji potenciraju djelovanje domperidona ili smanjuju njegovu razgradnju u tijelu ne smiju uzimati domperidon.
- Bolesnici ili pružatelji skrbi koji imaju razloge za zabrinutost trebaju se obratiti zdravstvenim djelatnicima. Osobe koje uzimaju domperidon dugoročno ili u većim dozama, te za druga stanja osim mučnine i povraćanja moraju se savjetovati sa svojim liječnikom pri sljedećem zakazanom pregledu ili se obratiti svojem ljekarniku i savjetovati se o svojoj terapiji.

Informacije za zdravstvene djelatnike

- Pregledom dokaza potvrđeno je malo povećanje rizika od ozbiljnih srčanih nuspojava povezanih s primjenom domperidona, uključujući produljenje QTc-a, *torsade de pointes*, ozbiljnu ventrikularnu aritmiju i iznenadnu srčanu smrt. Povišen rizik uočen je u bolesnika starijih od 60 godina, odraslih osoba koje su uzimale dnevne peroralne doze veće od 30 mg i osoba koje su istovremeno uzimale lijekove za produljenje QT-a ili inhibitore CYP3A4.

- Omjer koristi i rizika povezanih s lijekom domperidon ostaje pozitivan kod ublažavanja simptoma mučnine i povraćanja. Dostupni dokazi djelotvornosti nisu bili dostatni kako bi podržali primjenu u drugim indikacijama.
- Domperidon treba uvijek koristiti u najmanjoj djelotvornoj dozi tijekom najkraćeg mogućeg trajanja. Maksimalno trajanje liječenja najčešće ne smije premašiti tjedan dana.
- Nova preporučena doza u odraslih osoba (i adolescenata ≥ 35 kg u slučajevima kada je primjena dopuštena) iznosi 10 mg peroralno maksimalno do tri puta dnevno (maksimalna dnevna doza je 30 mg). Odrasle osobe mogu također primiti 30 mg dva puta dnevno rektalno kao supozitorije.
- U slučajevima kada su lijekovi koji sadrže domperidon dostupni za djecu, preporučena doza iznosi 0,25 mg/kg tjelesne težine do tri puta dnevno peroralno. Peroralna suspenzija mora biti primijenjena pomoću prilagođene mjerne oralne šprice kako bi se doza za pedijatrijske bolesnike točno izmjerila.
- Lijekovi koji sadrže domperidon kontraindicirani su u bolesnika s ozbiljnim oštećenjem jetre, stanjima kod kojih srčano provođenje jest ili može biti oštećeno te u slučajevima kada u podlozi postoji srčano oboljenje poput kongestivnog zatajenja srca i kada se primjenjuju istovremeno s lijekovima koji produljuju QT ili snažnim inhibitorima CYP3A4.
- Formulacije koje nisu u skladu s novim preporukama za doziranje bit će povučene s tržišta, kao i kombinacije domperidona i cinarizina. Ažurirane su informacije o lijekovima koji sadrže domperidon, a zdravstvenim djelatnicima poslano je pismo u kojem se pojašnjavaju preporuke.

Ove se preporuke temelje na pažljivom pregledu podataka o sigurnoj primjeni i djelotvornosti domperidona dostupnih iz različitih izvora. Sadrže sažete nekliničke i kliničke podatke, objavljene i neobjavljene, uključujući opsežno ispitivanje QT-a, kumulativan pregled izvještaja o slučajevima srčanih poremećaja i vaskularna istraživanja iz baza podataka o sigurnoj primjeni za lijekove koji sadrže domperidon, farmakoepidemiološka ispitivanja, kao i objavljena i neobjavljena ispitivanja o djelotvornosti.

- Načelno je dostupno dovoljno dokaza koji potvrđuju primjenu peroralnog domperidona od 10 mg do tri puta dnevno u općenitoj indikaciji liječenja mučnine i povraćanja u odraslih osoba. Dostupni su ograničeni podaci koji podržavaju pedijatrijsku primjenu u ovoj indikaciji, a iako se ne očekuje različit mehanizam djelovanja u odraslih osoba i djece, zatražena su ispitivanja s ciljem prikupljanja dodatnih podataka koji podržavaju djelotvornost u pedijatrijskoj populaciji.
- Podaci koji podržavaju druge indikacije bili su iznimno ograničeni. Bilo je malo dokaza u prilog dugoročne djelotvornosti domperidona u dispepsiji i poremećaju gastroezofagealnog refluksa. Stoga se ne smatra da koristi u ovim indikacijama nadmašuju rizik.
- Iako rezultati temeljitog ispitivanja QT-a s domperidonom ukazuju da lijek ne produljuje QTc interval u velikoj mjeri ako se primjenjuje u zdravih osoba u dozi od 10 mg i 20 mg četiri puta dnevno, postoje ograničenja u ispitivanju koja ograničavaju donošenje zaključaka.
- Pregled baze podataka o sigurnosti originalnog lijeka obuhvatio je 342 ozbiljna izvještaja o srčanim događajima ili vaskularnim istraživanjima pokazao je veliku učestalost povezanosti kardiovaskularnih faktora rizika, kardiovaskularne povijesti i istodobne primjene drugih lijekova sa srčanim aritmijama u oboljelih bolesnika. Od 57 prijavljenih kardiovaskularnih žrtava, 27 je imalo i druge rizične faktore, dok je kod 13 uočen nevjerodostojan odnos s primjenom domperidona ili alternativnu etiologiju. Načelno, pregledi sigurnosti primjene lijeka ukazuju na to da je otprilike 40% takvih događaja prijavljeno u bolesnika starijih od 60 godina.

- Značajan broj slučajeva prijavljen je s lijekovima koji se primjenjuju istodobno ili za koje se sumnja da uzrokuju nuspojave, a za koje je poznato da produljuju QT interval, inhibitorima CYP3A4 ili diureticima koji uzrokuju gubitak kalija. Ovo je u skladu s podacima koji potječu iz ispitivanja o interakciji među lijekovima i iz spontanijih prijava. Odgovarajuće mjere minimiziranja rizika stoga su uključene u informacije o proizvodu kako bi se riješio ovaj problem.
- Epidemiološka ispitivanja uglavnom ukazuju na to da je izlaganje domperidonu povezano s povećanjem rizika od iznenadne srčane smrti ili ventrikularne aritmije. Neka od ovih ispitivanja podržavaju veći rizik u bolesnika starijih od 60 godina ili onih koji uzimaju velike doze (više od 30 mg/dan).

Više o lijeku

Lijekovi koji sadrže domperidon odobreni su u većini država članica EU-a putem nacionalnih postupaka iz 1970.-ih i dostupni su na području cijelog EU-a kao bezreceptni lijekovi i lijekovi koji se izdaju na liječnički recept. Dostupni su kao tablete, peroralna suspenzija i supozitoriji pod različitim trgovačkim nazivima (poput Motilium). Kombinirani proizvod s cinarizinom (antihistaminom) dostupan je u pojedinim državama članicama za liječenje bolesti kretanja.

Domperidon djeluje inhibirajući receptore za neurotransmitor dopamina koji se nalazi u crijevima i djelu mozga povezanim s povraćanjem. Ovo pomaže pri sprječavanju mučnine (osjećaja slabosti) i povraćanju.

Više o postupku

Pregled domperidona pokrenut je 1. ožujka 2013. na zahtjev belgijske agencije za lijekove, Savezne agencije za lijekove i zdravstvene proizvode (FAGG-AFMPs), sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ.

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilacije (PRAC) prvo je pokrenulo pregled ovih podataka. Preporuke PRAC-a dostavljene su Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), koja je usvojila konačno mišljenje. CMDh, tijelo koje predstavlja države članice EU-a, odgovorno je za osiguravanje usklađenog standarda sigurne primjene za lijekove odobrene putem nacionalnih postupaka diljem EU-a.

Budući da je mišljenje CMDh-a usvojeno većinom glasova, dostavljeno je Europskoj komisiji, koja ga je potvrdila i donijela konačnu obvezujuću odluku valjanu na cijelom području EU-a 1. rujna 2014.

[Kontaktirajte s našim službenicima za medije](#)

Monika Benstetter ili Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu