

2014. szeptember 1.
EMA/465179/2014

A domperidon tartalmú gyógyszerek alkalmazásának korlátozása

2014. április 23-án a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) jóváhagyta a domperidon tartalmú gyógyszerek alkalmazásának korlátozására vonatkozó ajánlásokat. A CMDh, az Európai Unió tagállamait képviselő gyógyszer szabályozó hatóság egyetértett azzal, hogy ezek a gyógyszerek kizárólag a hányinger és hányás tüneteinek csillapítására legyenek alkalmazhatók, a dózist és a kezelés időtartamát korlátozni kell, valamint azokat a beteg testtömegének megfelelően, gondosan kell beállítani, ahol gyermekeknél történő alkalmazás céljára is kaphatók. Az ajánlásokat eredetileg az Európai Gyógyszerügynökség farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottsága (PRAC) adta ki március 3-6. között rendezett ülésén az ilyen gyógyszerek előnyeire és kockázataira vonatkozóan rendelkezésre álló bizonyítékok gondos értékelését követően.

A domperidon tartalmú gyógyszereket nemzeti szinten engedélyezték az EU egyes tagállamaiban a különböző eredetű hányinger és hányás kezelésére, valamint az olyan tünetek kezelésére, mint a puffadás, a diszkomfort és a gyomorégés.

A domperidon felülvizsgálatát a belga gyógyszerhatóság kérésére végezték el a gyógyszer szívre kifejtett hatásaival kapcsolatosan felmerült aggályok miatt. A domperidon injekciós formáját 1985-ben ilyen mellékhatások miatt vonták vissza. A domperidon alkalmazásával kapcsolatosan a szívben kialakuló, súlyos mellékhatásokat, beleértve a QT intervallum (a szív elektromos aktivitásának változása) prolongációját és az aritmiákat (instabil szívverés), korábban már értékelte az Európai Gyógyszerügynökség, és a terméktájékoztatót az erre irányuló figyelmeztetésekkel frissítették. Ugyanakkor továbbra is szívproblémákról számoltak be a gyógyszert szedő betegeknél, ezért felkérték a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg, hogy e gyógyszerek vonatkozásában az előnyök továbbra is felülmúlják-e a kockázatokat a jóváhagyott alkalmazási módok és formák esetén, valamint hogy a forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák vagy módosítsák-e az EU-ban.

A CMDh többséggel fogadta el a PRAC ajánlásokat, miszerint a domperidon tartalmú gyógyszerek maradjanak forgalomban, és továbbra is alkalmazhatók az EU-ban a hányinger és hányás tüneteinek kezelésére, azonban a javasolt dózist szájon át legfeljebb naponta háromszor 10 mg-ra kell csökkenteni felnőttek és 35 kg testtömeg feletti serdülők esetén. Ezek a betegek kaphatják a gyógyszert kúpként is, naponta kétszer 30 mg adagban. A 35 kg alatti gyermekeknél és serdülőknél

jóváhagyott készítmények szájon át, 0,25 mg/ttkg dózisban, legfeljebb naponta háromszor adhatók. A folyékony készítmények mellé mérőeszközt fognak mellékelni, amely lehetővé teszi a testtömegnek megfelelő, pontos adagolást. Normálisan a gyógyszer nem alkalmazható egy hétnél hosszabb ideig.

A továbbiakban a domperidon nem engedélyezett az egyéb állapotok, például a puffadás vagy a gyomorégés kezelésére. Nem alkalmazható mérsékelt vagy súlyos májfunkció károsodás, valamint a szív elektromos aktivitásának vagy a szívritmus fennálló elváltozásai, illetve az ilyen hatások fokozott kockázatának kitett betegek esetén. Ezenfelül nem alkalmazható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek hasonló hatással bírnak a szívre vagy csökkentik a domperidon lebomlását a szervezetben (ezáltal növelve a mellékhatások kockázatát). A terméktájékoztatót ennek megfelelően módosították. A szájon át 20 mg, valamint kúpként 10 vagy 60 mg dózist tartalmazó készítmények alkalmazása a továbbiakban nem javasolt, és azokat vissza kell vonni, ahogy a cinnarizint (egy antihisztamin) tartalmazó kombinációs készítményeket is, ahol azok kaphatók.

Bár a felülvizsgálat hatálya nem terjedt ki a jóváhagyott javallatokon kívüli alkalmazásra (indikáción túli alkalmazás), a fenti ajánlások mögött álló elveket mindig figyelembe kell venni, ha domperidont alkalmaznak.

Mivel a CMDh álláspontját többségi szavazással fogadták el, az továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely elfogadta azt, és az Európai Unió egész területére érvényes, végleges, jogilag kötelező határozatot hozott.

Tájékoztató betegek részére

- A domperidon olyan gyógyszer, amelyet különböző gyomor- és emésztőrendszeri problémák esetén alkalmaztak. Aggályok merültek fel, miszerint a gyógyszer növelheti a szívre gyakorolt mellékhatások kockázatát, beleértve a veszélyesen szabálytalan szívverést néhány betegnél.
- Mivel egy felülvizsgálat igazolta, hogy a domperidon kockázatai magas adagok vagy hosszabb időtartamú alkalmazás esetén a legnagyobbak, a gyógyszert csak alacsony dózisban történő alkalmazásra lehet engedélyezni a hányinger és hányás tüneteinek kezelésére. A kezelést általában legfeljebb egy hétig lehet folytatni.
- A javasolt adag felnőttek számára legfeljebb naponta háromszor 10 mg szájon át vagy naponta kétszer 30 mg kúp formájában. Ahol megfelelő készítmények kaphatók gyermekek számára, az adagot a testtömeg alapján kell kiszámítani, és egy olyan eszközzel beadni, amely lehetővé teszi a pontos mérést. Egyes készítményeket visszavonnak a piacról, mivel a hatásereőségük nem felel meg az új dózisoknak.
- Nincsenek helytálló bizonyítékok, amelyek alátámasztják a domperidon alkalmazását egyéb állapotok, például puffadás vagy gyomorégés esetén, ezáltal a továbbiakban a gyógyszer nem engedélyezett ezeknek az állapotoknak a kezelésére.
- Nem szedhetik a domperidont bizonyos szívproblémákban szenvedő betegek, illetve azok, akik olyan bizonyos egyéb gyógyszereket szednek, amelyek fokozzák a domperidon hatásait vagy csökkentik a lebomlását a szervezetben.
- Amennyiben a betegeknek vagy gondozóiknak aggályaik merülnének fel, forduljanak egészségügyi szakemberhez. Azok, akik a domperidont hosszú távon vagy magas dózisban, illetve hányingertől és hányástól eltérő állapotokra szedik, forduljanak kezelőorvosukhoz a következő előjegyzett időpontban, vagy beszéljenek gyógyszerészükkel, hogy egyeztessék a kezelésüket.

Tájékoztató egészségügyi szakemberek részére

- A bizonyítékok felülvizsgálata megerősíti a domperidon alkalmazásával kapcsolatos, súlyos kardiális gyógyszer-mellékhatások kissé fokozott kockázatát, beleértve a QTc prolongációt, *torsade de pointes*-t, súlyos ventrikuláris aritmiát és hirtelen szívhalált. Magasabb kockázatot figyeltek meg 60 évnél idősebb betegeknél, szájon át napi 30 mg-nál nagyobb dózist szedő felnőtteknél, valamint azoknál, akik egyidejűleg QT-prolongáló gyógyszereket vagy CYP3A4 inhibitorokat szednek.
- A domperidon előny-kockázat profilja pozitív marad a hányinger és hányás tüneteinek csillapításában. A hatékonyságra vonatkozóan rendelkezésre álló bizonyítékok nem voltak elégségesek, hogy alátámasszák az alkalmazást az egyéb javallatokban.
- A domperidont a legalacsonyabb hatékony dózisban és a lehető legrövidebb ideig kell alkalmazni. A maximális kezelési időtartam általában nem haladhatja meg az egy hetet.
- Az új javasolt dózis felnőtteknél (és ≥ 35 kg serdülőknél, ahol az engedélyezett) szájon át naponta legfeljebb háromszor 10 mg (maximális dózis naponta 30 mg). Felnőtteknek adható naponta kétszer 30 mg rektálisan, kúp formájában is.
- Ahol megfelelő domperidon készítmények kaphatók gyermekek számára, a javasolt adag szájon át naponta legfeljebb háromszor 0,25 mg/ttkg. Gyermekek esetében a pontos mérés érdekében a belsőleges szuszpenziót egy adaptált skálabeosztásos szájfecskendő segítségével kell beadni.
- Ellenjavalltak a domperidon készítmények súlyos májkárosodás esetén, olyan állapotokban, ahol a kardiális ingerületvezetés károsodott vagy annak lehetősége áll fenn, illetve fennálló kardiális betegség, például kongesztív szívelégtelenség, valamint QT-prolongáló gyógyszerek vagy erős CYP3A4 inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén.
- Az új dózisajánlásoknak nem megfelelő készítményeket, illetve a cinnarizin és domperidon kombinációkat visszavonják a piacról. A domperidon tartalmú készítmények terméktájékoztatóját frissítették, és levelet küldtek az egészségügyi szakembereknek, amelyben elmagyarázzák az új ajánlásokat.

Ezek az ajánlások a domperidon biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozó, különböző eredetű adatok gondos mérlegelésén alapulnak. Ezek közé tartoztak a nem klinikai és klinikai adatok, publikáltak és nem publikáltak egyaránt, beleértve egy alapos QT vizsgálatot, a domperidon készítmények biztonságossági adatbázisaiból származó, kardiális betegségek és vaszkuláris vizsgálatok esettanulmányairól szóló kumulatív áttekintést, farmakoepidemiológiai vizsgálatokat, illetve publikált és nem publikált hatékonysági vizsgálatokat.

- Összességében elégséges bizonyítékok támasztották alá a szájon át naponta legfeljebb háromszor 10 mg dózisú domperidon alkalmazását a hányinger és hányás kezelésének általános javallatában felnőtteknél. Korlátozott adatok támasztották alá az alkalmazást ebben a javallatban gyermekeknél, és bár a hatásmechanizmus várhatóan nem tér el a felnőttek és a gyermekek esetében, további adatokat nyújtó vizsgálatokat kértek a hatékonyság alátámasztására gyermekek esetében.
- Az egyéb javallatokat alátámasztó adatok kifejezetten korlátozottak voltak. Nevezetesen kevés bizonyíték támasztotta alá a domperidon hosszú távú hatékonyságát diszpepsziában és gastroözofoágális reflux betegségben. Ezért ezekben a javallatokban az előnyös hatások nem haladják meg a kockázatot.
- Bár a domperidonnal végzett, alapos QT vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a gyógyszer nem prolongálja jelentősen a QTc intervallumot, ha egészséges alanyoknak adják naponta négyszer 10 és 20 mg dózisban, a vizsgálat korlátokkal bír, amelyek a levonható következtetéseket korlátozzák.

- Az eredeti készítmény biztonságossági adatbázisának 342 kardiális eseményről vagy vaszkuláris vizsgálatról szóló, súlyos beszámolót magában foglaló áttekintése az érintett betegeknek hangsúlyozta a társuló kardiovaszkuláris kockázati tényezők, kardiovaszkuláris anamnézis és a kardiális aritmiákkal társuló egyidejű gyógyszerek szedésének magas gyakoriságát. Az 57 jelentett kardiovaszkuláris haláleset közül 27 esetben álltak fenn egyéb kockázati tényezők, illetve 13 betegnél a domperidon alkalmazásával valószínűtlen kapcsolat vagy alternatív etiológia volt megfigyelhető. Általánosságban a biztonságossági felülvizsgálatok arra utalnak, hogy az ilyen beszámolók körülbelül 40%-ában a betegek 60 évnél idősebbek.
- Jelentős számú esetben számoltak be ismert QT intervallum prolongáló gyógyszerek, CYP3A4 inhibitorok vagy káliumvesztő diuretikumok egyidejű szedéséről vagy gyanúba keveredéséről. Ez összhangban áll a gyógyszer-kölcsönhatási vizsgálatokból és a spontán jelentésekből származó adatokkal. Ezért megfelelő kockázatminimalizáló intézkedéseket foglaltak bele a terméktájékoztatóba ennek a problémának a megoldására.
- Az epidemiológiai vizsgálatok többségében arra utalnak, hogy a domperidon expozíció a hirtelen szívhalál vagy ventrikuláris aritmia fokozott kockázatával társult. Néhány ilyen vizsgálat alátámasztotta a 60 év feletti, illetve magas dózist szedő (30 mg/nap felett) betegek nagyobb kockázatát is.

További információk a gyógyszerrel

A domperidon tartalmú gyógyszereket a legtöbb EU tagállamban nemzeti eljárásokban engedélyezték az 1970-es évek óta, és széles körben kaphatók vény nélküli vagy vényköteles gyógyszerekként. Tabletta, belsőleges szuszpenzió vagy kúp formájában forgalmazzák különböző kereskedelmi elnevezések (például Motilium) alatt. Egyes tagállamokban kapható egy cinnarizin (egy antihisztamin) tartalmú kombinációs készítmény az utazási betegség kezelésére.

A domperidon azáltal hat, hogy blokkolja az emésztőrendszerben és az agy hányásért felelős részében található dopamin neurotransmitter receptorokat. Ez segít a hányinger és a hányás megelőzésében.

További információk az eljárásról

A domperidon felülvizsgálatát 2013. március 1-jén kezdeményezték a belga gyógyszerhatóság, a Szövetségi Gyógyszer- és Egészségügyi Termékügynökség (FAGG-AFMPS) kérésére, a 2001/81/EK irányelv 31. cikke alapján.

Az adatok első felülvizsgálatát a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC) végezte. A PRAC ajánlásait továbbították a Közös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportjának – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh), amely végleges álláspontot fogadott el. A CMDh, amely az uniós tagállamokat képviselő hatóság, felelős az Unióban nemzeti eljárásokban engedélyezett gyógyszerek harmonizált biztonsági színvonalának biztosításáért.

Mivel a CMDh álláspontját többségi szavazással fogadták el, az továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely elfogadta azt, és 2014. szeptember 1-én az Európai Unió egész területére érvényes, végleges, jogilag kötelező határozatot hozott.

Lépjen kapcsolatba sajtóreferenseinkkel

Monika Benstetter vagy Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu