



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 september 2014
EMA/465179/2014

Begränsningar av användningen av läkemedel som innehåller domperidon

Den 23 april 2014 godkände samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)) rekommendationer för begränsning av användningen av läkemedel som innehåller domperidon. CMD(h), ett kontrollorgan för läkemedel som företräder EU:s medlemsstater, enades om att dessa läkemedel endast bör användas för att lindra symtom på illamående och kräkningar, att doser och behandlingstid bör begränsas och att de bör justeras noggrant efter patientens vikt där läkemedlen är tillgängliga för användning till barn. Rekommendationerna utfärdades ursprungligen av PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), som är Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, vid dess möte den 3–6 mars, efter att en noggrann bedömning gjorts av de tillgängliga belägg för nytta och riskerna med dessa läkemedel.

Domperidon-innehållande läkemedel har godkänts nationellt i enskilda medlemsstater i EU för behandling av olika orsaker till illamående och kräkningar, men även för hantering av symtom såsom uppsvälldhet, obehag och halsbränna.

Granskningen av domperidon utfördes på begäran av Belgiens läkemedelsmyndighet på grund av farhågor över läkemedlets effekter på hjärtat. Den injicerbara formen av domperidon återkallades 1985 på grund av sådana biverkningar. Tidigare har EMA utvärderat allvarliga hjärteffekter med domperidon, däribland förlängt QT-intervall (ändring av hjärtats elektriska aktivitet) och arytmier (instabila hjärtslag), och även uppdaterat produktinformationen med relevanta varningar. Emellertid fortsatte fall av hjärtproblem att rapporteras hos patienter som tog läkemedlet, och PRAC ombads därför att granska huruvida nyttan fortfarande vägde tyngre än riskerna för dessa läkemedel vid deras godkända användningar och former, och huruvida deras godkännanden för försäljning bör kvarstå eller ändras inom hela EU.

CMD(h) bekräftade med majoritet PRAC:s rekommendation att domperidon-innehållande läkemedel bör förbli tillgängliga och att de kan fortsätta att användas inom EU för hantering av symtom på illamående och kräkningar, men att den rekommenderade dosen bör sänkas till 10 mg högst tre gånger om dagen genom munnen för vuxna och ungdomar som väger minst 35 kg. Dessa patienter kan även få läkemedlet som suppositorier om 30 mg två gånger om dagen. Läkemedel som godkänts för barn och ungdomar som väger högst 35 kg bör ges genom munnen vid en dos om 0,25 mg per kg



kroppsvikt högst tre gånger om dagen. Mätanordningar kommer att ingå i vätskeberedningar för att möjliggöra en exakt dosering efter kroppsvikt. Läkemedlet ska i normala fall inte användas längre än en vecka.

Domperidon kommer inte längre att vara godkänt för behandling av andra tillstånd såsom uppsvälldhet eller halsbränna. Det får inte ges till patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion, eller till dem som har befintliga avvikelser i hjärtats elektriska aktivitet eller hjärtrytmen, eller som löper ökad risk för dessa effekter. Det får heller inte användas tillsammans med andra läkemedel som har liknande effekter på hjärtat eller som minskar nedbrytningen av domperidon i kroppen (så att risken för biverkningar ökar). Produktinformationen har ändrats i enlighet med detta. Läkemedel som ges med en dos om 20 mg genom munnen och suppositorier om 10 eller 60 mg bör inte längre användas och ska återkallas, liksom kombinationsprodukter med cinnarizin (ett antihistamin) där dessa finns tillgängliga.

Även om granskningen inte täckte användning utanför de godkända indikationerna (icke-avsedd användning), bör principerna bakom dessa rekommendationer beaktas vid all användning av domperidon.

Eftersom CMD(h):s ståndpunkt antogs med majoritet skickades den till Europeiska kommissionen, som godkände den och utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i hela EU.

Information till patienter

- Domperidon är ett läkemedel som har använts för olika mag- och matsmältningsproblem. Det har funnits farhågor för att det kan öka risken för hjärtbiverkningar, inräknat farligt oregelbundna hjärtslag hos vissa patienter.
- Efter att en granskning visat att riskerna med domperidon är störst vid höga doser eller när det används en längre tid, ska läkemedlet bara vara godkänt för användning vid låga doser för behandling av symtom på illamående och kräkning (att känna sig dålig eller må illa). Behandling ska vanligtvis bara ges under högst en vecka.
- Den rekommenderade dosen hos vuxna är 10 mg genom munnen högst tre gånger om dagen, eller 30 mg som suppositorium två gånger om dagen. Om det finns lämpliga läkemedel för barn ska doserna beräknas utifrån kroppsvikten och ges med en anordning som gör att de kan mätas exakt. Vissa läkemedel kommer att återkallas från marknaden eftersom deras styrka inte matchar de nya doserna.
- Det finns inga goda belägg för att domperidon kan användas för andra tillstånd såsom uppsvälldhet eller halsbränna, och det är därför inte längre godkänt för behandling av dessa tillstånd.
- Patienter som har vissa hjärtproblem, eller som tar vissa andra läkemedel som ökar domperidons effekt eller minskar dess nedbrytning i kroppen, bör inte ta domperidon.
- Patienter eller vårdare som har frågor av något slag bör tala med vårdpersonalen. De som tar domperidon under längre tid eller i högre doser, eller för andra tillstånd än illamående och kräkningar, bör tala med sin läkare vid nästa inplanerade möte eller tala med apotekspersonalen för att diskutera sin behandling.

Information till sjukvårdspersonal

- Efter en granskning av beläggen bekräftas en liten förhöjd risk för allvarliga hjärtbiverkningar i samband med användningen av domperidon, däribland QTc-förlängning, torsade de pointes, allvarlig ventrikulär arytmi och plötslig hjärtdöd. En högre risk sågs hos patienter över 60 år,

vuxna som tar dagliga doser som överskrider 30 mg, samt hos dem som samtidigt tar QT-förlängande läkemedel eller CYP3A4-hämmare.

- Nyttariskförhållandet för domperidon är fortsatt positivt vid lindring av symptom på illamående och kräkningar. De tillgängliga beläggen för effekt räckte inte för att stödja användningen för andra indikationer.
- Domperidon bör användas vid lägsta effektiva dos under så kort tid som möjligt. Den maximala behandlingstiden bör vanligtvis inte överskrida en vecka.
- Den nya rekommenderade dosen till vuxna (och ungdomar ≥ 35 kg där den är godkänd) är 10 mg oralt högst tre gånger om dagen (maximal dos 30 mg om dagen). Vuxna kan också ges 30 mg två gånger dagligen rektalt i form av suppositorier.
- Där det finns lämpliga domperidon-innehållande läkemedel för barn är den rekommenderade dosen 0,25 mg/kg kroppsvikt högst tre gånger om dagen genom munnen. För att doserna till pediatrika patienter ska kunna mätas exakt bör orala suspensioner ges med hjälp av en anpassad graderad oral spruta.
- Domperidon-innehållande läkemedel är kontraindicerade hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, tillstånd där hjärtats retledning är, eller kan vara, nedsatt eller där det finns en underliggande hjärtsjukdom såsom kronisk hjärtinsufficiens, samt vid samtidig administrering med QT-förlängande läkemedel eller potenta CYP3A4-hämmare.
- Beredningar som inte är förenliga med de nya dosrekommendationerna kommer att återkallas från marknaden, liksom kombinationer av domperidon med cinnarizin. Produktinformationen till domperidon-innehållande läkemedel har uppdaterats, och ett brev har skickats till sjukvårdspersonalen där de nya rekommendationerna förklaras.

Dessa rekommendationer bygger på en noggrann bedömning av uppgifter om säkerheten och effekten av domperidon från olika källor. I dessa ingick icke-kliniska och kliniska data, både publicerade och opublicerade, däribland en grundlig QT-studie, kumulativ granskning av fallrapporter om hjärtrelaterade händelser och kärlundersökningar från säkerhetsdatabaser till domperidon-innehållande läkemedel, farmakoepidemiologiska studier, samt publicerade och opublicerade effektstudier.

- Totalt sett fanns det tillräckliga belägg till stöd för användningen av oralt domperidon 10 mg högst tre gånger om dagen vid en allmän indikation för behandling av illamående och kräkningar hos vuxna. Det fanns begränsade data som stödjer en pediatrik användning vid denna indikation, och även om verkningsmekanismen inte förväntas skilja sig åt mellan vuxna och barn, har studier begärts som ger stöd för effekten i den pediatrika populationen.
- Data till stöd för andra indikationer var extremt begränsade. Det fanns i synnerhet få belägg till stöd för den långvariga effekten av domperidon vid dyspepsi och gastroesofageal refluxsjukdom. Nyttan vid dessa indikationer ansågs därför inte väga tyngre än risken.
- Även om resultaten av den grundliga QT-studien med domperidon visar att det inte signifikant förlänger QTc-intervallet vid administrering till friska försökspersoner vid 10 mg och 20 mg fyra gånger om dagen, så finns det begränsningar i studien som inskränker vilka slutsatser som kan dras.
- Vid en granskning av säkerhetsdatabasen till originalläkemedlet med 342 rapporter om allvarliga hjärtrelaterade händelser eller kärlundersökningar betonades den höga frekvensen av förknippade kardiovaskulära riskfaktorer, tidigare kardiovaskulära sjukdomar, samt samtidig medicinering i samband med hjärtarytmier hos de berörda patienterna. Av 57 rapporterade kardiovaskulära dödsfall hade 27 patienter andra riskfaktorer, medan 13 antingen hade ett osannolikt samband

med administrering av domperidon eller en alternativ etiologi. Säkerhetsgranskningar visar att omkring 40 procent av dessa rapporter i allmänhet gäller patienter över 60 års ålder.

- Ett betydande antal fall har rapporterats vid samtidig eller samtidigt misstänkt medicinering känd för att förlänga QT-intervallet, CYP3A4-hämmare, eller kaliumsparande diuretika. Detta är i linje med uppgifterna från läkemedelsinteraktionsstudier och från spontan rapportering. Lämpliga riskminimeringsåtgärder har därför tagits med i produktinformationen för att ta upp detta problem.
- Epidemiologiska studier tyder oftast på att exponering för domperidon förknippades med en ökad risk för plötslig hjärtdöd eller ventrikulär arytmi. Vissa av dessa studier gav även stöd för en ökad risk hos patienter över 60 års ålder eller som tog höga doser (över 30 mg/dag).

Mer om läkemedlet

Domperidon-innehållande läkemedel har varit godkända sedan 1970-talet i de flesta EU-länder genom nationella förfaranden och är allmänt tillgängliga som receptfria eller receptbelagda läkemedel. De finns som tabletter, oral suspension och suppositorier under olika produktnamn (såsom Motilium). En kombinationsprodukt med cinnarizin (ett antihistamin) finns i vissa medlemsstater för behandling av åksjuka.

Domperidon verkar genom att blockera receptorer för neurotransmittorn dopamin som finns i tarmarna och i den del av hjärnan som är kopplad till kräkningar. Detta hjälper till att förebygga illamående och kräkningar.

Mer om förfarandet

Granskningen av domperidon inleddes den 1 mars 2013 på begäran av Belgiens läkemedelsmyndighet, den federala myndigheten för läkemedel och hälsovårdsprodukter (FAGG-AFMPS), enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG.

Först granskades dessa data av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC). PRAC:s rekommendationer lämnades in till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)), som antog en slutlig ståndpunkt. CMD(h), ett organ som företräder EU:s medlemsstater, ansvarar för säkerställandet av harmoniserade säkerhetsnormer för läkemedel som har godkänts via nationella förfaranden inom hela EU.

Eftersom CMD(h):s ståndpunkt antogs med majoritet skickades CMD(h):s ståndpunkt till Europeiska kommissionen, som godkände den och utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i hela EU den 1 september 2014.

Kontakta våra pressansvariga

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tfn +44 (0)20 7418 8427

E-post: press@ema.europa.eu