



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 września 2014 r.  
EMA/465179/2014

## Ograniczenia stosowania leków zawierających domperidon

W dniu 23 kwietnia 2014 r. grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh) zatwierdziła nowe zalecenia o ograniczeniu stosowania leków zawierających domperidon. CMDh, organ nadzorujący reprezentujący państwa członkowskie UE, zgodził się co do tego, że leki te powinny być stosowane wyłącznie w celu łagodzenia objawów nudności i wymiotów, dawki i czas trwania leczenia powinny być ograniczone oraz że powinny one być dokładnie dostosowane do masy ciała pacjenta w przypadku, gdy można stosować je u dzieci. Zalecenia te zostały pierwotnie wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków na posiedzeniu w dniach 3–6 marca po dokładnym przeanalizowaniu materiału dowodowego dotyczącego korzyści i ryzyka stosowania takich leków.

Leki zawierające domperidon zostały dopuszczone do obrotu przez poszczególne państwa członkowskie UE w leczeniu nudności i wymiotów o różnym podłożu, a także w leczeniu objawów takich jak wzdęcia, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej i zgaga.

Ponowna ocena domperidonu została przeprowadzona na wniosek belgijskiego organu ds. leków dotyczący wątpliwości odnośnie do wpływu leku na czynność serca. Postać domperidonu przeznaczona do wstrzykiwań została wycofana w 1985 r. ze względu na tego typu działania niepożądane. Poważne działania niepożądane względem serca występujące po podaniu domperidonu, w tym wydłużenie odstępu QT (zaburzenie aktywności elektrycznej serca) oraz arytmie (nieregularna praca serca), wcześniej były oceniane przez EMA, a informacja o produkcie została zaktualizowana o odpowiednie ostrzeżenia. Jednak w dalszym ciągu zgłaszano przypadki problemów z sercem u pacjentów otrzymujących lek i w związku z tym zwrócono się do PRAC o zbadanie, czy korzyści ze stosowania tych leków w ich zatwierdzonych zastosowaniach i postaciach nadal przewyższają ryzyko oraz czy ich pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny być utrzymane lub zmienione na terenie całej UE.

CMDh zatwierdziła większością głosów zalecenie PRAC, zgodnie z którym leki zawierające domperidon powinny pozostać dostępne i nadal mogą być stosowane w UE w leczeniu objawów nudności i wymiotów, ale zalecana dawka powinna być zmniejszona do 10 mg doustnie do trzech razy na dobę u osób dorosłych i młodzieży o masie ciała 35 kg lub większej. Pacjenci ci mogą również otrzymywać lek w postaci czopków 30 mg dwa razy na dobę. Produkty zatwierdzone do stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 35 kg powinny być podawane doustnie w dawce 0,25 mg/kg masy ciała do trzech razy na dobę. Do płynnych preparatów będą dołączone przyrządy pomiarowe, co pozwoli na



dokładne dostosowanie dawki do masy ciała. Standardowo lek nie powinien być stosowany przez okres dłuższy niż jeden tydzień.

Domperidon nie będzie już dopuszczony do stosowania w leczeniu innych dolegliwości, takich jak wzdęcia lub zgaga. Nie należy go podawać pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bądź pacjentom, u których już występują zaburzenia aktywności elektrycznej serca lub zaburzenia rytmu serca, albo pacjentom, u których ryzyko wystąpienia takich zaburzeń jest zwiększone. Ponadto nie powinno się go stosować z innymi lekami, które w podobny sposób wpływają na czynność serca lub zmniejszają szybkość rozkładu domperidonu w organizmie (co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych). Informacja o produkcie została odpowiednio zmieniona. Produkty zawierające dawkę doustną 20 mg oraz czopki 10 lub 60 mg nie są już zalecane do stosowania i powinny zostać wycofane, podobnie jak preparaty złożone zawierające cynaryzynę (lek przeciwhistaminowy), jeśli były dostępne.

Choć w ponownej ocenie nie uwzględniono stosowania poza zatwierdzonymi wskazaniami (stosowania niezgodnie z zaleceniami), założenia stanowiące podstawę zaleceń powinny być wzięte pod uwagę w każdym przypadku stosowania domperidonu.

Ponieważ CMDh przyjęła to stanowisko większością głosów, zostało ono przekazane do Komisji Europejskiej, która je zatwierdziła i wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję ważną w całej UE.

### **Informacje dla pacjentów**

- Domperidon to lek stosowany w leczeniu różnych zaburzeń czynności żołądka i procesu trawienia. Istniały obawy, że stosowanie leku może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych względem serca, w tym niebezpiecznie nieregularnej pracy serca u niektórych pacjentów.
- Ponieważ w procedurze ponownej oceny wykazano, że ryzyko związane ze stosowaniem domperidonu jest największe przy podawaniu wysokich dawek lub podawaniu przez dłuższy czas, lek powinien być zatwierdzony do stosowania wyłącznie w niskich dawkach w leczeniu objawów nudności i wymiotów. Zasadniczo leczenie powinno trwać do jednego tygodnia.
- Zalecana dawka dla osób dorosłych wynosi 10 mg doustnie do trzech razy na dobę lub 30 mg w postaci czopków dwa razy na dobę. W przypadku gdy odpowiednie produkty są dostępne dla dzieci, dawki powinny być obliczane w zależności od masy ciała i podawane za pomocą przyrządu, który umożliwia dokładny pomiar. Niektóre produkty zostaną wycofane z rynku, ponieważ ich moc dawki nie jest zgodna z nowo przyjętym dawkowaniem.
- Nie istnieją mocne dowody uzasadniające stosowanie domperidonu w przypadku innych dolegliwości, takich jak wzdęcia lub zgaga, zatem nie jest on już dopuszczony do stosowania w ich leczeniu.
- Pacjenci z pewnymi zaburzeniami czynności serca lub pacjenci przyjmujący pewnie leki wzmacniające działanie domperidonu bądź zmniejszające szybkość jego rozkładu nie powinni przyjmować domperidonu.
- W razie wątpliwości pacjenci lub osoby opiekujące się nimi powinni porozmawiać z personelem medycznym. Osoby przyjmujące domperidon przez długi czas lub w wyższych dawkach bądź w celu leczenia dolegliwości innych niż nudności i wymioty powinny skonsultować się ze swoim lekarzem podczas najbliższej zaplanowanej wizyty lub porozmawiać z farmaceutą w celu omówienia leczenia.

## Informacje dla personelu medycznego

- Ocena materiału dowodowego potwierdza niewielki wzrost ryzyka wystąpienia poważnych niepożądanych działań leku związanych ze stosowaniem domperidonu, w tym wydłużenia QTc, częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes, poważnej arytmii komorowej i nagłej śmierci sercowej. Większe ryzyko zaobserwowano u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, osób dorosłych przyjmujących dawki doustne powyżej 30 mg oraz osób jednocześnie przyjmujących leki wydłużające odstępn QT lub inhibitory cytochromu CYP3A4.
- Stosunek korzyści do ryzyka stosowania domperidonu pozostaje korzystny w łagodzeniu objawów nudności i wymiotów. Dostępne dane dotyczące skuteczności nie były wystarczające do uzasadnienia jego stosowania w innych wskazaniach.
- Domperidon należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce i przez możliwie najkrótszy okres. Standardowo maksymalny czas trwania leczenia nie powinien przekraczać jednego tygodnia.
- Nowa zalecana dawka dla osób dorosłych (i młodzieży  $\geq 35$  kg masy ciała, jeśli jest zatwierdzona) wynosi 10 mg doustnie do trzech razy na dobę (maksymalna dawka 30 mg/dobę). Osoby dorosłe mogą również przyjmować 30 mg dwa razy na dobę doodbytniczo w postaci czopków.
- W przypadku gdy dostępne są produkty zawierające domperidon dla dzieci, zalecana dawka wynosi 0,25 mg/kg masy ciała doustnie do trzech razy na dobę. W celu dokładnego odmierzenia dawek dla dzieci zawiesiny doustne należy podawać dzieciom za pomocą strzykawki doustnej z podziałką.
- Stosowanie produktów zawierających domperidon jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, pacjentów ze schorzeniami, w których przewodnictwo serca jest lub może być zaburzone lub w których współistnieją choroby serca, takie jak zastoinowa niewydolność serca, a także u pacjentów, którym jednocześnie podaje się leki wydłużające odstępn QT lub silne inhibitory cytochromu CYP3A4.
- Preparaty niezgodne z nowymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania oraz kombinacje domperidonu z cynaryzyną zostaną wycofane z obrotu. Informacja o produkcie dotycząca produktów zawierających domperidon została zaktualizowana, a do personelu medycznego wysłano komunikat wyjaśniający nowe zalecenia.

Zalecenia te oparte są na gruntownej analizie danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności domperidonu, pochodzących z różnych źródeł. Uwzględniono w niej dane niekliniczne i kliniczne, opublikowane i nieopublikowane, w tym badania odstępn QT, zbiorczy przegląd przypadków zaburzeń serca oraz badań diagnostycznych naczyń z baz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających domperidon, badania farmakoepidemiologiczne, oraz opublikowane i nieopublikowane badania skuteczności.

- Podsumowując, istnieją wystarczające dowody uzasadniające doustne stosowanie domperidonu w dawce 10 mg do trzech razy na dobę z ogólnym wskazaniem na leczenie nudności i wymiotów u osób dorosłych. Istnieją ograniczone dane uzasadniające stosowanie domperidonu w tym wskazaniu u dzieci i choć oczekuje się, że mechanizm działania u osób dorosłych i dzieci jest taki sam, nakazano przeprowadzenie dalszych badań w celu uzyskania danych potwierdzających skuteczność leku u dzieci.
- Dane uzasadniające inne wskazania są bardzo ograniczone. W szczególności istnieje niewiele dowodów świadczących o długoterminowej skuteczności leczenia domperidonem w dyspepsji oraz refluksie żołądkowo-przełykowym. W związku z tym uznano, że korzyści ze stosowania leku w tych wskazaniach nie przewyższają ryzyka.

- Choć wyniki badania odstępu QT z zastosowaniem domperidonu wskazują, że nie wydłuża on znacząco odstępu QTc przy podawaniu osobom zdrowym w dawkach 10 mg i 20 mg cztery razy na dobę, w badaniu istnieją ograniczenia niepozwalające wyciągnąć odpowiednich wniosków.
- Ponowna ocena bazy danych bezpieczeństwa innowacyjnego produktu leczniczego, zawierająca 342 przypadki poważnych zdarzeń sercowych lub badań diagnostycznych naczyń, podkreśliła dużą częstość występowania u pacjentów powiązanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie oraz jednoczesnego stosowania leków związanych z arytmia serca. Z 57 zgłoszonych przypadków śmierci z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w 27 przypadkach wystąpiły inne czynniki ryzyka, natomiast w 13 przypadkach związek z podawaniem domperidonu był mało prawdopodobny lub etiologia była inna. Oceny bezpieczeństwa zasadniczo wskazują, że około 40% tych przypadków dotyczyło pacjentów powyżej 60. roku życia.
- W znacznej liczbie przypadków zgłoszono jednocześnie przyjmowane lub podejrzewane leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, inhibitory cytochromu CYP3A4 oraz diuretyki zwiększające wydalanie potasu. Jest to zgodne z danymi pochodzącymi z badań interakcji leków oraz ze zgłoszeń spontanicznych. W związku z tą kwestią w informacji o produkcie zawarto odpowiednie działania służące zminimalizowaniu ryzyka.
- Badania epidemiologiczne wskazują, że narażenie na domperidon wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nagłej śmierci sercowej lub arytmii komorowej. Według niektórych z tych badań istnieje zwiększone ryzyko u pacjentów powyżej 60. roku życia lub u pacjentów przyjmujących wysokie dawki (powyżej 30 mg/dobę).

---

## Więcej informacji o leku

Leki zawierające domperidon są dopuszczone do obrotu w większości państw członkowskich UE w drodze procedur krajowych od lat 70. XX wieku i są powszechnie dostępne bez recepty lub wyłącznie z przepisu lekarza. Są one dostępne w postaci tabletek, zawiesiny doustnej i czopków pod różnymi nazwami handlowymi (np. Motilium). W niektórych państwach członkowskich dostępny jest preparat złożony zawierający cynaryzynę (lek przeciwhistaminowy), stosowany w leczeniu choroby lokomocyjnej.

Domperidon działa poprzez blokowanie receptorów neurotransmitera dopaminy znajdujących się w jelicie i w części mózgu związanej z wymiotami. Pomaga to zapobiegać mdłościom i wymiotom.

## Więcej informacji o procedurze

Niniejszą procedurę ponownej oceny domperidonu wszczęto w dniu 1 marca 2013 r. na wniosek belgijskiego organu ds. leków, Federalnej Agencji Leków i Produktów Medycznych (FAGG-AFMPS), zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Ponowną ocenę dostępnych danych początkowo prowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). Zalecenia PRAC zostały przekazane do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh), która przyjęła ostateczne stanowisko w tej sprawie. CMDh, jako organ reprezentujący państwa członkowskie UE, jest odpowiedzialna za ujednolicenie standardów bezpieczeństwa w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych w całej UE.

Ponieważ CMDh przyjęła to stanowisko większością głosów, zostało ono przekazane do Komisji Europejskiej, która je zatwierdziła i w dniu 1 września 2014 r. przyjęła ostateczną, prawnie wiążącą decyzję ważną w całej UE.

#### **Dane kontaktowe naszych rzeczników prasowych**

---

Monika Benstetter lub Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)