

Domperidon-tartalmú készítmények QTc-megnyúlást provokáló hatása

Az Alkalmazási előírás módosítása - összhangban a PhVWP 2006. január 25-i állásfoglalásával

4.4 pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szívbetegségek

Preklinikai és epidemiológiai tanulmányok vetették fel, hogy a domperidon megnyújthatja a QT-átvezetést. Előfordulhatnak szívritmuszavarok, különösen olyan betegeknél, akik hajlamosak a QT-intervallum megnyúlására (pl. hosszú QT-szindróma, hypokalaemia esetén, valamint olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, melyek ismertén QT-megnyúlást okoznak).

A QT-intervallum kismértékű megnyúlását (átlagosan kevesebb, mint 10 msec) jelentették orálisan adagolt ketokonazzal végzett gyógyszer-interakciós vizsgálat eredményeként. Ezért –amennyiben az antifungális kezelés szükséges,- javasolt más terápiát megfontolni (lásd még 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy farmakológiai tanulmány igazolta, hogy a domperidon AUC értéke és plazma csúcskoncentrációja három faktornyt emelkedett orálisan adagolt ketokonazol egyidejű alkalmazása esetén (steady state körülmények között). Ennél a kombinációnál enyhe QT-megnyúlást észleltek (átlagosan kevesebb, mint 10 msec), amely nagyobb mértékű volt, mint a ketokonazol önmagában történő alkalmazásakor tapasztalt érték. Ezen gyógyszerinterakciós vizsgálat eredményét figyelembe kell venni minden olyan esetben, amikor domperidon és CYP3A4 erős gátlószerének (pl. ketokonazol, ritonavir és eritromicin) egyidejű felírására kerül sor (lásd még 5.2 pont).

4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

“Szívbetegségek”pont kiegészítendő az alábbiakkal:

Ritka: QT-megnyúlás

Nagyon ritka: szívritmuszavarok

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

In vivo és in vitro végzett elektrofiziológiai tanulmányok a domperidon esetében összességében véve közepes mértékű kockázatot igazoltak a QT-megnyúlás tekintetében embernél.

Az ionszatórnákon keresztüli áramlást megakadályozó IC50 értékekre alapozott izolált, HERG-gel transzfektált sejteken és az izolált tengerimalac szívizomsejteken végzett in vitro kísérletek 10 körüli értéket mutattak, szemben az embereknél megfigyelhető vérplazma-koncentrációval, a napi maximális adag (20 mg) beadása után. Azok a gyógyszerek, amelyek kevesebb, mint az IC50/effektív terápiás plazmaszint (ETCP_{kötetlen}) 30-szorosával csatlakoznak a HERG-csatornához, háromszor-négyszer gyakrabban okoznak mellékhatásként súlyos ventricularis arrhythmiát, valamint hirtelen halált, mint azok, melyek az IC50/effektív terápiás plazmaszint több, mint 30-szorosával kapcsolódnak a HERG-csatornához. A domperidon IC50/ETCP_{kötetlen} értéke 0,119, ennél fogva jóval azon határérték fölött áll, mely fölött megnövekedett az arrhythmiák kockázata.