



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014. gada 1. septembris
EMA/465179/2014

Domperidonu saturošo zāļu lietošanas ierobežojumi

2014. gada 23. aprīlī Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) apstiprināja ieteikumus ierobežot domperidonu saturošo zāļu lietošanu. *CMDh*, Eiropas Savienības dalībvalstis pārstāvoša zāļu kompetentā institūcija, vienojās, ka šīs zāles drīkst lietot tikai, lai mazinātu slikas dūšas un vemšanas simptomus, ka ir jāierobežo devas un ārstēšanas ilgums un devas un ārstēšanas ilgums rūpīgi jāpielāgo pacienta ķermeņa masai, ja šīs zāles ir pieejamas lietošanai bērniem. Sākotnēji ieteikumus pēc rūpīgas pieejamo pierādījumu par šo zāļu ieguvumiem un risku novērtēšanas 3.–6. marta sanāksmē sniedza *EMA* Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*).

Domperidonu saturošās zāles ir reģistrētas nacionāli atsevišķās Eiropas Savienības dalībvalstīs dažādas izcelsmes slikas dūšas un vemšanas ārstēšanai, kā arī lai novērstu tādus simptomus kā vēdera uzpūšanās, diskomforta sajūta vēderā un grēmas ārstēšanai.

Domperidona lietas pārskatīšanu veica pēc Beļģijas Zāļu aģentūras lūguma, lai kliedētu bažas par zāļu ietekmi uz sirdi. Domperidona injicējamo zāļu formu atsauc 1985. gadā šādu blakusparādību dēļ. *EMA* iepriekš ir vērtējusi domperidona nopietno ietekmi uz sirdi, tai skaitā QT intervāla pagarināšanos (sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas) un aritmijas (nestabilu sirdsdarbību), zāļu informācijā iekļaujot atbilstošus brīdinājumus. Tomēr aizvien tika ziņots par sirdsdarbības traucējumu gadījumiem pacientiem, kuri lieto šīs zāles, un tādēļ *PRAC* tika izteikts lūgums izvērtēt, vai šo zāļu ieguvumi aizvien attaisno risku apstiprināto indikāciju un zāļu formu gadījumā un vai reģistrācijas apliecības visā Eiropas Savienībā vajadzētu saglabāt vai mainīt.

CMDh ar balsu vairākumus apstiprināja *PRAC* ieteikumu, ka domperidonu saturošām zālēm aizvien jābūt pieejamām un tās Eiropas Savienībā var turpināt lietot slikas dūšas un vemšanas simptomu ārstēšanai, bet ka ieteicamā deva ir jāsamazina līdz 10 mg līdz trim reizēm dienā, lietojot iekšķīgi pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri sver 35 kg vai vairāk. Šiem pacientiem šīs zāles var lietot arī supozitoriju veidā pa 30 mg divreiz dienā. Zāles, kas reģistrētas bērniem un pusaudžiem, kuri sver mazāk nekā 35 kg, jālieto iekšķīgi pa 0,25 mg uz kg ķermeņa masas līdz trim reizēm dienā. Šķīdrajām zāļu formām pievienos mērierīces, lai varētu zāles precīzi dozēt atbilstoši ķermeņa masai. Šīs zāles parasti nedrīkst lietot ilgāk par vienu nedēļu.

Domperidons vairs nebūs reģistrēts citu traucējumu, piemēram, vēdera uzpūšanās vai grēmu, ārstēšanai. Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības



traucējumiem, tiem, kuriem ir sirds elektriskās aktivitātes vai sirds ritma traucējumi, vai tiem, kuriem ir palielināts šādu blakusparādību risks. Turklāt šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kurām ir līdzīga ietekme uz sirdi vai kuras mazina domperidona sadalīšanos organismā (tādējādi palielinot blakusparādību risku). Veikti atbilstoši grozījumi zāļu informācijā. Zāles, kas nodrošina 20 mg devu, lietojot iekšķīgi, un 10 mg vai 60 mg, lietojot supozitoriju veidā, vairs netiek ieteiktas un ir jāatsauc, tāpat kā kombinētie preparāti ar cinarizīnu (prethistamīna līdzekli), ja tādi pieejami.

Lai gan pārskatīšanas mērķis neietvēra lietošanu neregistrētām indikācijām, šajos ieteikumos ietvertie principi ir jāņem vērā vienmēr, kad lieto domperidonu.

Tā kā *CMDh* lēmumu apstiprināja ar balsu vairākumu, to nosūtīja Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja un pieņēma galīgo, visā Eiropas Savienībā likumīgi saistošu lēmumu.

Informācija pacientiem

- Domperidons ir zāles, ko lieto dažādu kuņģa darbības un gremošanas traucējumu ārstēšanai. Bija izteiktas bažas, ka tas varētu palielināt arī sirdi saistīto blakusparādību risku, tostarp izraisīt bīstami neregulāru sirdsdarbību dažiem pacientiem.
- Tā kā, veicot pārskatīšanu, konstatēja, ka vislielākais domperidona radītais risks ir, lietojot šīs zāles lielās devās vai ilgstoši, tās drīkst reģistrēt tikai lietošanai mazās devās sliktas dūšas un vemšanas simptomu ārstēšanai. Ārstēšanu parasti drīkst turpināt tikai vienu nedēļu.
- Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 10 mg iekšķīgi līdz trim reizēm dienā vai 30 mg supozitoriju veidā divreiz dienā. Ja ir pieejami bērniem piemēroti preparāti, devas jāaprēķina atkarībā no ķermeņa masas un jādod ar ierīci, ar kuru var precīzi nomērīt devu. Dažus preparātus atsauks no tirgus, jo to stiprums neatbilst jaunajām devām.
- Nav iegūti labi pierādījumi, lai atbalstītu domperidona lietošanu citu traucējumu, piemēram, vēdera uzpūšanās un grēmu, ārstēšanai, tādēļ tas vairs nav reģistrēts šo traucējumu ārstēšanai.
- Pacienti, kuriem ir noteikti sirdsdarbības traucējumi vai kuri lieto noteiktas citas zāles, kas pastiprina domperidona ietekmi vai mazina tā sadalīšanos organismā, nedrīkst lietot domperidonu.
- Pacientiem vai aprūpētājiem, kuriem ir kādas bažas, jākonsultējas ar veselības aprūpes speciālistu. Tiem, kuri lieto domperidonu ilgstoši vai lielākās devās vai citu traucējumu, nevis sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai, nākamajā plānotajā apmeklējumā jākonsultējas ar ārstu vai ar farmaceitu, lai apspriestu viņiem veikto ārstēšanu.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Pierādījumu pārskatīšana apstiprina neredzētu palielinātu ar domperidona lietošanu saistītu nopietnu kardiālu nevēlamu zāļu blakusparādību, tai skaitā QTc pagarināšanās, *torsade de pointes*, nopietnu kambaru aritmiju un pēkšņas kardiālas nāves risku. Palielinātu risku novēroja par 60 gadiem vecākiem pacientiem, pieaugušajiem, kuri katru dienu iekšķīgi lieto par 30 mg lielāku devu, un tiem, kuri vienlaikus lieto QT pagarinošas zāles vai CYP3A4 inhibitorus.
- Domperidona ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, mazinot sliktas dūšas un vemšanas simptomus. Pieejamie pierādījumi par iedarbīgumu nebija pietiekami, lai atbalstītu šo zāļu lietošanu citām indikācijām.
- Domperidons jālieto mazākajā efektīvajā devā iespējami īsāko laiku. Maksimālais ārstēšanas ilgums parasti nedrīkst pārsniegt vienu nedēļu.

- Jaunā pieaugušajiem (un pusaudžiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg, kur reģistrēts) ieteicamā deva ir 10 mg iekšķīgi līdz trim reizēm dienā (maksimālā deva ir 30 mg dienā). Pieaugušajiem var lietot arī 30 mg divreiz dienā rektāli supozitoriju veidā.
- Ja ir pieejami bērniem piemēroti domperidona preparāti, ieteicamā deva ir 0,25 mg/kg ķermeņa masas līdz trim reizēm dienā iekšķīgi. Lai precīzi nomērītu bērniem lietojamās devas, jāizmanto iekšķīgi lietojamās suspensijas ar pielāgotu graduētu perorālo šļirci.
- Domperidona preparāti ir kontrindicēti pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, slimībām, kuru gadījumā ir vai varētu būt traucēta impulsa pārvade sirdī, vai gadījumos, kad ir konstatējama sirds pamatslimība, piemēram, sastrēguma sirds mazspēja, un vienlaikus ar QT intervālu pagarinošām zālēm vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem.
- Zāļu formas, kas neatbilst jaunajiem ieteikumiem par devām, atsauks no tirgus, tāpat kā domperidona kombinācijas ar cinarizīnu. Domperidonu saturošo zāļu informācija ir atjaunināta un ir nosūtīta vēstule veselības aprūpes speciālistiem, kurā skaidroti jaunie ieteikumi.

Šie ieteikumi ir balstīti uz rūpīgi izvērtētiem, no dažādiem avotiem iegūtiem datiem par domperidona drošumu un iedarbīgumu. Šie dati ietvēra neklīniskus un klīniskus gan publicētus, gan nepublicētus datus, to vidū visaptverošu QT pētījumu, sirdsdarbības traucējumu gadījumu ziņojumu kumulatīvu pārskatu un vaskulārus pētījumus no dažādām domperidona preparātu drošuma datu bāzēm, farmakoepidemioloģiskus pētījumus un publicētus un nepublicētus iedarbīguma pētījumus.

- Kopumā bija pietiekami pierādījumu, lai atbalstītu 10 mg domperidona perorālu lietošanu līdz trim reizēm dienā vispārējai indikācijai - sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai pieaugušajiem. Lai atbalstītu lietošanu bērniem šīs indikācijas gadījumā, datu bija pārāk maz, un, lai gan nav paredzams, ka darbības mehānisms pieaugušajiem un bērniem varētu atšķirties, pieprasīja papildu datus, kas apliecinātu iedarbīgumu pediatriiskā populācijā.
- Citas indikācijas atbalstošo datu bija ļoti maz. Īpaši maz bija pierādījumu, kas apliecinātu domperidona ilgtermiņa iedarbīgumu dispepsijas un gastroezofageālā atvīļņa slimības gadījumā. Tādēļ uzskatīja, ka ieguvumi šo indikāciju gadījumā neaizņem risku.
- Lai gan visaptveroša, ar domperidonu veikta QT pētījuma rezultāti liecina, ka tas būtiski nepagarina QTc intervālu, lietojot veselām pētāmām personām pa 10 mg un 20 mg četras reizes dienā, pētījumam ir ierobežojumi, kas ierobežo secinājumu izdarīšanu.
- Pārskatot oriģinālpreparāta drošuma datu bāzi, kas ietver 342 nopietnus ziņojumus par sirdsdarbības traucējumiem vai vaskulāriem pētījumiem, akcentēja, ka ir daudzi saistīti kardiovaskulārie riska faktori, kardiovaskulārā anamnēze un vienlaikus lietotās zāles, kas saistītas ar aritmijām šiem pacientiem. No 57 ziņotiem kardiovaskulāras nāves gadījumiem 27 gadījumos bija citi riska faktori, bet 13 gadījumos bija vai nu maz ticama saistība ar domperidona lietošanu vai alternatīva etioloģija. Kopumā drošuma pārskati liecina, ka aptuveni 40 % šādu ziņojumu ir par 60 gadiem vecākiem pacientiem.
- Nozīmīgā skaitā gadījumu ziņots par vienlaikus vai iespējamu vienlaikus QT intervālu pagarinošu zāļu, CYP3A4 inhibitoru vai kāliju izvadošu diurētisko līdzekļu lietošanu. Tas atbilst zāļu savstarpējas mijiedarbības pētījumos iegūtajiem un spontānajos ziņojumos iekļautajiem datiem. Tādēļ saistībā ar šo jautājumu zāļu informācijā ir iekļauti piemēroti riska mazināšanas pasākumi.
- Epidemioloģiskie pētījumi lielākoties liecina, ka domperidona iedarbība bija saistīta ar palielinātu pēkšņas kardiālas nāves vai kambaru aritmijas risku. Dažos no šiem pētījumiem konstatēja palielinātu risku arī par 60 gadiem vecākiem pacientiem vai tiem, kuri lietoja lielas devas (vairāk nekā 30 mg dienā).

Sīkāka informācija par šīm zālēm

Domperidonu saturošas zāles ir reģistrētas lielākajā daļā Eiropas Savienības dalībvalstu nacionālo procedūru veidā kopš 1970. gadiem un ir plaši pieejamas kā bezrecepšu vai recepšu zāles. Tās ir pieejamas kā tabletes, suspensija iekšķīgai lietošanai un supozitoriji ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem (piemēram, *Motilium*). Dažās dalībvalstīs šūpes slimības ārstēšanai ir pieejams kombinēts preparāts ar cinarizīnu (prethistamīna līdzekli).

Domperidons darbojas, bloķējot neiromediatora dopamīna receptorus zarnās un ar vemšanu saistītajā galvas smadzeņu daļā. Tas palīdz novērst sliktu dūšu (nelabumu) un vemšanu.

Sīkāka informācija par šo procedūru

Domperidona lietas pārskatīšanu sāka 2013. gada 1. martā pēc Beļģijas Zāļu aģentūras, Federālās zāļu un veselības produktu aģentūras (*FAGG-AFMPS*), lūguma saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu.

Šo datu pārskatīšanu vispirms veica Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*). *PRAC* ieteikumus nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*), kas pieņēma galīgo lēmumu. *CMDh*, institūcija, kas pārstāv Eiropas Savienības dalībvalstis, ir atbildīga par saskaņotu drošuma standartu nodrošināšanu visā Eiropas Savienībā nacionālo procedūru veidā reģistrētām zālēm.

Tā kā *CMDh* lēmumu apstiprināja ar balsu vairākumu, to nosūtīja Eiropas Komisijai, kas 2014. gada 1. Septembrī to apstiprināja un pieņēma galīgo, visā Eiropas Savienībā likumīgi saistošu lēmumu.

Mūsu preses sekretāru kontaktinformācija

Monika Benštetere (*Monika Benstetter*) vai Martins Hārvejs (*Martin Harvey*)

Tālr. +44 (0)20 7418 8427

E-pasts: press@ema.europa.eu