



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1. septembra 2014  
EMA/465179/2014

## Obmedzenia týkajúce sa používania liekov obsahujúcich domperidón

Dňa 23. apríla 2014 Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh) schválila odporúčania na obmedzenie používania liekov obsahujúcich domperidón. Koordinačná skupina CMDh, regulačný orgán pre lieky, zastupujúci členské štáty EÚ, súhlasila s tým, že tieto lieky sa majú používať len na zmiernenie symptómov nevoľnosti a vracania, že dávky a dĺžka liečby majú byť obmedzené a majú sa starostlivo upraviť podľa hmotnosti pacienta, ak sú tieto lieky dostupné na použitie u detí. Tieto odporúčania pôvodne vydal Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC) agentúry EMA na svojom zasadnutí, ktoré sa konalo 3. až 6. marca, na základe podrobného vyhodnotenia dostupných dôkazov o prínosoch a rizikách takýchto liekov.

Lieky obsahujúce domperidón boli povolené vnútroštatne v jednotlivých členských štátoch EÚ na liečbu nevoľnosti a vracania z rôznych príčin, ale tiež na manažment takých symptómov ako je nadúvanie, dyskomfort a pálenie záhy.

Preskúmanie domperidónu sa uskutočnilo na žiadosť orgánu pre lieky v Belgicku v súvislosti s výhradami ohľadom účinku lieku na srdce. Injikovateľná forma domperidónu bola stiahnutá v roku 1985 pre takéto vedľajšie účinky. Agentúra EMA v minulosti hodnotila závažné účinky domperidónu na srdce vrátane predĺženia intervalu QT (zmeny elektrickej aktivity srdca) a arytmii (nestabilného srdcového pulzu) a informácie o výrobku boli aktualizované príslušnými upozoreniami. Naďalej však boli hlásené prípady srdcových problémov u pacientov užívajúcich tento liek a výbor PRAC bol preto požiadaný, aby preskúmal, či prínosy stále prevyšujú riziká týchto liekov v ich schválených použitíach a formách a či sa ich povolenia na uvedenie na trh majú zachovať alebo zmeniť v celej EÚ.

Koordinačná skupina CMDh potvrdila väčšinovým rozhodnutím odporúčanie výboru PRAC, že lieky obsahujúce domperidón majú byť naďalej dostupné a môžu sa používať v EÚ na manažment symptómov nevoľnosti a vracania, ale odporúčaná dávka sa má znížiť na 10 mg maximálne trikrát denne perorálne pre dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 35 kg alebo vyššou. Týmto pacientom sa liek môže podávať aj vo forme čapíkov v dávke 30 mg dvakrát denne. Výrobky povolené u detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 35 kg sa majú podávať perorálne v dávke 0,25 mg na kg telesnej hmotnosti, maximálne trikrát denne. K tekutým formám bude pribalená odmerka, ktorá umožní presné dávkovanie podľa telesnej hmotnosti. Liek sa za normálnych okolností nemá používať dlhšie ako jeden týždeň.



Domperidón už nebude povolený na liečbu iných stavov, ako je nadúvanie alebo pálenie záhy. Liek sa nesmie podávať pacientom, ktorí majú stredne závažnú alebo závažnú poruchu funkcie pečene, ani pacientom, ktorí majú existujúce abnormality elektrickej aktivity srdca alebo srdcového rytmu, alebo pacientom, ktorí majú zvýšené riziko takýchto účinkov. Okrem toho, liek sa nemá používať spolu s ďalšími liekmi, ktoré majú podobné účinky na srdce alebo ktoré znižujú rozpad domperidónu v tele (čím sa zvyšuje riziko vedľajších účinkov). Informácie o výrobku boli príslušne zmenené. Perorálne výrobky poskytujúce dávku 20 mg a čapíky s dávkou 10 alebo 60 mg sa už neodporúča používať a majú byť stiahnuté, ako aj kombinované výrobky s cinarizínom (antihistaminikom) v krajinách, v ktorých sú dostupné.

Aj keď tento prieskum nezahŕňal použitie mimo schválených indikácií, zásady, na ktorých sú tieto odporúčania založené, sa majú zohľadniť vždy, keď sa domperidón používa.

Keďže stanovisko koordinačnej skupiny CMDh bolo prijaté väčšinou hlasov, toto stanovisko bolo zaslané Európskej komisii, ktorá ho schválila a vydala záverečné, právne záväzné rozhodnutie platné v celej EÚ.

### Informácie pre pacientov

- Domperidón je liek, ktorý sa používa na rôzne žalúdočné a tráviace problémy. Boli vyslovené výhrady, že u niektorých pacientov by mohol zvýšiť riziko vedľajších účinkov na srdce vrátane nebezpečného nepravidelného srdcového pulzu.
- Keďže na základe preskúmania sa preukázalo, že riziká domperidónu sú väčšie vo vysokých dávkach alebo keď sa liek používa dlhšiu dobu, liek sa má povoliť len na použitie v nízkych dávkach na liečbu symptómov nauzey (pocitu nevoľnosti alebo nevoľnosti) a vracania. Liečba má zvyčajne trvať maximálne jeden týždeň.
- Odporúčaná dávka pre dospelých je 10 mg perorálne, maximálne trikrát denne alebo 30 mg vo forme čapíkov dvakrát denne. Ak sú pre deti dostupné vhodné výrobky, dávky sa majú vypočítať v závislosti od telesnej hmotnosti a liek sa má podávať prostredníctvom pomôcky, ktorá umožní presné dávkovanie. Niektoré výrobky budú stiahnuté z trhu, keďže ich sila nezodpovedá novým dávkam.
- K dispozícii nie sú dostatočné dôkazy na podporu používania domperidónu na iné stavy, ako je nadúvanie a pálenie záhy a liek už preto nie je povolený na liečbu týchto stavov.
- Pacienti s určitými existujúcimi srdcovými problémami alebo pacienti, ktorí užívajú určité ďalšie lieky, ktoré zvyšujú účinok domperidónu alebo znižujú jeho rozpad v tele, nemajú užívať domperidón.
- Pacienti alebo ich opatrovatelia, ktorí majú akékoľvek výhrady, by sa mali porozprávať so zdravotníckym pracovníkom. Osoby, ktoré užívajú domperidón dlhú dobu alebo vo vysokých dávkach, alebo na iné stavy ako je nevoľnosť a vracanie, by sa mali porozprávať so svojím lekárom pri ďalšej plánovanej návšteve, alebo by sa mali o svojej liečbe porozprávať s lekárnikom.

### Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Na základe preskúmania dôkazov sa potvrdzuje malé zvýšené riziko závažných srdcových nežiaducich reakcií na liek súvisiacich s používaním domperidónu vrátane predĺženia intervalu QTc, tzv. torsade de pointes (typ rýchleho srdcového pulzu), závažnej komorovej arytmie a náhlejšieho srdcovej smrti. Vyššie riziko sa pozorovalo u pacientov starších ako 60 rokov, u dospelých

užívajúcich denne perorálne dávky vyššie ako 30 mg a u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky predlžujúce interval QT alebo inhibítory CYP3A4.

- Pomer prínosu a rizika domperidónu je naďalej pozitívny pri zmiernení symptómov nevoľnosti a vracania. Dostupné dôkazy o účinnosti neboli dostatočné na podporu používania lieku v iných indikáciách.
- Domperidón sa má užívať v najnižšej účinnej dávke čo najkratšiu dobu. Maximálne trvanie liečby zvyčajne nemá prekročiť jeden týždeň.
- Nová odporúčaná dávka u dospelých (a dospievajúcich  $\geq 35$  kg, ak je to povolené) je 10 mg perorálne, maximálne trikrát denne (maximálna dávka je 30 mg denne). Dospelí môžu tiež užívať dávku 30 mg dvakrát denne rektálne vo forme čapíkov.
- Ak sú vhodné výrobky obsahujúce domperidón dostupné pre deti, odporúčaná perorálna dávka je 0,25 mg/kg telesnej hmotnosti, maximálne trikrát denne. Na presné odmeranie dávok pre pediatrických pacientov sa majú podávať perorálne suspenzie pomocou kalibrovannej perorálnej injekčnej striekačky.
- Výrobky obsahujúce domperidón sú kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, so stavmi, pri ktorých je alebo by mohla byť narušená vodivosť srdca, alebo ak je prítomné základné ochorenie srdca, napríklad kongestívne zlyhávanie srdca a keď sa súbežne podávajú lieky predlžujúce interval QT alebo silné inhibítory CYP3A4.
- Formy, ktoré nie sú konzistentné s novými odporúčaniami ohľadom dávkovania, budú stiahnuté z trhu, ako aj kombinácie domperidónu s cinarizínom. Informácie o výrobku pre lieky obsahujúce domperidón boli aktualizované a zdravotníckym pracovníkom bol zaslaný list vysvetľujúci nové odporúčania.

Tieto odporúčania sú založené na dôkladnom posúdení údajov o bezpečnosti a účinnosti domperidónu z rôznych zdrojov. K týmto zdrojom patrili neklinické a klinické údaje, publikované aj nepublikované vrátane dôkladného preskúmania intervalu QT, kumulatívny prehľad prípadových hlásení srdcových porúch a výskumy týkajúce sa cievneho systému z databáz bezpečnosti pre výrobky obsahujúce domperidón, farmakoepidemiologické štúdie a publikované aj nepublikované štúdie účinnosti.

- K dispozícii boli celkovo dostatočné dôkazy na podporu používania perorálneho domperidónu v dávke 10 mg maximálne trikrát denne vo všeobecnej indikácii liečba nevoľnosti a vracania u dospelých. K dispozícii boli obmedzené údaje na podporu pediatrického použitia v tejto indikácii a hoci sa nepredpokladá, že mechanizmus účinku u dospelých a detí sa odlišuje, boli potrebné štúdie na poskytnutie ďalších údajov na podporu účinnosti v pediatrickej populácii.
- Údaje na podporu iných indikácií boli mimoriadne obmedzené. K dispozícii bolo málo dôkazov, najmä na podporu dlhodobej účinnosti domperidónu pri dyspepsii a poruche gastroezofágového refluxu. Preto sa dospelo k záveru, že prínosy v týchto indikáciách neprevyšujú riziko.
- Aj keď z výsledkov dôkladného preskúmania intervalu QT pri užívaní domperidónu vyplynulo, že liek výrazne nepredlžoval interval QTc, keď sa podával zdravým subjektom v dávke 10 mg a 20 mg štyrikrát denne, štúdia obsahuje nedostatky, ktoré obmedzujú vyvodenie konkrétnych záverov.
- Na základe preskúmania databázy bezpečnosti pôvodného lieku, ktorá zahŕňala 342 závažných prípadov srdcových udalostí alebo výskumy kardiovaskulárnych udalostí, sa zdôraznila vysoká frekvencia súvisiacich kardiovaskulárnych rizikových faktorov, kardiovaskulárnej anamnézy a súbežnej liečby súvisiacej so srdcovými arytmiami u príslušných pacientov. Z 57 hlásených úmrtí na kardiovaskulárnu udalosť 27 pacientov malo ďalšie rizikové faktory, zatiaľ čo u 13 pacientov sa zistila buď nepravdepodobná súvislosť s podávaním domperidónu alebo iná etiológia. Z výskumov

bezpečnosti celkovo vyplýva, že asi 40 % takýchto prípadov sa vyskytlo u pacientov starších ako 60 rokov.

- Významný počet prípadov bol hlásený pri súbežnej liečbe liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT, inhibítormi CYP3A4 alebo diuretikami spôsobujúcimi stratu draslíka, alebo je podozrenie na takúto súvislosť. To je v súlade s údajmi, ktoré pochádzajú zo štúdií skúmajúcich liekové interakcie a zo spontánnych hlásení. V informáciách o výrobku boli preto na vyriešenie tejto otázky uvedené príslušné opatrenia na minimalizovanie rizík.
- Epidemiologické štúdie väčšinou naznačujú, že vystavenie domperidónu súvisí so zvýšením rizika náhlej srdcovej smrti alebo komorovej arytmie. Niektoré z týchto štúdií podporili tiež väčšie riziko u pacientov starších ako 60 rokov alebo u pacientov užívajúcich vysoké dávky (viac ako 30 mg/deň).

---

### Ďalšie informácie o lieku

Lieky obsahujúce domperidón boli vo väčšine členských štátov EÚ povolené vnútroštátnymi postupmi v 70. rokoch 20. storočia a bežne sú dostupné ako voľnopredajné lieky alebo lieky, výdaj ktorých je viazaný na lekárske predpis. Sú k dispozícii vo forme tabliet, perorálnej suspenzie a čapíkov pod rôznymi obchodnými názvami (napríklad Motilium). V niektorých členských štátoch je dostupný kombinovaný výrobok s cinarizínom (antihistaminikom) na liečbu kinetózy.

Domperidón účinkuje tak, že zablokuje receptory pre neurotransmitter dopamín, ktorý sa nachádza v čreve a v časti mozgu súvisiacej s vracaním. To pomáha zabrániť nauzee (pocitu nevoľnosti) a vracaniu.

### Ďalšie informácie o postupe

Preskúvanie domperidónu sa začalo 1. marca 2013 na žiadosť orgánu pre lieky v Belgicku, Federálnej agentúry pre lieky a zdravotnícke výrobky (FAGG-AFMPS) podľa článku 31 smernice 2001/83/ES.

Preskúvanie týchto údajov vykonal najprv Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC). Odporúčania výboru PRAC boli zaslané koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh), ktorá prijala záverečné stanovisko. Koordinácia skupina CMDh, orgán zastupujúci členské štáty EÚ, zodpovedá za zaručenie harmonizácie bezpečnostných noriem pre lieky schválené vnútroštátnymi postupmi v celej EÚ.

Kedže stanovisko koordinačnej skupiny CMDh bolo prijaté väčšinou hlasov, toto stanovisko bolo zaslané Európskej komisii, ktorá ho schválila a 1. septembra 2014 vydala záverečné, právne záväzné, rozhodnutie platné v celej EÚ.

---

### Obráťte sa na našich tlačových tajomníkov

Monika Benstetterová alebo Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

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