



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1. september 2014
EMA/465179/2014

Omejitev uporabe zdravil, ki vsebujejo domperidon

Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh), je 23. aprila 2014 potrdila priporočila za omejitev uporabe zdravil, ki vsebujejo domperidon. CMDh, regulativni organ za zdravila, ki zastopa države članice EU, se je strinjal, da se smejo ta zdravila uporabljati samo za lajšanje simptomov navzee (slabosti) in bruhanja, da je treba odmerke ter trajanje zdravljenja omejiti in da jih je treba skrbno prilagoditi bolnikovi telesni masi, če so na voljo za uporabo pri otrocih. Priporočila je na svojem sestanku od 3. do 6. marca prvotno pripravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri agenciji EMA, po skrbni presoji razpoložljivih dokazov o koristih in tveganjih teh zdravil.

Zdravila, ki vsebujejo domperidon, so bila v posameznih državah članicah EU nacionalno odobrena za zdravljenje navzee in bruhanja zaradi različnih vzrokov ter tudi za obravnavo simptomov, kot so napihnjenost, neugodje in zgaga.

Presojo domperidona so izvedli na zahtevo belgijske agencije za zdravila zaradi pomislekov, povezanih z učinki zdravila na srce. Domperidon za injiciranje je bil zaradi takih učinkov umaknjen leta 1985. Resne učinke domperidona na srce, vključno s podaljšanjem intervala QT (spremembo električne aktivnosti srca) in aritmijami (nestabilnim srčnim utripom), je predhodno že ocenila agencija EMA, informacije o zdravilu pa so bile posodobljene z ustreznimi opozorili. Vendar pa so pri bolnikih, ki so uporabljali ta zdravila, še naprej poročali o primerih srčnih težav, zato so odbor PRAC zaprosili, naj preveri, ali so koristi teh zdravil za odobreno uporabo in v odobrenih oblikah še vedno večje od z njimi povezanih tveganj ter ali je treba dovoljenja za promet z njimi ohraniti ali spremeniti po celotni EU.

Odbor CMDh je večinsko potrdil priporočilo odbora PRAC, naj zdravila, ki vsebujejo domperidon, ostanejo na voljo in se lahko še naprej uporabljajo v EU za obravnavo simptomov navzee ter bruhanja, vendar pa je treba priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike s telesno maso, večjo od 35 kg, zmanjšati na 10 mg, peroralno, do trikrat na dan. Ti bolniki lahko zdravilo prejmejo tudi v obliki 30-miligramske svečke dvakrat na dan. Zdravila, odobrena za otroke in mladostnike s telesno maso, manjšo od 35 kg, je treba dajati peroralno v odmerku 0,25 mg na kg telesne mase do trikrat na dan. Formulacijam v obliki tekočine bodo priloženi merilni pripomočki, ki bodo omogočali natančno odmerjanje glede na telesno maso. Zdravilo se navadno ne sme uporabljati dlje kot en teden.

Domperidon ne bo več odobren za zdravljenje drugih stanj, kot sta napihnjenost ali zgaga. Prav tako se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jetrnega delovanja, bolnikih z obstoječimi



abnormalnostmi električne aktivnosti srca ali srčnega ritma ali bolnikov s povečanim tveganjem takih učinkov. Poleg tega se ne sme uporabljati skupaj z drugimi zdravili, ki imajo podobne učinke na srce ali zmanjšajo razgradnjo domperidona v telesu (in s tem povečajo tveganje neželenih učinkov). Informacije o zdravilu so bile ustrezno spremenjene. Zdravila v peroralnem odmerku 20 mg ter svečke v odmerku 10 ali 60 mg niso več priporočeni za uporabo in jih je treba umakniti, kar velja tudi za kombinirana zdravila s cinarizinom (antihistaminikom), kjer so na voljo.

Čeprav presoja ni vključevala uporabe zunaj odobrenih indikacij (nenamenska uporaba), je treba načela teh priporočil upoštevati ob vsakršni uporabi domperidona.

Ker je skupina CMDh to stališče sprejela z večino, je bilo poslano Evropski komisiji, ki ga je potrdila in izdala končno pravno zavezujočo odločbo, veljavno v celotni EU.

Informacije za bolnike

- Domperidon je zdravilo, ki se uporablja pri različnih težavah z želodcem in prebavo. Prisotni so bili pomisleki, da bi lahko povečal tveganje neželenih učinkov na srce, vključno z nevarno nerednim srčnim utripom pri nekaterih bolnikih.
- Ker je presoja pokazala, da je tveganje domperidona največje pri velikih odmerkih ali ob daljši uporabi, se sme zdravilo odobriti samo za uporabo v majhnih odmerkih za zdravljenje simptomov slabosti in bruhanja. Zdravljenje sme navadno trajati samo en teden.
- Priporočeni odmerek za odrasle je 10 mg, peroralno, do trikrat na dan, ali 30 mg v obliki svečke dvakrat na dan. Kjer so ustrezna zdravila na voljo za otroke, je treba odmerke izračunati glede na telesno maso in dajati s pripomočkom, ki omogoča natančno merjenje. Nekatera zdravila bodo umaknjena iz prometa, saj njihova jakost ni skladna z novimi odmerki.
- Dokazi, s katerimi bi lahko podprli uporabo domperidona za druga stanja, kot sta napihnjenost in zgaga, so slabi, zato ni več odobren za zdravljenje takih stanj.
- Bolniki z nekaterimi obstoječimi srčnimi težavami ali bolniki, ki jemljejo nekatera druga zdravila, ki okrepijo učinke domperidona ali zmanjšajo njegovo razgradnjo v telesu, ne smejo jemati domperidona.
- Bolniki ali negovalci, ki imajo pomisleke, naj se posvetujejo z zdravstvenim delavcem. Bolniki, ki domperidon jemljejo dolgotrajno ali v večjih odmerkih ali pa za stanja, ki niso slabost ali bruhanje, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom ob naslednjem načrtovanem obisku ali pa naj se o svojem zdravljenju posvetujejo s farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

- Presoja dokazov je potrdila rahlo povečano tveganje resnih srčnih neželenih učinkov, povezanih z uporabo domperidona, vključno s podaljšanjem intervala QTc, *torsade de pointes*, resno ventrikularno aritmijo in nenadno srčno smrtjo. Večje tveganje so opazili pri bolnikih, starejših od 60 let, odraslih, ki prejemajo dnevne peroralne odmerke, večje od 30 mg, in bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila za podaljševanje intervala QT ali zaviralce CYP3A4.
- Razmerje med tveganji in koristmi domperidona pri lajšanju simptomov navzee in bruhanja ostaja pozitivno. Razpoložljivi dokazi o učinkovitosti niso bili zadostni, da bi podprli uporabo pri drugih indikacijah.
- Domperidon je treba uporabljati v najmanjšem učinkovitem odmerku in najkrajšem mogočem obdobju. Najdaljše trajanje zdravljenja običajno ne sme preseči enega tedna.

- Nov priporočeni odmerek pri odraslih (in mladostnikih s telesno maso ≥ 35 kg, kjer je to odobreno) je 10 mg, peroralno, do trikrat na dan (največji dnevni odmerek 30 mg). Odrasli lahko prejmejo tudi 30 mg dvakrat na dan v obliki svečk.
- Če so na razpolago ustrezna zdravila, ki vsebujejo domperidon, za otroke, je priporočeni odmerek 0,25 mg/kg telesne mase do trikrat na dan, peroralno. Za natančno merjenje odmerkov pri pediatričnih bolnikih je treba peroralne suspenzije dajati s prilagojeno brizgo z oznakami za peroralno dajanje.
- Zdravila, ki vsebujejo domperidon, so kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, stanji, pri katerih je (lahko) srčno prevajanje poslabšano, ali osnovno srčno boleznijo, kot je kongestivna srčna odpoved, in pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšajo interval QT, ali močnimi zaviralci CYP3A4.
- Formulacije, ki niso skladne s priporočili za novo odmerjanje, bodo umaknjene iz prometa, kar velja tudi za kombinacije domperidona in cinarizina. Informacije o zdravilih, ki vsebujejo domperidon, so bile posodobljene, zdravstvenim delavcem pa je bilo poslano pismo z razlago novih priporočil.

Ta priporočila temeljijo na skrbni presoji podatkov o varnosti in učinkovitosti domperidona iz različnih virov. Ti so vključevali predklinične in klinične podatke (objavljene in neobjavljene), vključno s podrobno študijo QT, kumulativnim pregledom poročil o primerih srčnih motenj in vaskularnimi raziskavami iz varnostnih podatkovnih zbirk za zdravila, ki vsebujejo domperidon, farmakoepidemiološke študije ter objavljene in neobjavljene študije učinkovitosti.

- Na splošno so bili dokazi za podporo uporabe peroralnega domperidona 10 mg do trikrat na dan pri splošni indikaciji za zdravljenje navzee in bruhanja pri odraslih zadostni. Podatki, ki podpirajo pediatrično uporabo pri tej indikaciji, so omejeni. Čeprav ni pričakovati, da se bo mehanizem delovanja razlikoval med odraslimi in otroci, so potrebne dodatne študije za podporo učinkovitosti pri pediatrični populaciji.
- Podatki za podporo drugih indikacij so bili izjemno omejeni. Predvsem je bilo malo dokazov, ki bi podpirali dolgotrajno učinkovitost domperidona pri dispepsiji in gastroezofagealnem refluksu. Posledično je bil sprejet sklep, da koristi pri teh indikacijah niso večje od tveganj.
- Čeprav rezultati podrobne študije QT z domperidonom kažejo, da ne povzroča pomembnega podaljšanja intervala QTc, če se daje zdravim preizkušancem v odmerkih 10 mg in 20 mg štirikrat na dan, je bila študija omejena, zato ni mogoče sprejeti dokončnih sklepov.
- Pregled varnostne podatkovne zbirke za originatorsko zdravilo, ki vključuje 342 poročil o resnih srčnih dogodkih ali vaskularnih raziskavah, je izpostavil veliko pogostnost povezanih kardiovaskularnih dejavnikov tveganja, kardiovaskularno anamnezo in sočasna zdravila, povezane s srčnimi aritmijami pri zadevnih bolnikih. Od 57 primerov kardiovaskularnih smrti je imelo 27 preskušancev dejavnike tveganja, 13 pa nedokazljivo povezavo z uporabo domperidona ali drugo etiologijo. Na splošno varnostni pregledi kažejo, da približno 40 % teh poročil vključuje bolnike, starejše od 60 let.
- Poročali so o pomembnem številu primerov s sočasnimi zdravili ali sumom na sočasna zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, zaviralce CYP3A4 ali kaliuretične diuretičke. To je skladno s podatki iz študij medsebojnega delovanja med zdravili in spontanim poročanjem. V informacije o zdravilu so bili zato vključeni ustrezni ukrepi za zmanjševanje tveganja, s katerimi bo ta težava obravnavana.

- Epidemiološke študije večinoma kažejo, da je bila izpostavljenost domperidonu povezana s povečanjem tveganja nenadne srčne smrti ali ventrikularne aritmije. Nekatere od teh študij so prav tako podprle večje tveganje pri bolnikih, starejših od 60 let, ali bolnikih, ki jemljejo velike odmerke (nad 30 mg/dan).

Več o zdravilu

Zdravila, ki vsebujejo domperidon, so v večini držav članic EU z nacionalnimi postopki odobrena že od 70-tih let 20. stoletja in so široko razpoložljiva kot zdravila brez recepta ter zdravila na recept. Na voljo so pod različnimi imeni (na primer Motilium) v obliki tablet, peroralne suspenzije in svečk. Kombinirano zdravilo s cinarizinom (antihistaminikom) je v nekaterih državah članicah EU na voljo za zdravljenje potovalne slabosti.

Domperidon deluje tako, da zavira receptorje za nevrottransmitor, dopamin, ki je v črevesu in delu možganov, povezanem z bruhanjem. To pomaga preprečevati slabost (navzeo) in bruhanje.

Več o postopku

Pregled domperidona se je na zahtevo belgijske agencije za zdravila (Federal Agency for Medicines and Health Products, FAGG-AFMPS) začel 1. marca 2013, skladno s členom 31 Direktive 2001/83/ES.

Pregled teh podatkov je najprej opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC). Priporočila Odbora PRAC so bila posredovana koordinacijski skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh), ki je sprejela dokončno stališče. Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU in je odgovoren za zagotovitev enotnih varnostnih standardov za zdravila, ki so v EU odobrena po nacionalnih postopkih.

Ker je skupina CMDh to stališče sprejela z večino, je bilo poslano Evropski komisiji, ki ga je potrdila in 1. septembra 2014 izdala končno pravno zavezujočo odločbo, veljavno v celotni EU.

Stopite v stik z našimi tiskovnimi predstavniki.

Monika Benstetter ali Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu