



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 september 2014
EMA/465179/2014

Beperkingen inzake het gebruik van geneesmiddelen die domperidon bevatten

Op 23 april 2014 heeft de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)) ingestemd met aanbevelingen om het gebruik van geneesmiddelen die domperidon bevatten te beperken. De CMD(h), een regelgevend orgaan op het gebied van geneesmiddelen dat de lidstaten van de EU vertegenwoordigt, was het ermee eens dat deze geneesmiddelen alleen mogen worden gebruikt om de symptomen van misselijkheid en braken te verlichten, dat doseringen en de behandelingsduur moeten worden beperkt en dat deze in voorkomend geval zorgvuldig moeten worden aangepast op basis van het gewicht van de patiënt voor gebruik bij kinderen. De aanbevelingen werden oorspronkelijk gedaan door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA tijdens zijn vergadering van 3-6 maart, na zorgvuldige evaluatie van het beschikbare bewijsmateriaal over de voordelen en risico's van dergelijke geneesmiddelen.

Domperidon-bevattende geneesmiddelen zijn op nationaal niveau in afzonderlijke lidstaten van de EU goedgekeurd voor de behandeling van misselijkheid en braken door verscheidene oorzaken, maar ook voor de behandeling van symptomen zoals opgezetten buik, ongemak en brandend maagzuur.

De beoordeling van domperidon werd uitgevoerd op verzoek van de Belgische instantie inzake geneesmiddelen naar aanleiding van punten van zorg over de effecten van het geneesmiddel op het hart. De injecteerbare vorm van domperidon werd vanwege dergelijke bijwerkingen in 1985 uit de handel genomen. De ernstige bijwerkingen die domperidon op het hart heeft, zoals verlenging van het QT-interval (een verandering van de elektrische activiteit van het hart) en aritmieën (onstabiele hartslag), zijn al eerder door het EMA beoordeeld en de productinformatie is bijgewerkt met relevante waarschuwingen. Er bleven echter meldingen komen van gevallen van hartproblemen bij patiënten die het geneesmiddel gebruikten en het PRAC werd daarom gevraagd te onderzoeken of de voordelen nog steeds groter waren dan de risico's voor deze geneesmiddelen voor de goedgekeurde vormen van gebruik en verschijningsvormen, en of de vergunningen voor het in de handel brengen ervan in de gehele EU moeten worden gehandhaafd of gewijzigd.

Het CMD(h) bevestigde met meerderheid van stemmen de aanbeveling van het PRAC dat domperidon-bevattende geneesmiddelen beschikbaar moeten blijven en in de EU gebruikt kunnen blijven worden voor de behandeling van de symptomen van misselijkheid en braken, maar dat de aanbevolen dosis



moet worden verlaagd naar 10 mg, maximaal driemaal daags toegediend via de mond, voor volwassenen en jongeren met een gewicht van 35 kg of meer. Deze patiënten kunnen het geneesmiddel ook krijgen als zetabletten van 30 mg, tweemaal daags. Producten die zijn goedgekeurd voor kinderen en jongeren met een gewicht van minder dan 35 kg dienen via de mond toegediend te worden in een dosis van 0,25 mg per kg lichaamsgewicht, maximaal driemaal daags. Vloeibare formuleringen worden geleverd met een meethulpmiddel voor nauwkeurige dosering op basis van lichaamsgewicht. Het geneesmiddel mag normaal niet langer dan één week worden gebruikt.

Domperidon is niet meer goedgekeurd voor de behandeling van andere aandoeningen zoals opgezette buik of brandend maagzuur. Het mag niet worden gegeven aan patiënten met een matig of ernstig gestoorde leverfunctie of bij patiënten met bestaande afwijkingen van de elektrische activiteit in het hart of het hartritme of die een verhoogd risico lopen op dergelijke effecten. Daarnaast mag het niet worden gebruikt met andere geneesmiddelen die vergelijkbare effecten op het hart hebben of de afbraak van domperidon in het lichaam verminderen (en zo het risico op bijwerkingen verhogen). De productinformatie is op passende wijze gewijzigd. Producten die een dosis van 20 mg via de mond leveren en zetabletten van 10 of 60 mg worden niet meer aanbevolen voor gebruik en dienen uit de handel te worden genomen. Hetzelfde geldt voor combinatieproducten met cinnarizine (een antihistamine), indien verkrijgbaar.

Hoewel gebruik buiten de goedgekeurde indicaties (off-labelgebruik) niet binnen het toepassingsgebied van de beoordeling viel, dienen telkens wanneer domperidon wordt gebruikt de principes die ten grondslag liggen aan deze aanbevelingen te worden overwogen.

Omdat het standpunt van de CMD(h) met meerderheid van stemmen werd bepaald, werd het toegezonden aan de Europese Commissie, die het bekrachtigde en een in de hele EU geldig definitief juridisch bindend besluit nam.

Informatie voor patiënten

- Domperidon is een geneesmiddel dat is gebruikt voor verscheidene maag- en spijsverteringsproblemen. Er was bezorgdheid dat het middel het risico op bijwerkingen op het hart zou kunnen verhogen, zoals een gevaarlijk onregelmatige hartslag bij sommige patiënten.
- Omdat uit een beoordeling was gebleken dat de risico's van domperidon het grootst zijn bij hoge doses of wanneer het langdurig wordt gebruikt, mag het geneesmiddel alleen worden goedgekeurd voor gebruik in lage doses om symptomen van misselijkheid en braken te behandelen. De behandeling mag doorgaans alleen voor maximaal één week worden gegeven.
- De aanbevolen dosis voor volwassenen is 10 mg via de mond, maximaal driemaal daags, of tweemaal daags 30 mg als zetablet. Als er geschikte middelen voor kinderen beschikbaar zijn, moeten de doses worden berekend aan de hand van het lichaamsgewicht en worden gegeven met een hulpmiddel waarmee nauwkeurig kan worden afgemeten. Sommige producten worden uit de handel genomen omdat de sterkte ervan niet overeenkomt met de nieuwe doses.
- Er is geen goed bewijs dat het gebruik van domperidon voor andere aandoeningen zoals opgezette buik en brandend maagzuur ondersteunt. Daarom is het niet meer goedgekeurd voor de behandeling van deze aandoeningen.
- Patiënten met bepaalde bestaande hartproblemen of die bepaalde andere geneesmiddelen gebruiken die de effecten van domperidon versterken of de afbraak ervan in het lichaam verminderen, mogen domperidon niet gebruiken.
- Patiënten of hun verzorgers die zich zorgen maken, dienen een professionele zorgverlener te raadplegen. Patiënten die domperidon langdurig of in hogere doses gebruiken, of voor andere

aandoeningen dan misselijkheid en braken, moeten hun arts raadplegen bij de eerstvolgende afspraak of contact opnemen met hun apotheker om hun behandeling te bespreken.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Een beoordeling van het bewijsmateriaal bevestigt een klein verhoogd risico op ernstige cardiale bijwerkingen samenhangend met het gebruik van domperidon, waaronder QTc-verlenging, torsade de pointes, ernstige ventriculaire aritmie en acute hartdood. Een hoger risico werd waargenomen bij patiënten ouder dan 60 jaar, volwassenen die dagelijks orale doses van meer dan 30 mg innemen en patiënten die gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen of CYP3A4-remmers gebruiken.
- De baten-risicoverhouding van domperidon blijft positief wat betreft de verlichting van de symptomen van misselijkheid en braken. Het beschikbare bewijs van de werkzaamheid was niet voldoende om het gebruik ervan voor andere indicaties te ondersteunen.
- Domperidon dient te worden gebruikt in de laagste werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke duur. De maximale behandelingsduur mag doorgaans niet meer dan één week zijn.
- De nieuwe aanbevolen dosis voor volwassenen (en jongeren ≥ 35 kg indien goedgekeurd) is 10 mg oraal, maximaal driemaal daags (maximale dosis van 30 mg per dag). Volwassenen kunnen ook tweemaal daags rectaal 30 mg krijgen in de vorm van zetpillen.
- Indien er voor kinderen geschikte domperidonproducten beschikbaar zijn, is de aanbevolen dosis 0,25 mg/kg lichaamsgewicht, maximaal driemaal daags in te nemen via de mond. Voor nauwkeurige afmeting van doses voor pediatrische patiënten, dienen orale suspensies te worden gegeven met behulp van een aangepaste orale spuit met schaalverdeling.
- Domperidonproducten worden gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, aandoeningen waarbij de hartgeleiding verstoord is of verstoord kan zijn of bij wie sprake is van onderliggende hartaandoeningen zoals congestief hartfalen en bij gelijktijdig gebruik met QT-verlengende geneesmiddelen of krachtige CYP3A4-remmers.
- Formuleringen die niet overeenkomen met de nieuwe doseringsaanbevelingen worden uit de handel genomen, evenals combinaties van domperidon met cinnarizine. De productinformatie voor domperidon-bevattende producten is bijgewerkt en professionele zorgverleners hebben een brief toegestuurd gekregen waarin de nieuwe aanbevelingen uiteengezet worden.

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op zorgvuldige overweging van uit diverse bronnen afkomstige gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van domperidon. Deze bestonden uit niet-klinische en klinische gegevens, zowel gepubliceerd als ongepubliceerd, waaronder een grondig QT-onderzoek, cumulatieve beoordeling van case reports van hartaandoeningen en vaatonderzoeken uit de veiligheidsdatabanken voor domperidonproducten, farmaco-epidemiologische onderzoeken en gepubliceerde en ongepubliceerde werkzaamheidsonderzoeken.

- Over het geheel genomen was er voldoende bewijs ter ondersteuning van het gebruik van oraal domperidon in een dosis van 10 mg, maximaal driemaal daags, voor een algemene indicatie van behandeling van misselijkheid en braken bij volwassenen. Er waren beperkte gegevens ter ondersteuning van pediatrisch gebruik voor deze indicatie en hoewel het werkingsmechanisme bij volwassenen naar verwachting niet anders is dan bij kinderen, is verzocht onderzoek te doen om verdere gegevens te genereren ter ondersteuning van de werkzaamheid bij pediatrische patiënten.
- Gegevens ter ondersteuning van andere indicaties waren zeer beperkt. Er was met name weinig bewijs ter ondersteuning van de langdurige werkzaamheid van domperidon bij dyspepsie en

gastro-oesofageale reflux. De voordelen bij deze indicaties werden daarom niet beschouwd als groter dan het risico.

- Hoewel de resultaten van het grondige QT-onderzoek met domperidon erop wijzen dat het middel het QTc-interval niet significant verlengt bij toediening aan gezonde personen in een dosis van viermaal daags 10 mg en 20 mg, heeft het onderzoek beperkingen die de conclusies die kunnen worden getrokken, beperken.
- Een beoordeling van de veiligheidsdatabank van het oorspronkelijke product met 342 ernstige meldingen van cardiale voorvallen of vaatonderzoeken belichtte de hoge frequentie van ermee gepaard gaande cardiovasculaire risicofactoren, cardiovasculaire voorgeschiedenis en gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die gepaard gaan met cardiale aritmieën bij de betreffende patiënten. Van de 57 gemelde cardiovasculaire sterfgevallen, hadden 27 andere risicofactoren, terwijl bij 13 het verband met toediening van domperidon onaannemelijk was of er sprake was van een alternatieve etiologie. In het algemeen wijzen veiligheidsbeoordelingen erop dat het bij ongeveer 40% van dergelijke meldingen gaat om patiënten ouder dan 60 jaar.
- Er is een aanzienlijk aantal gevallen gemeld met gelijktijdige of medeverdachte medicatie waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengt, CYP3A4-remmers of kaliumafdrijvende diuretica. Dit komt overeen met de gegevens afkomstig van geneesmiddeleninteractieonderzoeken en van spontane meldingen.
- In de productinformatie zijn daarom passende risicobeperkende maatregelen opgenomen om dit probleem aan te pakken.
- Epidemiologische onderzoeken duiden er in het algemeen op dat domperidonblootstelling gepaard ging met een verhoogd risico op acute hartdood of ventriculaire aritmie. Sommige van deze onderzoeken ondersteunden ook een groter risico bij patiënten ouder dan 60 jaar of die hoge doses gebruikten (meer dan 30 mg/dag).

Meer over het geneesmiddel

Domperidon-bevattende geneesmiddelen zijn in de meeste EU-lidstaten al sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw toegelaten via nationale procedures en zijn alom verkrijgbaar als niet-receptplichtige of receptplichtige geneesmiddelen. Ze zijn verkrijgbaar in de vorm van tabletten, orale suspensie en zetpillen onder verscheidene handelsnamen (zoals Motilium). In sommige lidstaten is een combinatieproduct met cinnarizine (een antihistamine) verkrijgbaar voor de behandeling van reisziekte.

Domperidon werkt door blokkering van receptoren voor de neurotransmitter dopamine, die voorkomt in het darmkanaal en in het deel van de hersenen dat betrokken is bij braken. Dit helpt misselijkheid en braken voorkomen.

Meer over de procedure

De beoordeling van domperidon werd op 1 maart 2013 in gang gezet op verzoek van de Belgische instantie inzake geneesmiddelen, het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG-AFMPS) krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG.

Een eerste beoordeling van deze gegevens werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC). De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor

menselijk gebruik) (CMD(h)), die een definitief standpunt bepaalde. De CMD(h), een orgaan dat de lidstaten van de EU vertegenwoordigt, is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen voor geneesmiddelen die in de hele EU zijn toegelaten via nationale procedures.

Omdat het standpunt van de CMD(h) met meerderheid van stemmen werd bepaald, werd het toegezonden aan de Europese Commissie, die het bekrachtigde en op 1 september 2014 een in de hele EU geldig definitief juridisch bindend besluit nam.

Neem contact op met onze persvoorlichters

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu