

# เอกสารวิชาการ

เรื่อง

มาตรการลดความเสี่ยงจากการใช้ยาอมเพอริโดน

โดย

นางสาวพัชรารวรรณ พลรักษา

กลุ่มกำหนดมาตรฐาน

กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

## คำนำ

ยาตอมเพอริโดนเป็นยารักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนที่มีการใช้มาอย่างแพร่หลายโดยการใช้รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงและบริหารยาอย่างรวดเร็วสัมพันธ์กับการเกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น (QT-prolongation) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจ จากเหตุการณ์ดังกล่าวเป็นเหตุให้ทั่วโลกมีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาตอมเพอริโดนรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในปัจจุบันยังคงมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์การใช้ยาตอมเพอริโดนในรูปแบบอื่นอย่างต่อเนื่อง ทำให้หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศ เช่น สหภาพยุโรป แคนาดา ออสเตรเลีย เบลเยียม สิงคโปร์ เป็นต้น ได้มีการกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงที่มีความเหมาะสมกับบริบทและสถานการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของแต่ละประเทศ สำหรับประเทศไทยเนื่องจากยังมิได้ทบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างรอบด้านและครอบคลุมทุกความเสี่ยง ยังขาดมาตรการในการลดความเสี่ยงที่สำคัญ เช่น การกำหนดขนาด วิธีใช้ยาบนฉลากและเอกสารกำกับยาให้มีความเหมาะสม เป็นต้น

ดังนั้น เอกสารวิชาการฉบับนี้จึงได้จัดทำข้อเสนอมาตรการลดความเสี่ยงจากการใช้ยาตอมเพอริโดนตามหลักการจัดการความเสี่ยง โดยผ่านกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับทั้งด้านประสิทธิภาพและด้านความปลอดภัยอย่างรอบด้าน เพื่อเสนอสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาดำเนินการออกมาตรการกฎหมายที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศในการควบคุมความเสี่ยงจากการใช้ยาตอมเพอริโดน เพื่อเป็นการคุ้มครองความปลอดภัยของประชาชนต่อไป

## บทสรุปผู้บริหาร

ความเสี่ยงจากการใช้ยาโดมเพอริโดนชนิดรับประทานยังคงมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์การใช้ยาอย่างต่อเนื่องทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงทั้งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะหัวใจหยุดเต้น และการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน จากสถานการณ์ดังกล่าวทำให้หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศมีการกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสมกับบริบทของแต่ละประเทศ จากข้อมูลการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยยาโดมเพอริโดนชนิดรับประทานมีประเภทยาเป็นยาอันตราย จำนวน 79 ทะเบียนตำรับยา มี 2 รูปแบบ คือ ยาเม็ด 10 มิลลิกรัม และยาน้ำแขวนตะกอน 1 มก./มล. ซึ่งเป็นยาที่มีการบริโภคค่อนข้างมากและมีปริมาณการผลิตและนำเข้าหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักรที่สูง ทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติในขณะนั้นมีความหลากหลายของข้อมูลทั้งขนาดและวิธีใช้ยา โดยเฉพาะขนาดยาสำหรับเด็กซึ่งกำหนดขนาดยาตามน้ำหนักตัวหรือตามช่วงอายุ นอกจากนี้ทะเบียนตำรับยาส่วนใหญ่จะกำหนดขนาดและวิธีการใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำ ซึ่งเป็นความเสี่ยงที่จะได้รับขนาดยาที่ไม่เหมาะสมซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะได้รับยาขนาดมากกว่า 30 มก.ต่อวันถือว่าการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้ายแรง และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลันซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรายงานโดยสมัครใจในประเทศไทยพบว่า แม้จะมีการใช้ยาในขนาดปกติหรือใช้ยาขนาดสูงก็พบความเสี่ยงจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจทั้งเกิดใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว และหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว รวมถึงเคยมีรายงานการเสียชีวิตจากการใช้ยาในผู้สูงอายุด้วย

สำหรับหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศ เช่น สหภาพยุโรป สหราชอาณาจักร ออสเตรเลีย แคนาดา สิงคโปร์ สหรัฐอเมริกา เบลเยียม เป็นต้น ได้ประเมินความเสี่ยงพบว่า ยาโดมเพอริโดนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้นแต่ยาโดมเพอริโดนยังคงมีประโยชน์เหนือความเสี่ยงที่ได้รับ จึงออกมาตรการในการควบคุมความเสี่ยงในทิศทางเดียวกัน ด้วยการกำหนดให้ผู้รับอนุญาตมาดำเนินการปรับแก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยาให้มีขนาด วิธีกรใช้ยา รวมถึงระยะการใช้ยาตามคำแนะนำให้เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว อีกทั้งในเรื่องของการแจ้งบุคลากรทางการแพทย์ทราบเกี่ยวกับคำเตือนด้านปลอดภัยต่อหัวใจ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี ผู้ที่ได้รับขนาดยาต่อวันสูงกว่า 30 มก. ผู้ที่เป็นโรคหัวใจ และผู้ที่ใช้ยาร่วมกับยาอื่นที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้นหรือยาที่เป็น potent CYP3A4 inhibitors ทั้งนี้ ได้เพิกถอนทะเบียนตำรับยารูปแบบยาเหน็บทวารและสูตรผสม cinnarizine เนื่องจากมีขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยาที่แนะนำ รวมถึงกำหนดประเภทยาเป็น prescription only medicine

จากผลการทบทวนข้อมูลด้านความปลอดภัยมีหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่าการใช้ยาโดมเพอริโดนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะและเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน ทั้งนี้ ความเสี่ยงดังกล่าวเกิดจากการใช้ยาขนาดสูงกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน การใช้ยาในผู้สูงอายุ ในผู้ที่ได้รับยาที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QT ยาวขึ้น (QT-prolongation) หรือยาที่เป็น potent CYP3A4 inhibitors ร่วมด้วย และจากการทบทวนข้อมูลด้านประสิทธิภาพพบว่ายาโดมเพอริโดนไม่มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน

ในเด็กที่เป็นโรคท้องร่วงเฉียบพลัน แต่ในผู้ใหญ่ยาโดมเพอริโดนยังคงมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน รวมถึงมีประสิทธิภาพสำหรับข้อบ่งใช้ภาวะย่อยอาหารผิดปกติ

จากการวิเคราะห์ประโยชน์และความเสี่ยงอย่างรอบด้าน พบว่ายาโดมเพอริโดนยังคงมีประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยง จึงควรกำหนดมาตรการทางกฎหมายเพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา ดังนี้

1. คำสั่งกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยการแก้ไขทะเบียนตำรับยา โดยกำหนดให้ผู้รับอนุญาตที่มีทะเบียนตำรับยาโดมเพอริโดนชนิดรับประทานซึ่งได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว มาดำเนินการแก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยาภายใน 180 วัน โดยให้มีขนาดและวิธีการใช้ยาทั้งรูปแบบยาเม็ดและยาน้ำแขวนตะกอนให้เหมาะสม รวมถึงกำหนดขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 30 มิลลิกรัม และแนะนำให้ใช้ขนาดยาต่ำที่สุดและระยะเวลาสั้นที่สุดที่ให้ผลในการรักษา ภายใต้คำแนะนำของแพทย์หรือเภสัชกร และไม่ควรรักษาเป็นเวลาเกินหนึ่งสัปดาห์

2. ปรับปรุงข้อความคำเตือนในประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน โดยเพิ่มข้อความว่า “ไม่ควรใช้ยานี้ ในผู้สูงอายุ ยกเว้นภายใต้การดูแลของแพทย์” และแก้ไขข้อความ “ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 เช่น ketoconazole itraconazole erythromycin cimetidine เพราะ จะทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น”

ทั้งนี้ เพื่อนำเสนอมาตรการทางกฎหมายข้างต้นเสนอต่อคณะกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันและคณะกรรมการยาพิจารณา และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาดำเนินการออกกฎหมายตามขั้นตอนและนำไปสู่การปฏิบัติจริงต่อไป อันจะเป็นการคุ้มครองความปลอดภัยของประชาชนและเพื่อลดความเสี่ยงจากอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงจากการใช้ยาโดมเพอริโดน

## สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
บทสรุปผู้บริหาร	ข
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูปภาพ	ฉ
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	3
1. หลักการของการทบทวนทะเบียนตำรับยา	3
2. ขอบกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยา	4
3. ข้อมูลทั่วไปของยาตอมเพอริโดน	6
4. ข้อมูลด้านความปลอดภัย	10
5. ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ	14
บทที่ 3 วิธีการศึกษา	17
บทที่ 4 ผลการศึกษา	18
1. ข้อมูลการขึ้นทะเบียนตำรับยาตอมเพอริโดนในประเทศไทย	18
2. ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์การใช้ยาตอมเพอริโดนในประเทศไทยและต่างประเทศ	24
3. มาตรการในการควบคุมความเสี่ยงจากการใช้ยาตอมเพอริโดนของหน่วยงานกำกับดูแลด้านยา ในต่างประเทศ	33
4. การวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ยาตอมเพอริโดน	37
5. ข้อเสนอมาตรการทางกฎหมายในการลดความเสี่ยงจากการใช้ยาตอมเพอริโดนสำหรับประเทศไทย	44
บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ	47
เอกสารอ้างอิง	50

## สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	จำนวนรายงานอาการไม่พึงประสงค์จำแนกตามระดับความสัมพันธ์ จากข้อมูลสะสม ปีพ.ศ. 2536-2564	25
ตารางที่ 2	ตารางแสดงการเปรียบเทียบ IESAC ของยาโดมเพอริโดน metoclopramide และ ondansetron	39
ตารางที่ 3	เปรียบเทียบข้อความคำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือนฉบับที่ 58 และข้อความคำเตือนที่เสนอปรับปรุง	46

## สารบัญรูปภาพ

		หน้า
รูปที่ 1	โครงสร้างทางเคมีของยาดอมเพอริโดน	6
รูปที่ 2	ข้อมูลปริมาณการผลิต/การนำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรของยาดอมเพอริโดน รูปแบบยาเม็ด ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563	22
รูปที่ 3	ข้อมูลมูลค่าการผลิต/การนำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรของยาดอมเพอริโดน รูปแบบยาเม็ด ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563	22
รูปที่ 4	ข้อมูลปริมาณการผลิต/การนำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรของยาดอมเพอริโดน รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563	23
รูปที่ 5	ข้อมูลมูลค่าการผลิต/การนำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรของยาดอมเพอริโดน รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563	23
รูปที่ 6	รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล VigiAccess ขององค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 1980-2022	32

## บทที่ 1 บทนำ

### ความเป็นมา

ยาตอมเพอริโดนเป็นยารักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนที่มีการใช้มาอย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 เมื่อมีการใช้ยาดังกล่าวมาส์กระยะหนึ่งในปี ค.ศ. 1980 พบความเสี่ยงที่สำคัญคือ การได้รับยาตอมเพอริโดนรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงและบริหารยาอย่างรวดเร็วสัมพันธ์กับการเกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น (QT-prolongation) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจ จากเหตุการณ์ดังกล่าวเป็นเหตุให้ทั่วโลกมีการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาตอมเพอริโดนรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในปัจจุบันยังคงมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์การใช้ยาตอมเพอริโดนในรูปแบบอื่นอย่างต่อเนื่อง ซึ่งถือเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงทั้งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) ภาวะหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) และการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) ทำให้หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศ เช่น สหภาพยุโรป แคนาดา ออสเตรเลีย เบลเยียม สิงคโปร์ เป็นต้น ได้มีการกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงที่มีความเหมาะสมกับบริบทและสถานการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของแต่ละประเทศ สำหรับประเทศไทยแม้ว่าในปี พ.ศ. 2559 กระทรวงสาธารณสุขได้ดำเนินการมาตรการจัดการความเสี่ยงที่กำหนดให้ยาตอมเพอริโดนเป็นยาที่ต้องแจ้งข้อความคำเตือนการใช้ยาไว้ที่ฉลากและเอกสารกำกับยา แต่ทว่ามาตรการดังกล่าวนั้นอาจยังไม่เพียงพอที่จะลดความเสี่ยงจากการใช้ยาในภาพรวม เนื่องจากยังมีได้พบทวนทะเบียนตำรับยาอย่างรอบด้านและครอบคลุมทุกความเสี่ยงและยังขาดมาตรการในการลดความเสี่ยงที่สำคัญ เช่น การกำหนดขนาด วิธีใช้ยาบนฉลากและเอกสารกำกับยาให้มีความเหมาะสม เป็นต้น จากเหตุผลข้างต้นจึงได้ดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับทั้งด้านประสิทธิภาพและด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาตอมเพอริโดน เพื่อกำหนดแนวทางมาตรการลดความเสี่ยงเพิ่มเติม อันจะเป็นการคุ้มครองความปลอดภัยของประชาชนและเพื่อลดความเสี่ยงจากอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาสถานการณ์และสภาพปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตอมเพอริโดน
2. เพื่อทบทวนทะเบียนตำรับยาในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาตอมเพอริโดน
3. เพื่อศึกษาข้อมูลการขึ้นทะเบียนตำรับยาตอมเพอริโดนในประเทศไทย
4. เพื่อจัดทำข้อเสนอมาตรการทางกฎหมายในการลดความเสี่ยงจากการใช้ยาตอมเพอริโดน

### กรอบแนวคิด

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาด้วยการวิจัยเอกสาร เพื่อให้ทราบถึงสถานการณ์และสภาพปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์การใช้ยาตอมเพอริโดน การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมถึงมาตรการควบคุมความเสี่ยงของหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศ แล้วนำมาการวิเคราะห์และกำหนดเป็นมาตรการ



ลดความเสี่ยงจากการใช้ยาตอมเพอริโดนของประเทศไทย ผลจากการทบทวนทะเบียนตำรับยานี้จะนำเสนอต่อ คณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันและคณะกรรมการยาพิจารณา เพื่อให้สำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยาดำเนินการออกกฎหมายตามขั้นตอนอันจะนำไปสู่การปฏิบัติจริงต่อไป

## วิธีการศึกษา

1. รวบรวมและตรวจสอบข้อมูลการขึ้นทะเบียนตำรับยาตอมเพอริโดน โดยวิเคราะห์ข้อบ่งใช้ ขนาดและวิธีการใช้ยา รูปแบบยา การแสดงข้อความคำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยา รวมถึงปริมาณและมูลค่าการผลิตหรือนำส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร
2. สืบค้น วิเคราะห์ข้อมูลวิชาการและหลักฐานเชิงประจักษ์ในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาตอมเพอริโดน
3. รวบรวมข้อมูลและสถิติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในประเทศไทย
4. ศึกษาและรวบรวมมาตรการการควบคุมความเสี่ยงของยาตอมเพอริโดนจากหน่วยงาน กำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศ
5. วิเคราะห์ข้อมูลระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ยาตอมเพอริโดน และจัดทำ มาตรการทางกฎหมายในการลดความเสี่ยง เช่น การแก้ไขทะเบียนตำรับยา การปรับปรุงข้อความคำเตือนใน ฉลากและเอกสารกำกับยา ให้สอดคล้องกับหลักการจัดการความเสี่ยงด้านยา

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

มีมาตรการทางกฎหมายที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทยสำหรับการลดความเสี่ยงจาก การใช้ยาตอมเพอริโดนอันจะก่อประโยชน์ให้ผู้บริโภคใช้ยาได้อย่างปลอดภัย

## บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม

### 1. หลักการของการทบทวนทะเบียนตำรับยา

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในประเทศไทย พบว่า การศึกษาของวินิต อัครกิจวิรี และคณะ<sup>1</sup> ได้ทำการวิจัยเชิงปฏิบัติการเพื่อพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อใช้เป็นต้นแบบในการบริหารจัดการความเสี่ยงของยาที่มีความเสี่ยงสูงโดยใช้ยา epoetin เป็นกรณีศึกษา โดยผู้วิจัยได้วิเคราะห์หลักการในการจัดทำและประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงตามแนวทางของสากล ได้แก่ แนวทางของหน่วยงานควบคุมยาของสหภาพยุโรป (European Medicines Agency; EMA) องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration; US FDA) และญี่ปุ่น (Pharmaceuticals and Food Safety Bureau) โดยหลักการของการจัดการความเสี่ยงของแต่ละแนวทางนั้นไม่แตกต่างกัน มีรายละเอียดของแผนการจัดการความเสี่ยงแบ่ง 2 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา ประกอบด้วย

1) กำหนดคุณลักษณะด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา (Safety specification) โดยใช้ข้อมูลทั้งการศึกษาทางคลินิกและไม่ใช้คลินิก ข้อมูลการใช้ยาในประชากรกลุ่มเฉพาะ รวมทั้งข้อมูลที่ยังไม่ทราบหรือขาดหายไปเพื่อกำหนดความเสี่ยงจากการใช้ยาหรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา

2) วางแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (Pharmacovigilance plan) จะนำลักษณะความปลอดภัยมากำหนดกิจกรรมให้เหมาะสมกับแต่ละความเสี่ยง กิจกรรมทั่วไปที่ติดตามความเสี่ยงประกอบด้วย การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่ดำเนินการเป็นประจำปกติ (routine pharmacovigilance) เช่น ระบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยสมัครใจ รายงานความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ตามช่วงเวลา (Periodic Safety Update Report: PSUR) นอกจากนี้ยังมีกิจกรรมการติดตามความเสี่ยงเพิ่มเติมสำหรับความเสี่ยงสำคัญที่ยังมีองค์ความรู้ไม่เพียงพอในการจัดการความเสี่ยงด้วยการศึกษาวิจัยเพื่อให้ทราบถึงอุบัติการณ์ ขนาดของปัญหา และปัจจัยที่เป็นสาเหตุของแต่ละความเสี่ยง

ส่วนที่ 2 การลดความเสี่ยงจากการใช้ยาและการประเมินประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยง (Risk minimization and mitigation) การจัดทำแผนการลดความเสี่ยง ควรระบุข้อกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัยเพื่อกำหนดมาตรการลดความเสี่ยงที่เหมาะสม เพื่อให้แน่ใจว่ายาที่มีประโยชน์เหนือความเสี่ยงที่ได้รับ มาตรการลดความเสี่ยงที่ใช้ เช่น เอกสารกำกับยา ขนาดบรรจุ การจัดประเภทยา เงื่อนไขการสั่งใช้ยา อาจมีกิจกรรมเพิ่มเติมตามความเหมาะสม เช่น การสื่อสารโดยตรงกับผู้สั่งใช้ยาเพื่อสร้างความเข้าใจและให้ข้อมูลเพิ่มเติมในเอกสารกำกับยา ทั้งนี้ ควรอภิปรายการประเมินประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงด้วย

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของประพนธ์ อางตระกูล และคณะ<sup>2</sup> ได้ทำการวิจัยเชิงปฏิบัติการเพื่อพัฒนามาตรการการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาโดยศึกษาเฉพาะกรณียาพาราเซตามอลซึ่งเป็นยาที่มีการใช้มา

อย่างยาวนานและแพร่หลาย ตามหลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยง จากผลการศึกษาพบว่า การเกิดพิษ ต่อตับเกิดจากการรับประทานยาพาราเซตามอลชนิดรับประทานเกินขนาดติดต่อกันโดยไม่ได้ตั้งใจ โดยมีปัจจัยเสี่ยงทั้งจากการได้รับยาซ้ำซ้อน และได้รับยาขนาดสูงต่อเนื่องเป็นเวลานาน แต่อย่างไรก็ตามยาพาราเซตามอล ยังมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง จึงมีข้อเสนอมาตรการจัดการความเสี่ยง ดังนี้ 1) มาตรการทางกฎหมาย ได้แก่ การแก้ไขฉลากยาให้มีข้อความ “ยานี้มีพาราเซตามอล” ใต้ชื่อการค้าและความแรง แก้ไขคำเตือน แก้ไขขนาดยาให้ระบุตามน้ำหนักตัว และใช้เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนมาตรฐานแนบไปกับผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงทบทวนความแรงและอุปกรณ์ตวงยา 2) มาตรการสื่อสารความเสี่ยง ทั้งการสื่อสารสาธารณะและให้ความรู้แก่ผู้ใช้ยา 3) มาตรการบริหาร กำหนดนโยบายให้โรงพยาบาลทำฉลากช่วยสำหรับยาพาราเซตามอล 325 มิลลิกรัม และส่งเสริมให้ใช้ความแรง 325 มิลลิกรัมในบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมถึงมีช่องทางพิเศษสำหรับการขึ้นทะเบียนด้วย นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ให้ข้อเสนอแนะแนวทางการพัฒนาการจัดการความเสี่ยงของยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว ว่าต้องพิจารณาข้อมูลจากระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา เพื่อตรวจหาสัญญาณความเสี่ยงในการใช้ยาของรายงานโดยสมัครใจทั้งจากสถานพยาบาล ผู้รับอนุญาต และผู้เกี่ยวข้อง จากนั้นนำมาวิเคราะห์ประเมินความเสี่ยง เพื่อกำหนดมาตรการรวมถึงการสื่อสารความเสี่ยงที่เหมาะสม และต้องอาศัยการทำงานของเครือข่ายหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง พัฒนาระบบข้อมูลให้เชื่อมโยง เช่น ข้อมูลการขึ้นทะเบียนตำรับยา ปริมาณ มูลค่า รายงานอาการไม่พึงประสงค์ สถิติด้านสุขภาพและโรค รวมถึงฉลากและเอกสารกำกับยา เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลอย่างรอบด้านแล้วมีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ก็อาจนำไปสู่การมาตรการทางกฎหมาย เช่น การเพิกถอนทะเบียนตำรับยา การแก้ไขทะเบียนตำรับยา การเพิ่มคำเตือน รวมถึงการให้ผู้รับอนุญาตจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาเพิ่มเติม เป็นต้น

## 2. ข้อกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยา

### 2.1 พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

มีบทบัญญัติที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาและการกำหนดมาตรการในการควบคุมความเสี่ยงจากการใช้ยา ดังนี้

มาตรา 76 (9)<sup>3</sup> บัญญัติว่า “ให้รัฐมนตรีมีอำนาจประกาศในราชกิจจานุเบกษาระบุยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน”

มาตรา 86<sup>4</sup> บัญญัติว่า “ยาใดที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว หากภายหลังปรากฏว่ายานั้นไม่มีสรรพคุณตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ หรืออาจไม่ปลอดภัยแก่ผู้ใช้ หรือเป็นยาปลอมตามมาตรา 72 (1) หรือยานั้นได้เปลี่ยนไปเป็นวัตถุที่มีมุ่งหมายสำหรับใช้เป็นอาหารหรือเครื่องสำอาง โดยได้รับใบอนุญาตผลิตเพื่อจำหน่าย ซึ่งอาหารที่ควบคุมเฉพาะหรือได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนเครื่องสำอางตามกฎหมายว่าด้วยการนั้น ให้รัฐมนตรีโดยคำแนะนำของคณะกรรมการมีอำนาจสั่งให้เพิกถอนทะเบียนตำรับยานั้นได้ การเพิกถอนให้กระทำโดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา

คำสั่งของรัฐมนตรีให้เป็นที่สุด”

มาตรา 86/1<sup>5</sup> บัญญัติว่า “เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา ให้รัฐมนตรีโดยคำแนะนำของคณะกรรมการมีอำนาจสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตามที่เห็นสมควรหรือตามความจำเป็นหรือสั่งทบทวนตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว ตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่กำหนด”

## 2.2 ประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยยาอันตราย

ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาอันตราย ฉบับที่ 4<sup>6</sup> ข้อ 3 (49) กำหนดให้ยาจำพวกแก้อาการคลื่นเหียนอาเจียน (Antinauseants, antiemetics and motion sickness control drugs) เป็นยาอันตราย ยกเว้น ไดเมนไฮดริเนต (Dimenhydrinate) ขนาด 50 มิลลิกรัม ที่ผลิตขึ้นเป็นยาบรรจุเสร็จชนิดเม็ด

## 2.3 ประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน

ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน ฉบับที่ 58<sup>7</sup> กำหนดให้ ดอมเพอริโดนเป็นยาที่ต้องแสดงคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา โดยในเอกสารกำกับยานั้นให้แสดงข้อความคำเตือนในกรอบใกล้กับข้อบ่งใช้

มีรายละเอียดของข้อความคำเตือน ดังนี้

คำเตือนในฉลาก

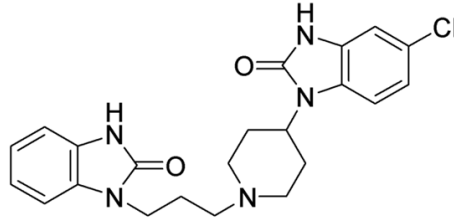
1. ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับ
2. ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
3. กรณีต้องการใช้ร่วมกับยาอื่นให้ปรึกษาแพทย์

คำเตือนในเอกสารกำกับยา

1. ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระยะปานกลางถึงรุนแรง
2. ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีหรือเคยมีภาวะความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (QT prolongation) หรือได้รับยาอื่นที่ส่งผลให้การทำงานของคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น เช่น cisapride erythromycin ketoconazole
3. ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะโปแทสเซียม และแมกนีเซียมต่ำ
4. ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 เช่น ketoconazole erythromycin cimetidine omeprazole เพราะจะทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น

### 3. ข้อมูลทั่วไปของยาโดมเพอริโดน

โดมเพอริโดน (Domperidone) เป็นยาที่ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเป็นยาจิตเภท แต่ออกฤทธิ์ได้ดีกว่ากับตัวรับโดปามีน (dopamine receptor) ที่ศูนย์ควบคุมการอาเจียนในสมอง (chemoreceptor trigger zone) ซึ่งอยู่ด้านนอกของ blood brain barrier บริเวณโพรงสมองที่ 4 (fourth ventricle) จึงนับว่าเป็นการค้นพบยาต้านอาเจียนที่มีผลข้างเคียงต่อสมองน้อย ยาโดมเพอริโดนมีโครงสร้างทางเคมี ดังนี้



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาโดมเพอริโดน<sup>8</sup>

#### 3.1 เกล็ดขพลศาสตร์<sup>9</sup>

โดมเพอริโดนมีกลไกการออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นตัวรับโดปามีนภายนอกสมองและไม่ผ่าน blood brain barrier ยาโดมเพอริโดนมีฤทธิ์เพิ่มการบีบตัวของหลอดอาหารและแรงกดที่หูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง กระตุ้นการบีบตัวของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก ทำให้เกิดการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก ส่งผลให้ช่วยลดระยะเวลาของอาหารผ่านกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก

#### 3.2 เกล็ดขจลนศาสตร์<sup>10</sup>

**การดูดซึม** ยาโดมเพอริโดนดูดซึมได้อย่างรวดเร็วหลังรับประทานยา โดยมีระดับสูงสุดยา ในพลาสมาประมาณ 1 ชั่วโมงหลังรับประทาน ยามีค่าชีวประสิทธิผลที่ค่อนข้างต่ำประมาณร้อยละ 15 และเกิด เมแทบอลิซึมรอบแรก (first-pass metabolism) ที่ผนังลำไส้และตับ แม้ว่าค่าชีวประสิทธิผลในอาสาสมัครสุขภาพดีจะเพิ่มขึ้นหลังรับประทานอาหาร แต่ผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับกระเพาะอาหารและลำไส้ควรรับประทานก่อนอาหาร 15-30 นาที ภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหารที่ลดลงส่งผลให้การดูดซึมยาลดลง

**การกระจายยา** จับกับพลาสมาโปรตีน (plasma protein binding) 91-93% ยากระจายตัวในเนื้อเยื่อได้ดี แต่มีความเข้มข้นในสมองน้อย และปริมาณยาผ่านรกเล็กน้อยในหนูแรท

**การเมแทบอลิซึม** เกิดเมแทบอลิซึมที่ตับได้อย่างรวดเร็วผ่านกระบวนการ N-dealkylation โดย CYP3A4 และกระบวนการ hydroxylation โดยผ่าน CYP3A4, CYP1A2 และ CYP2E1

**การขจัดยา** ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางอุจจาระ 66% ขับออกทางปัสสาวะ 33% และขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ซึ่งยาโดมเพอริโดนมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) 7-9 ชั่วโมงในอาสาสมัครสุขภาพดี ทั้งนี้ ในผู้ป่วยภาวะตับบกพร่องปานกลางค่าครึ่งชีวิตการขจัดยายาวขึ้นจาก 15-23 ชั่วโมง แต่ไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยภาวะตับบกพร่องรุนแรง และในผู้ป่วยภาวะไตบกพร่องปานกลางค่าครึ่งชีวิตจะเพิ่มขึ้นจาก 7.4-20.8 ชั่วโมง

### 3.3 ข้อบ่งใช้

- บรรเทาอาการคลื่นไส้และอาเจียน<sup>10,11</sup>
- ป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียน จากการใช้ยารักษาโรคมะเร็งกลุ่ม dopamine agonist<sup>9</sup>
- รักษาโรคความผิดปกติของการทำงานของระบบทางเดินอาหารส่วนบนจากภาวะกระเพาะอาหารอักเสบทั้งแบบเรื้อรังและแบบกึ่งเฉียบพลัน และภาวะ gastroparesis ที่มีสาเหตุจากเบาหวาน<sup>9</sup>

### 3.4 ขนาดและวิธีการใช้ยา<sup>9</sup>

**ผู้ใหญ่ ผู้สูงอายุ เด็กอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี ที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 35 กิโลกรัม และวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 35 กิโลกรัม**

- ขนาดยาในสำหรับบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน รับประทานครั้งละ 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 30 มิลลิกรัมต่อวัน โดยใช้เท่าที่จำเป็นด้วยขนาดยาต่ำที่สุดและระยะเวลาสั้นที่สุดที่ให้ผลในการรักษา

- สำหรับภาวะ gastroparesis เริ่มต้นที่ 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง

**เด็กทารก เด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี และวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 35 กิโลกรัม**

- สำหรับบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียน และโรคความผิดปกติของการทำงานของระบบทางเดินอาหาร รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน รับประทานยาครั้งละ 0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว วันละ 3 ครั้ง ขนาดยาสูงสุด 0.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวันหรือ 30 มิลลิกรัมต่อวัน โดยใช้เท่าที่จำเป็นด้วยขนาดยาต่ำที่สุดและระยะเวลาสั้นที่สุดที่ให้ผลในการรักษา

### 3.5 ข้อห้ามใช้<sup>9</sup>

- ผู้ที่แพ้ยาโดมเพอริโดนหรือส่วนประกอบอื่นในตำรับ
- ผู้ที่มีเนื้องอกต่อมใต้สมองและทำให้มีการหลั่งฮอร์โมนโพรแลคติน (Prolactin-releasing pituitary tumor: prolactinoma)
- ผู้ที่มีช่วงการเหนี่ยวนำของหัวใจช่วง QT นานขึ้น
- ผู้ที่มีค่าอิเล็กโทรไลต์แปรปรวนชัดเจน (Significant electrolyte disturbances)
- ผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจ เช่น หัวใจล้มเหลว
- ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องชนิดปานกลางถึงรุนแรง
- ผู้ป่วยที่มีเลือดออก มีการอุดตัน หรือมีการทะลุของทางเดินอาหาร
- การใช้ร่วมกับยาที่เป็น potent CYP 3A4 inhibitors ได้แก่ กลุ่ม azole antifungals (เช่น ketoconazole) กลุ่ม macrolides (เช่น erythromycin) กลุ่ม protease inhibitors ยา nefazodone
- การใช้ร่วมกับยาที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น

### 3.6 คำเตือนและข้อควรระวัง<sup>9</sup>

ดอมเพอริโดนอาจเพิ่มระดับฮอริโมนโปรแลคตินแบบการตอบสนองสัมพันธ์กับระดับยา (dose-dependent response) ซึ่งอาจไม่มีอาการทางคลินิกหรืออาจพบอาการเช่น น้ำนมไหล เต้านมโต ขาดประจำเดือนหรือไร้สมรรถภาพ ทั้งนี้ อาการจะหายไปได้เองเมื่อลดขนาดยาหรือหยุดใช้ยา

ดอมเพอริโดนเพิ่มความเสี่ยงของภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะร้ายแรงหรือเสียชีวิตเฉียบพลันจากโรคหัวใจ โดยเฉพาะการใช้ขนาดมากกว่า 30 มิลลิกรัมหรือในผู้ที่อายุมากกว่า 60 ปี ดังนั้น ไม่ควรใช้ยาเกิน 30 มิลลิกรัมต่อวัน โดยใช้เท่าที่จำเป็นด้วยขนาดยาต่ำที่สุดและระยะเวลาสั้นที่สุดที่ให้ผลในการรักษา

หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยาที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้นและยาที่เป็น potent CYP 3A4 inhibitors เพราะอาจทำให้ระดับยาดอมเพอริโดนสูงขึ้น

เนื่องจากมีรายงานการเกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เป็นอันตรายถึงชีวิต รวมทั้งการเสียชีวิตหลังจากใช้ยาดอมเพอริโดน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีช่วงการเหนี่ยวนำของหัวใจที่ยาวขึ้น ผู้ที่เป็นโรคหัวใจ ผู้ที่มีภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ หรือผู้ที่ได้รับยาที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น แนะนำให้มีการตรวจวัดค่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจไว้เป็น baseline หรือหลีกเลี่ยงการใช้ยาหากมีค่า QT มากกว่า 450 msec ในเพศชาย หรือมากกว่า 470 msec ในเพศหญิง

ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยภาวะไตบกพร่องชนิดรุนแรง ทั้งนี้ ควรปรับขนาดยาหรือความถี่ในการให้ยาหากต้องมีการรักษาระยะยาว และระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยภาวะไตบกพร่องชนิดเล็กน้อย

ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ที่เป็นมะเร็งเต้านมหรือมีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม เนื่องจากมีข้อมูลจำกัดในการใช้ยาระยะยาวในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม

### 3.7 อาการไม่พึงประสงค์<sup>9</sup>

ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ ปวดศีรษะและปวดศีรษะไมเกรน

ผลต่อทางเดินอาหาร ได้แก่ ปากแห้ง

อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ได้แก่ ปวดเกร็งท้อง กรดไหลย้อน ความอยากอาหารเปลี่ยนแปลง กระจุกตาอักเสบ ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ แสบร้อนกลางอก (heartburn) ภาวะอาหารอักเสบ มึนงง ง่วงซึมนอนไม่หลับ วิตกกังวล อาการนั่งไม่ติดที่ (irritability) extrapyramidal reaction (พบน้อยมาก) อ่อนเพลีย น้ำนมไหล เต้านมโต เต้านมอักเสบ ร้อนวูบวาบ ระดับเอนไซม์ ASL ALT เพิ่มขึ้น ระดับคอเลสเตอรอลสูงขึ้น ระดับฮอริโมนโปรแลคตินสูงขึ้น ระบายน้ำมากขึ้น ตะคริวที่ขา ประจำเดือนผิดปกติ ใจสั่น ภาวะ torsades de pointes ปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะไม่ออก ภาวะบวม น้ำ ผื่นคัน ผื่นลมพิษ

### 3.8 อันตรกิริยา

#### 3.8.1 อันตรกิริยาระหว่างยา<sup>9,11</sup>

(1) ทำให้ระดับยาดอมเพอริโดนสูงขึ้นหรือเพิ่มฤทธิ์ ได้แก่ QTc prolonging agents (highest risk)

(2) ทำให้ระดับยาโดมเพอริโดนสูงขึ้น ได้แก่ amifampridine bilastine buprenorphine conivaplan moderate CYP3A4 inhibitors strong CYP3A4 inhibitors fosaprepitant fusidic acid (systemic) hydroxychloroquine ideelalisib indapamine macimorelin mifepristone mizolastine monoamine oxidase inhibitors albociclib pefloxacin probucol promazine QTc prolonging agents (moderate and indeterminate risk) simeprevir stiripentol teneligliptin vinflunine xipamine

(3) ทำให้ระดับยาโดมเพอริโดนลดลงหรือลดฤทธิ์ ได้แก่ monoamine oxidase inhibitors

(4) เกิดอันตรกิริยาที่รุนแรงและอาจทำให้ระดับยาโดมเพอริโดนเพิ่มขึ้น ดังนี้

- antiarrhythmics ได้แก่ dronedarone
- azoles antifungals ได้แก่ fluconazole isavuconazole itraconazole ketoconazole posaconazole voriconazole
- calcium channel blockers ได้แก่ diltiazem verapamil
- macrolides ได้แก่ clarithromycin erythromycin
- HIV protease inhibitors
- neurokinin-1 receptor antagonists ได้แก่ aprepitant netupitant
- ยาอื่น ๆ ได้แก่ cobicistat crizotinib idelalisib imatinib letermovir nilotinib

### 3.8.2 อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร<sup>9</sup>

หลีกเลี่ยงการรับประทานพร้อมกับน้ำเกรปฟรุต (grapefruit juice) เนื่องจากทำให้ระดับยาโดมเพอริโดนสูงขึ้น

### 3.9 สตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร<sup>9</sup>

**3.9.1 สตรีมีครรภ์** จากการศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบความสัมพันธ์ว่ายาก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวอ่อน อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์

**3.9.2 สตรีให้นมบุตร** ยาขับออกทางน้ำนมได้เล็กน้อย

### 3.10 ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง<sup>9,10</sup>

อาสาสมัครที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลาง (Pugh score 7-9/ Child-Pugh rating B) พบว่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นในพลาสมา กับเวลา (AUC) และความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ( $C_{max}$ ) ของโดมเพอริโดนสูงกว่าในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี 2.9 และ 1.5 เท่าตามลำดับ สัดส่วนของยาที่ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมาเพิ่มขึ้นประมาณ 25% และค่าครึ่งชีวิตของการขจัดออกขั้นสุดท้ายจะยาวนานขึ้นจาก 15 ชั่วโมง เป็น 23 ชั่วโมง ขณะที่อาสาสมัครที่มีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อยจะมีปริมาณยาในร่างกายต่ำกว่าอาสาสมัครสุขภาพดี เมื่อพิจารณาจากพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นในพลาสมา กับเวลาและความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด



แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการจับกับโปรตีนในพลาสมาหรือค่าครึ่งชีวิตขั้นสุดท้าย แต่ยังไม่มีการศึกษาในอาสาสมัครที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง ในผู้ป่วยตับบกพร่องเล็กน้อยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา และห้ามใช้ในผู้ป่วยตับบกพร่องปานกลางหรือรุนแรง

### 3.11 ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง<sup>9,10</sup>

อาสาสมัครที่มีไตบกพร่องปานกลาง ที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิลิตร พบว่ามีค่าครึ่งชีวิตของดอมเพอริโดนเพิ่มขึ้นจาก 7.4 เป็น 21 ชั่วโมง แต่ระดับพลาสมาจะต่ำกว่าในอาสาสมัครที่การทำงานของไตปกติ และพบว่ามียาในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปริมาณน้อยมาก (1%) ที่ถูกขับออกทางไต ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาและขึ้นกับความรุนแรงของภาวะไตบกพร่อง อาจลดความถี่ลงเป็นวันละ 1-2 ครั้ง

### 3.12 การได้รับยาเกินขนาดและการรักษา<sup>10</sup>

อาการได้รับยาเกินขนาด ได้แก่ ภาวะกายใจไม่สงบ (agitation) การรับรู้เปลี่ยนแปลงไป (altered consciousness) ชัก ภาวะง่วงนอน และ extrapyramidal reactions ทั้งนี้ ยังไม่มียาต้านพิษเฉพาะ หากได้รับยาเกินขนาดปริมาณมากควรล้างท้อง อาจมีประโยชน์หากให้ activated charcoal แนะนำให้ติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและรักษาตามอาการ การให้ยากลุ่ม anticholinergic หรือยากลุ่ม antiparkinson อาจช่วยควบคุม extrapyramidal reactions ได้

## 4. ข้อมูลด้านความปลอดภัย

### 4.1 ความเสี่ยงต่อหัวใจจากการใช้ยาโดมเพอริโดน

มีหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่าการใช้ยาโดมเพอริโดนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะและเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน ทั้งนี้ ความเสี่ยงดังกล่าวเกิดจากการใช้ยาขนาดสูงกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวันและการใช้ในผู้สูงอายุ โดยมีรายละเอียดของแต่ละการศึกษา ดังนี้

4.1.1 การศึกษาของ Johannes *et al.*<sup>12</sup> เป็นการศึกษาแบบ case-control study nested in a retrospective cohort เพื่อประเมินความเสี่ยงภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะ (ventricular arrhythmias) และเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) ในการใช้ยาโดมเพอริโดนเปรียบเทียบกับที่ไม่ใช้ยาและยากลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) จากการศึกษาพบว่าการใช้ยาโดมเพอริโดนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะอย่างร้ายแรงและเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลันโดยมีค่า odd ratio (OR) เท่ากับ 1.59 เทียบกับการไม่ใช้ยา (95% Confidence interval 1.28–1.98) และ odd ration เท่ากับ 1.44 เทียบกับการใช้ยากลุ่ม PPIs (95% Confidence interval 1.12–1.86) ทั้งนี้ เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลกลุ่มย่อย (subgroup analysis) พบความเสี่ยงต่อหัวใจในกลุ่มเพศชาย ผู้สูงอายุ และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน (non-diabetics)

4.1.2 การศึกษาของ Ngoenmak *et al.*<sup>13</sup> ได้ศึกษาผลของยาโดมเพอริโดนกับคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปีในการรักษาโรคกรดไหลย้อน (Gastroesophageal Reflux Disease: GERD) โดยขนาดยาที่ได้รับคือ 0.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันละ 3 ครั้ง อย่างน้อย 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยเด็ก ในการศึกษา

ทั้งหมด 22 ราย เป็นเพศชาย 12 ราย อายุเฉลี่ย 8.5 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ก่อนได้รับยามีค่า median baseline QTc 410 msec (350-450 msec) และหลังให้ยาที่มีค่า QTc เท่ากับ 410 msec (320-560 msec) ดังนั้น คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ก่อนและหลังได้รับยาโดมเพริโดนไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.159$ ) ทั้งนี้ มีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT นานขึ้น  $\geq 450$  msec เนื่องจากมีการใช้ lansoprazole ร่วมด้วย โดยสรุปแล้ว การรักษาด้วยยาโดมเพริโดนระยะสั้นในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี ไม่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น (QTc prolongation) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่จำเป็นต้องติดตามการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiography: EKG) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโดมเพริโดนเพียงอย่างเดียว

4.1.3 การศึกษาของ Leekanok *et al.*<sup>14</sup> เป็นการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยาโดมเพริโดนกับความเสี่ยงภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะและการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน โดยรวบรวมจาก 6 การศึกษา อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการศึกษาอยู่ในช่วง 59.9-72.5 ปี โดยผู้ป่วยได้รับยาที่มีผลทำให้ QT interval ยาวขึ้น ผลการศึกษาพบว่า ยาโดมเพริโดนมีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะ และการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odd ratio เท่ากับ 1.70 (95% Confidence interval 1.47-1.97) การศึกษานี้ได้วิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มย่อยพบว่า การใช้ยาโดมเพริโดนในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odd ratio เท่ากับ 1.70 (95% Confidence interval 1.47-1.98) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดยามากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวันก็พบว่า เพิ่มขึ้นความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odd ratio เท่ากับ 3.32 (95% Confidence interval เท่ากับ 1.38-7.96) แต่หากได้รับยาในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิกรัมต่อวันจะไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าว

4.1.4 การศึกษาของ Serhat *et al.*<sup>15</sup> เป็นการศึกษาแบบ meta-analysis เพื่อประเมินความปลอดภัยหัวใจของยาโดมเพริโดนเปรียบเทียบกับ metoclopramide ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยาโดมเพริโดนเพิ่มความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular event) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบการไม่ใช้ยา โดยมีค่า odd ratio เท่ากับ 2.07 (95% Confidence interval 1.50-2.84) เมื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือดกับ metoclopramide พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาโดมเพริโดนมีความเสี่ยงต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odd ratio เท่ากับ 0.61 (95% Confidence interval 0.33-1.15) ส่วนการได้รับยาโดมเพริโดนขนาดมากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odd ratio เท่ากับ 2.09 (95% Confidence interval 1.59-2.75) แต่หากการได้รับยาโดมเพริโดนขนาดน้อยกว่าและขนาดยาเท่ากับ 30 มิลลิกรัมต่อวันจะไม่เพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odd ratio เท่ากับ 1.64 (95% Confidence interval 0.509-5.286) และ 1.59 (95% Confidence 0.693-2.699) ตามลำดับ

4.1.5 การศึกษาของ Field *et al.*<sup>16</sup> การศึกษาความปลอดภัยจากการได้รับยาโดมเพอริโดน เพื่อประเมินภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น หัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะและเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้น เียบพลันจากการใช้ยาโดมเพอริโดนสำหรับรักษาภาวะกระเพาะอาหารบีบตัวช้า (gastroparesis) หลังได้รับยา 2-6 เดือน 6-12 เดือน และหลัง 12 เดือน โดยทำการศึกษาจากใบสั่งแพทย์ที่ระหว่างเดือนมกราคม ปี ค.ศ. 2012 ถึงเดือนกันยายน ปี ค.ศ. 2017 จากผู้ป่วยทั้งหมด 246 ราย (อายุเฉลี่ย 46.3±17.4 ปี เป็นเพศหญิง 209 ราย) ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนเข้ารับการรักษา ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT เมื่อเทียบกับ baseline ดังนี้ กลุ่มที่ได้รับยา 2-6 เดือนเท่ากับ 478.4±10.6 กลุ่มที่ได้รับยา 6-12 เดือน เท่ากับ 395 โดยค่าเพิ่มจาก baseline มากกว่า 60 ms และได้รับยานานกว่า 1 ปี เท่ากับ 460.2±28.4 msec ซึ่งผู้ป่วย 15 คน แบ่งเป็นเพศชาย 9 คน และเพศหญิง 6 คน จากทั้งหมด 246 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 6.09 เกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น โดย 11 คน มีค่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT มากกว่า 450 msec (เพศชาย) หรือ มากกว่า 470 msec (เพศหญิง) มี 5 คน ที่ค่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT เพิ่มจาก baseline มากกว่า 60 msec แต่ไม่มีผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT มากกว่า 500 msec และไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะ และการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเียบพลัน ทั้งนี้ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น ขนาดยาเฉลี่ยที่ได้รับเท่ากับ 42.0±17.2 mg ระยะเวลาการได้รับยาเฉลี่ย 11.2±7.8 เดือน โดยสรุปแล้ว การใช้ยาโดมเพอริโดนขนาด 30-80 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษาภาวะกระเพาะอาหารบีบตัวช้ามีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้นเพียง 6% แต่ไม่มีอาการทางคลินิก

4.1.6 การศึกษาของ Ou *et al.*<sup>17</sup> เป็นการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis of observational studies พบว่า การได้รับยาโดมเพอริโดนสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเียบพลันและหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะอย่างร้ายแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา โดยมีค่า odd ratio เท่ากับ 1.69 (95% Confidence interval 1.46-1.95) ทั้งนี้ เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลกลุ่มย่อย ในประเด็นของขนาดยา พบว่ากลุ่มที่ใช้ยาโดมเพอริโดนมากกว่า 30 มิลลิกรัม จะเพิ่มความเสี่ยงเมื่อเทียบกับไม่ใช้ยา โดยมีค่า odd ratio เท่ากับ 3.32 (95% Confidence interval 1.38-7.96)

## 4.2 ความเสี่ยงจากอันตรกิริยาระหว่างยากกลุ่ม CYP 3A4 inhibitors

มีการศึกษาที่สนับสนุนอันตรกิริยาระหว่างยาโดมเพอริโดนและยากกลุ่ม CYP 3A4 inhibitors โดยเฉพาะ potent CYP 3A4 inhibitors ซึ่งมียาจำนวนหลายชนิด จึงยกตัวอย่างยาที่เกิดอันตรกิริยาที่พบบ่อย ดังต่อไปนี้

### 4.2.1 อันตรกิริยากับ ketoconazole

การศึกษาของ Boyce *et al.*<sup>18</sup> ศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาโดมเพอริโดนกับ ketoconazole ซึ่งเป็น potent CYP3A4 inhibitor ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 24 ราย อายุ 18-39 ปี ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการได้รับโดมเพอริโดน ขนาด 10 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง วันละ 4 ครั้ง หรือได้รับ ketoconazole 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง หรือได้รับโดมเพอริโดนร่วมกับ ketoconazole หรือได้รับยาหลอก

เป็นระยะเวลา 7 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับดอมเพอริโดนร่วมกับ ketoconazole มีค่า area under the concentration-time curve (AUC), maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) minimum plasma concentration ( $C_{min}$ ) และ average plasma concentration at steady-state ( $C_{avg,ss}$ ) สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการได้รับ domperidone เพียงอย่างเดียว โดยค่า AUC และ  $C_{max}$  เพิ่มขึ้นถึง 3 เท่า นอกจากนี้ การได้รับยาร่วมกันยังส่งผลให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ในเพศชายสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo ซึ่งเพศชาย 2 คน มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT มากกว่า 450 ms แต่ไม่เกิน 500 ms ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเพศหญิงที่ได้รับยาร่วมกันเมื่อเทียบกับการได้รับยาเดี่ยวหรือ placebo จากการศึกษาจึงสรุปว่า การได้รับ ketoconazole ร่วมกับดอมเพอริโดน จะทำให้ความเข้มข้นของดอมเพอริโดน ในเลือดสูงขึ้น และทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ในเพศชายสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 4.2.2 อันตรกิริยากับ itraconazole

จากการศึกษาของ Yoshizato *et al.*<sup>19</sup> ศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาดอมเพอริโดนกับ itraconazole ซึ่งเป็น potent CYP3A4 inhibitor ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 15 ราย อายุ 21-32 ปี ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 ได้รับ itraconazole 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในวันที่ 1-5 และได้รับ domperidone 20 มิลลิกรัม 1 ครั้ง ในวันที่ 5 และกลุ่มที่ 2 ได้รับ placebo วันละ 1 ครั้ง ในวันที่ 1-5 และได้รับ domperidone 20 มิลลิกรัม 1 ครั้ง ในวันที่ 5 ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาดอมเพอริโดนร่วมกับ itraconazole มีค่า area under the concentration-time curve from time 0 to infinity ( $AUC_{0-\infty}$ ) เท่ากับ 3.2 เท่า ( $p<0.001$ ) และ maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) เท่ากับ 2.7 เท่า ( $p<0.001$ ) ดังนั้น itraconazole มีผลให้เพิ่มระดับยาดอมเพอริโดนทั้ง AUC และ  $C_{max}$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามไม่มีผลต่อการ time to maximum plasma concentration ( $T_{max}$ ) และ elimination half-life ( $T_{1/2}$ )

#### 4.2.3 อันตรกิริยากับ omeprazole

จากการศึกษาของ Zhang *et al.*<sup>20</sup> เป็นการศึกษาแบบ open, randomized, 2-period crossover study ศึกษาผลของ omeprazole ต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา domperidone free base และรูปเกลือ maleate ในผู้ป่วยสุขภาพดีชาวจีน เพศชายอายุ 20-27 ปี โดยในวันแรกจะได้รับยาดอมเพอริโดนรูปที่ไม่มีเกลือหรือเกลือ maleate 10 มิลลิกรัม แบบครั้งเดียว ต่อมาในวันที่ 2-4 จะได้รับ omeprazole 20 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และในวันที่ 4 จะได้รับยาดอมเพอริโดนในขนาดเดียวกับวันแรก หลังจากได้รับยา omeprazole 4 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า การใช้ยาดอมเพอริโดน free base ร่วมกับ omeprazole ทำให้  $C_{max}$  ลดลง 16 % อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการใช้ดอมเพอริโดน free base อย่างเดียว ( $p<0.05$ ) แต่การใช้ยา domperidone maleate ร่วมกับ omeprazole ไม่ได้ทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เปลี่ยนแปลง

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นค่า elimination half-life ที่เพิ่มขึ้น จึงสรุปได้ว่า omeprazole ไม่มีผลต่อการดูดซึมยา domperidone maleate

#### 4.3 ความปลอดภัยกรณีการใช้อย่างนอกข้อบ่งใช้ (off-label use) สำหรับกระตุ้นการหลั่งน้ำนมในหญิงให้นมบุตร

การศึกษาทบทวนวรรณกรรมแบบเป็นระบบของ Paul *et al.*<sup>21</sup> ซึ่งประเมินประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ยาโดมเพอริโดนเป็นยากระตุ้นการหลั่งน้ำนม ความปลอดภัยในมารดาให้นมบุตรที่ใช้ยาโดมเพอริโดนเพื่อเพิ่มปริมาณน้ำนม ส่วนใหญ่ไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ มีเพียง 1 การศึกษาที่พบอาการปากแห้ง ร้อยละ 31.8 ส่วนเด็กทารกจำนวน 113 ราย ซึ่งได้รับยาโดมเพอริโดนผ่านทางน้ำนมของมารดา ทั้งนี้ เด็กทารก 85 ราย ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ โดยขนาดยาที่มารดาได้รับมีความแตกต่างกัน โดยขนาดยาส่วนใหญ่ คือ 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ระยะเวลา 4 วัน ถึง 4 สัปดาห์ และมีมารดา 7 ราย โดยสรุปแล้ว การใช้ยาโดมเพอริโดนในช่วงให้นมบุตรมีความปลอดภัยในเด็กทารก สำหรับประเทศไทยนั้นมีการศึกษาของธนพร จิตตะวิกุลและคณะ<sup>22</sup> รูปแบบการวิจัยเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวางเพื่อศึกษารูปแบบการสั่งยาโดมเพอริโดนเพื่อกระตุ้นน้ำนมในหญิงให้นมบุตรตามเกณฑ์การใช้ยาสมเหตุสมผลในโรงพยาบาลเฉพาะทางด้านแม่และเด็กแห่งหนึ่งในจังหวัดเชียงใหม่ พบว่า แบบแผนการสั่งยาที่พบบ่อยที่สุด ร้อยละ 82.9 คือ ครั้งละ 20 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง (วันละ 80 มิลลิกรัม) รองลงมา คือ ครั้งละ 20 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (วันละ 60 มิลลิกรัม) คิดเป็น ร้อยละ 14.3 และครั้งละ 10 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง (วันละ 40 มิลลิกรัม) คิดเป็น ร้อยละ 2.8 อย่างไรก็ตามการสั่งยาในการศึกษาดังกล่าว ส่วนใหญ่มีขนาดสูงกว่าคำแนะนำตามโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลที่ให้เริ่มใช้ด้วยขนาดยาต่ำกว่าก่อน คือ 10 มิลลิกรัม 2-3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 7-14 วัน และค่อย ๆ ลดขนาดยาลง

### 5. ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ

#### 5.1 ประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนและกลุ่มอาการอาหารไม่ย่อย

ภาวะย่อยอาหารผิดปกติ (Dyspepsia) เป็นกลุ่มอาการไม่สบายท้องส่วนบน อาการแสดงได้แก่ ปวดหรือแสบบริเวณลิ้นปี่ จุกแน่นหลังรับประทานอาหาร อิ่มเร็วกว่าปกติ ท้องอืด เรอ คลื่นไส้ อาเจียน จาก Assessment report ของ EMA มีการศึกษาสนับสนุนการใช้ยาโดมเพอริโดน ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการลดคลื่นไส้ อาเจียนที่สัปดาห์ที่ 2 และ/หรือสัปดาห์ที่ 4 ในการรักษา Postprandial dyspepsia ซึ่งการศึกษาทางคลินิกดังกล่าวสนับสนุนประสิทธิภาพของการใช้ยาขนาดไม่เกิน 30 มิลลิกรัมที่ยังคงให้ผลในการรักษา นอกจากนี้จากการศึกษา Systematic Review and Meta-analysis ของ Pittayanon *et al.*<sup>23</sup> ในการรักษา functional dyspepsia โดยเปรียบเทียบการใช้ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวทางเดินอาหาร ได้แก่ itopride, cinitapride, mosapride กับโดมเพอริโดนขนาด ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง พบว่ายากระตุ้นการเคลื่อนไหวทางเดินอาหารทั้ง 3 รายการดังกล่าว และโดมเพอริโดนไม่มีความแตกต่างในการลดอาการของ functional dyspepsia โดยมีค่า relative risk (RR) เท่ากับ 0.94 (95% Confidence interval 0.83-1.07) นอกจากนี้การศึกษาของ Yang *et al.*<sup>24</sup> พบว่าโดมเพอริโดนประสิทธิภาพดีกว่า itopride และ acotiamide

ในการรักษา functional dyspepsia โดยมีค่า odd ratio เท่ากับ 1.37 (95% Confidence interval 1.07–1.77) และ 1.51 (95% Confidence interval 1.04–2.18) ตามลำดับ

## 5.2 ยาดอมเพอริโดนไม่มีประสิทธิภาพบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนในเด็ก

จากการศึกษาของ Leitz *et al.*<sup>25</sup> ซึ่งเป็นการศึกษา randomized double-blind phase 3 study ที่ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยการใช้ดอมเพอริโดนขนาดต่ำในการบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนในเด็กอายุ 6 เดือนถึง 12 ปี จำนวน 292 รายที่เป็นโรคกระเพาะอาหารและลำไส้อักเสบเฉียบพลัน โดยวิธีการสุ่ม randomized, double-blind โดยแบ่งการรักษาออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ ยาดอมเพอริโดนรับประทาน ขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (147 ราย) หรือได้รับยาหลอก (145 ราย) ร่วมกับการให้สารน้ำทดแทนชนิดรับประทาน (oral rehydration therapy: ORT) สูงสุดวันละ 3 ครั้ง ในระยะเวลาการรักษา 2-7 วัน ผลการศึกษา พบว่าจำนวนเด็กที่ได้รับยาดอมเพอริโดนไม่มีอาการอาเจียนภายใน 48 ชั่วโมงไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (32.0% และ 33.8% ตามลำดับ) และในเด็กอายุตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาดอมเพอริโดนไม่มีอาการคลื่นไส้ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบกับยาหลอกภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับยาครั้งแรก (35.7% และ 38.6%) ตามลำดับ ทั้งนี้ ด้านความปลอดภัยของการใช้ยาจากการศึกษาดังกล่าว พบว่ามีผู้ป่วย 13 รายเกิดผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้รับยาดอมเพอริโดนไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (3.4% และ 5.5% ตามลำดับ) โดยผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้รับยาดอมเพอริโดนเกิด gastroenteritis salmonella 1 ราย และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าเกิดภาวะขาดน้ำ ปวดหัว เหนื่อยล้า และ ผื่นแพ้อย่างละ 1 ราย และไม่พบการเสียชีวิตหรือมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น extrapyramidal symptoms หรือภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QT ยาวขึ้น โดยสรุปแล้ว หลังจากได้รับยาดอมเพอริโดนไม่สามารถช่วยลดจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนให้หายภายใน 48 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับหลอก จึงควรยกเลิกข้อบ่งใช้ของยานี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี และน้ำหนักน้อยกว่า 35 กิโลกรัม

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Marchetti *et al.*<sup>26</sup> ที่สนับสนุนว่ายาดอมเพอริโดนไม่มีประสิทธิภาพรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนในเด็ก เป็นการศึกษาแบบ multicenter double blind randomized controlled trial ในเด็กอายุ 1-6 ปี 356 คนที่เป็นโรคกระเพาะอาหารและลำไส้อักเสบเฉียบพลันซึ่งเข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉินของประเทศอิตาลีจำนวน 15 โรงพยาบาล แบ่งการรักษาออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ ondansetron 0.15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ดอมเพอริโดน 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผลการศึกษา พบว่า จำนวนเด็กที่ต้องได้รับยาครั้งที่ 2 เนื่องจากอาเจียนหลังได้รับยาครั้งแรกภายใน 15 นาทีในกลุ่มที่ได้รับดอมเพอริโดน จำนวน 22 ราย (18.5%) ondansetron 8 ราย (6.7%) และยาหลอก 11 ราย (9.3%) และมีอาการอาเจียนทันทีหลังได้รับยาครั้งที่ 2 คือ กลุ่มที่ได้รับดอมเพอริโดน 4 ราย และกลุ่มที่ได้รับ ondansetron 1 ราย ซึ่งในการศึกษานี้มีเด็กจำนวน 78 ราย ได้รับสารน้ำทดแทนแบบให้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous rehydration) แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ ondansetron 14 คน (11.8%) ดอมเพอริโดน 30 ราย (25.2%) และยาหลอก 34 คน (28.8%) ด้านความปลอดภัยหลังออกจากโรงพยาบาลแล้ว ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของทั้ง 3 กลุ่ม ทั้งการ

กลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำในโรคเดิม และอาการท้องเสียหรืออาเจียนภายใน 48 หรือ 24 ชั่วโมง ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง แต่พบผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงและพบได้ทั่วไป ดังนี้ กลุ่มที่ได้รับ ondansetron 6 ราย ดอมเพอริโดน 5 คน และยาหลอก 2 คน โดยอาการไม่พึงประสงค์ ที่พบคือ มีนงง อ่อนเพลีย หงุดหงิด ท้องเสีย หรือปวดท้อง จากการศึกษาดังกล่าวสรุปได้ว่า ยา ondansetron สามารถลดความเสี่ยงจากการใช้สารน้ำทดแทนแบบให้ทางหลอดเลือดดำได้มากกว่าดอมเพอริโดนและยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยาดอมเพอริโดนไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนในโรคกระเพาะอาหารและลำไส้อักเสบเฉียบพลัน

### บทที่ 3 วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาด้วยการวิจัยเอกสาร ใช้ระยะเวลาการดำเนินการตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม – 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2565 เพื่อให้ทราบถึงสถานการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์การใช้ยา ดอมเพอริโดน การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมถึงมาตรการการควบคุมความเสี่ยงของ หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศ แล้วนำมาการวิเคราะห์และกำหนดเป็นมาตรการลดความเสี่ยงจาก การใช้ยาดอมเพอริโดนของประเทศไทย ผลจากการทบทวนทะเบียนตำรับยานี้จะนำเสนอต่อคณะกรรมการ ทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันและคณะกรรมการยาพิจารณา เพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดำเนินการออกกฎหมายตามขั้นตอนอันจะนำไปสู่การปฏิบัติจริงต่อไป โดยมีรายละเอียดของขั้นตอนการศึกษา ดังนี้

1. รวบรวมและตรวจสอบข้อมูลการขึ้นทะเบียนตำรับยาดอมเพอริโดนจากฐานข้อมูลกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยวิเคราะห์ข้อบ่งใช้ ขนาดและวิธีการใช้ยา รูปแบบยา การแสดง ข้อความคำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยา ประเภทยาตามกฎหมาย รวมถึงปริมาณและมูลค่าการผลิตหรือ นำส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร
2. สืบค้น วิเคราะห์ข้อมูลวิชาการและหลักฐานเชิงประจักษ์ในด้านประสิทธิภาพและความ ปลอดภัยของยาดอมเพอริโดน
3. รวบรวมข้อมูลและสถิติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในประเทศไทย จากศูนย์เฝ้าระวัง ความปลอดภัยด้านการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และข้อมูลและสถิติการเกิด อาการไม่พึงประสงค์ต่างประเทศ จากฐานข้อมูล VigiAccess ขององค์การอนามัยโลก
4. ศึกษาและรวบรวมมาตรการการควบคุมความเสี่ยงของยาดอมเพอริโดนจากหน่วยงาน กำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศ เช่น สหภาพยุโรป สหราชอาณาจักร ออสเตรเลีย แคนาดา สิงคโปร์ สหรัฐอเมริกา เบลเยียม เป็นต้น
5. วิเคราะห์ข้อมูลระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ยาดอมเพอริโดน และจัดทำ มาตรการทางกฎหมายในการลดความเสี่ยง เช่น การแก้ไขทะเบียนตำรับยา การปรับปรุงข้อความคำเตือนในฉลาก และเอกสารกำกับยา ให้สอดคล้องกับหลักการจัดการความเสี่ยงด้านยา



## บทที่ 4 ผลการศึกษา

### 1. ข้อมูลการขึ้นทะเบียนตำรับยาตอมเพอริโดนในประเทศไทย

ปัจจุบันในประเทศไทยมีการขึ้นทะเบียนตำรับยาตอมเพอริโดนชนิดรับประทาน จำนวน 79 ทะเบียนตำรับยา โดยสรุปข้อมูลทะเบียนตำรับยา ดังนี้

**1.1 ข้อบ่งใช้** ข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติมีความหลากหลาย ส่วนใหญ่จะมีข้อบ่งใช้ในบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ท้องเฟ้อ จุกเสียด แน่นหน้าอก โดยสามารถจำแนกเป็นกลุ่มของข้อบ่งใช้ได้ ดังนี้

- กลุ่มข้อบ่งใช้ที่ 1 บรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรืออาการท้องอืด ท้องเฟ้อ สะอึก จุกเสียดแน่นหน้าอก ที่มีสาเหตุจากการเคลื่อนไหวของกระเพาะช้ากว่าปกติ

- กลุ่มข้อบ่งใช้ที่ 2 บรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อ อาหารบางชนิด การใช้รังสีบำบัด (radiotherapy) หรือการใช้ยาบางชนิด โดยเฉพาะกลุ่มกระตุ้นการทำงานของตัวรับโดปามีน (dopamine agonists) ในการรักษาโรคพาร์กินสัน เช่น L-dopa และ bromocriptine

- กลุ่มข้อบ่งใช้ที่ 3 รักษากลุ่มรวมของอาการอาหารไม่ย่อย (dyspeptic symptom complex) ซึ่งมักเกี่ยวข้องกับภาวะกระเพาะอาหารบีบตัวไล่อาหารทั้งหมดไปยังลำไส้เล็กได้ช้าลง (delayed gastric emptying) ภาวะกรดในกระเพาะอาหารไหลย้อนกลับเข้าไปในหลอดอาหาร (gastro-esophageal reflux) และภาวะหลอดอาหารอักเสบ (esophagitis) ได้แก่ มีความรู้สึกแน่นท้อง อิ่มเร็วกว่าปกติ รู้สึกว่าท้องขยายตัวออกปวดช่องท้องส่วนบน มีลมในท้อง เรอ ท้องอืด คลื่นไส้และอาเจียน แสบร้อนกลางอกโดยอาจมีหรือไม่มีอาการไหลย้อนของสิ่งที่อยู่ในกระเพาะอาหารขึ้นมาที่ปาก

**1.2 รูปแบบยาและความแรง** ปัจจุบันทะเบียนตำรับยาที่มีสถานะคงอยู่มีเพียง 2 รูปแบบ คือ

- รูปแบบยาเม็ดหรือยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (compressed tablet, film-coated tablet) ความแรง 10 มิลลิกรัม จำนวน 53 ทะเบียนตำรับ

- รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ความแรง 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 26 ทะเบียนตำรับ ทั้งนี้ เคยมีการขึ้นทะเบียนตำรับยาตอมเพอริโดนในรูปแบบอื่น ๆ ได้แก่ รูปแบบยาเหน็บทวาร ความแรง 10 และ 20 มิลลิกรัม รูปแบบยาคีบ ความแรง 2 และ 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และยาเม็ดสูตรผสมกับยา cinnarizine แต่ปัจจุบันทะเบียนตำรับยาเหล่านี้ได้ยกเลิกทะเบียนตำรับทั้งหมดแล้ว

**1.3 ขนาดและวิธีการใช้ยา** พบว่ามีความหลากหลายของขนาดและวิธีการใช้ยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา ส่วนใหญ่ไม่ได้มีการจำกัดขนาดยาสูงสุดที่ได้รับต่อวันรวมถึงระยะเวลาการใช้ยา โดยมีตัวอย่าง ดังนี้

#### 1.3.1 ขนาดยาในผู้ใหญ่

(1) ชนิดเม็ด

- รับประทานครั้งละ 1-2 เม็ด วันละ 3-4 ครั้ง ก่อนอาหาร 15-30 นาที ถ้าจำเป็นให้รับประทานอีกครั้งก่อนนอน หรือตามแพทย์สั่ง

- รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3-4 ครั้ง ก่อนอาหารและก่อนนอน ถ้าต้องการ  
เพิ่มขนาดให้รับประทานยาเป็น 2 เท่า

- สำหรับอาการคลื่นไส้ อาเจียน รับประทานครั้งละ 10-20 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง  
ก่อนอาหาร 15-30 นาที และก่อนนอนอีกครั้งถ้าจำเป็น สำหรับระบบย่อยอาหารผิดปกติ รับประทานครั้งละ  
10-20 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ก่อนอาหาร 15-30 นาที และก่อนนอน

(2) ชนิดยาน้ำแขวนตะกอน

- รับประทานครั้งละ 1-2 ช้อนชา วันละ 3-4 ครั้ง ก่อนอาหาร 15-30 นาที  
ถ้าจำเป็นให้รับประทานอีกครั้งก่อนนอน หรือตามแพทย์สั่ง

- รับประทานครั้งละ 2-4 ช้อนชา วันละ 3-4 ครั้ง ก่อนอาหารและก่อนนอน  
หรือตามแพทย์สั่ง

- รับประทานครั้งละ 10-20 มิลลิลิตร (2-4 ช้อนชา) วันละ 3-4 ครั้ง ก่อนอาหาร

### 1.3.2 ขนาดยาในเด็ก

(1) ชนิดยาน้ำแขวนตะกอนที่กำหนดขนาดยาตามช่วงอายุ

- เด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี รับประทานครั้งละ ¼-½ ช้อนชา วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร

- เด็กอายุ 1-5 ปี รับประทานครั้งละ ½-1 ช้อนชา วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร

- เด็กอายุ 6-12 ปี รับประทานครั้งละ 1-2 ช้อนชา วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร

- เด็กอายุ 1 ปีขึ้นไป รับประทานครั้งละ 1.25 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัว 5 กิโลกรัม

วันละ 3 เวลา ก่อนอาหาร 15-30 นาที ถ้าจำเป็นให้รับประทานอีกครั้งก่อนนอน

(2) ชนิดยาน้ำแขวนตะกอนที่กำหนดขนาดยาตามน้ำหนัก

- รับประทานครั้งละ ¼ ช้อนชาต่อน้ำหนักตัว 5 กิโลกรัม วันละ 3-4 ครั้ง  
ก่อนอาหาร 30 นาที

- รับประทานครั้งละ ½ ช้อนชา ต่อน้ำหนักตัว 10 กิโลกรัม 15-30 นาที  
ก่อนอาหาร ถ้าจำเป็นสามารถเพิ่มขนาดเป็นสองเท่าได้

- รับประทานครั้งละ 0.25-0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม วันละ 3-4 ครั้ง  
ก่อนอาหาร 15-30 นาที ขนาดยาสูงสุดในเด็กที่แนะนำ คือ 2.4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และไม่เกิน  
80 มิลลิกรัมต่อวัน

- รับประทานครั้งละ 0.2-0.4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 4-8 ชั่วโมง  
หรือตามแพทย์สั่ง

- ในผู้ป่วยที่ระบบย่อยอาหารผิดปกติ รับประทานครั้งละ 2.50 มิลลิตร (½ ช้อนชา)  
ต่อน้ำหนักตัว 10 กิโลกรัม วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร 15-30 นาที ถ้าจำเป็นให้รับประทานอีก 1 ครั้งก่อนนอน  
ทั้งนี้ ในผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนชนิดเฉียบพลันสามารถเพิ่มขนาดเป็น 2 เท่าได้

- สำหรับแก้อาการคลื่นไส้ อาเจียน จากการรักษาด้วยยาต้านมะเร็ง (cytotoxic therapy) หรือการฉายรังสี (radiotherapy) เท่านั้น รับประทานครั้งละ 0.3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม วันละ 3-4 ครั้ง

(3) ชนิดเม็ดที่กำหนดขนาดยาตามช่วงอายุ

- ผู้ป่วยที่มีระบบย่อยอาหารผิดปกติอย่างเรื้อรัง เด็กอายุ 5-12 ปี รับประทานครั้งละครึ่งเม็ด วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหารและ/หรือก่อนนอน

- ผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนชนิดเฉียบพลัน เด็กอายุ 5-12 ปี รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3-4 ครั้ง ก่อนอาหารและ/หรือก่อนนอน

อย่างไรก็ตาม มีทะเบียนตำรับยาบางตำรับที่ผู้รับอนุญาตได้มาดำเนินการแก้ไขขนาด และวิธีการใช้ยาในฉลากและเอกสารกำกับยาให้มีความถูกต้องเหมาะสมเป็นไปตามข้อมูลความปลอดภัยแล้ว จำนวน 3 ทะเบียนตำรับยา ดังนี้

1) เลขทะเบียนตำรับยา 1A 58/35 ชื่อการค้า MOLAX-M รูปแบบยาเม็ด

ขนาดและวิธีการใช้ยา

สำหรับอาการคลื่นไส้ อาเจียน รับประทานครั้งละ 10-20 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง ก่อนอาหาร 15-30 นาที และก่อนนอนอีกครั้งถ้าจำเป็น

สำหรับระบบย่อยอาหารผิดปกติ รับประทานครั้งละ 10-20 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ก่อนอาหาร 15-30 นาที และก่อนนอน

ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำคือ 80 มิลลิกรัมต่อวัน

2) เลขทะเบียนตำรับยา 1A 76/31 ชื่อการค้า MOTILIUM-M รูปแบบยาเม็ด

ขนาดและวิธีการใช้ยา

การใช้ยาตามใบสั่งแพทย์ สำหรับผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุ  $\geq 12$  ปี และมีน้ำหนัก  $\geq 35$  กิโลกรัม) และเด็กที่มีน้ำหนักตัว  $\geq 35$  กิโลกรัม ยาเม็ด 10 มิลลิกรัมต่อเม็ด ขนาด 1 เม็ด วันละ 3 ถึง 4 ครั้ง ขนาดยาใช้สูงสุดต่อวัน 40 มิลลิกรัม (ยาเม็ด 10 มิลลิกรัม 4 เม็ด)

ควรเป็นขนาดที่ต่ำที่สุดที่ให้ประสิทธิผลทางการรักษาสำหรับแต่ละบุคคล (มักจะเป็นขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน) และเพิ่มขึ้นตามความจำเป็นจนถึงขนาดยาสูงสุดต่อวันที่ 40 มิลลิกรัม โดยทั่วไป ระยะเวลาในการรักษาสูงสุดไม่ควรเกินหนึ่งสัปดาห์ในการรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนเฉียบพลัน ควรปรึกษาแพทย์ หากอาการคลื่นไส้และอาเจียนคงอยู่นานกว่าหนึ่งสัปดาห์ สำหรับข้อบ่งใช้อื่น ๆ ระยะเวลาการรักษาเริ่มต้นนานได้ถึง 4 สัปดาห์ หากการรักษาเกิน 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจใหม่และประเมินถึงความจำเป็นในการใช้ยาต่ออีกครั้ง ยาเม็ดไม่เหมาะที่จะใช้ในเด็ก ผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัว  $< 35$  กิโลกรัม

การใช้ยาโดยไม่มีใบสั่งแพทย์ สำหรับผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุ 12-60 ปี และน้ำหนัก  $\geq 35$  กิโลกรัม รับประทาน 10 มิลลิกรัมได้ถึงวันละ 3 ครั้งจนถึงขนาดยาสูงสุดต่อวัน 30 มิลลิกรัม การใช้ยา

โดยต่อเนื่องโดยไม่ปรึกษาแพทย์ไม่ควรนานเกิน 7 วันในการรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนเฉียบพลัน และ 14 วันสำหรับกลุ่มรวมของอาการอาหารไม่ย่อย

ผู้ใหญ่ อายุ >60 ปี ควรปรึกษาแพทย์ก่อนรับประทานยา

ทารกและเด็กอายุ <12 ปี ไม่ควรรับประทานยา ยกเว้นแพทย์สั่ง

3) เลขทะเบียนตำรับยา 1A 2670/28 ชื่อการค้า MOTILIUM รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน  
ขนาดและวิธีการใช้ยา

การใช้ยาตามใบสั่งแพทย์ สำหรับผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุ  $\geq 12$  ปี และมีน้ำหนัก  $\geq 35$  กิโลกรัม) และเด็กที่มีน้ำหนักตัว  $\geq 35$  กิโลกรัม สำหรับรับประทาน (1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) ขนาด 10 มิลลิลิตร วันละ 3 ถึง 4 ครั้ง ขนาดยาใช้สูงสุดต่อวัน 40 มิลลิกรัม (40 มิลลิลิตรของยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

ขนาดใช้ยาควรเป็นขนาดที่ต่ำที่สุดที่ให้ประสิทธิผลทางการรักษาสำหรับแต่ละบุคคล (มักจะเป็นขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน) และเพิ่มขึ้นตามความจำเป็นจนถึงขนาดยาสูงสุดต่อวันที่ 40 มิลลิกรัม โดยทั่วไประยะเวลาในการรักษาสูงสุดไม่ควรเกินหนึ่งสัปดาห์ในการรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนเฉียบพลัน ควรปรึกษาแพทย์หากอาการคลื่นไส้และอาเจียนคงอยู่นานกว่าหนึ่งสัปดาห์ สำหรับข้อบ่งใช้อื่น ๆ ระยะเวลาการรักษาเริ่มต้นนานได้ถึง 4 สัปดาห์ หากการรักษาเกิน 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจใหม่และประเมินถึงความจำเป็นในการใช้ยาต่ออีกครั้งโดยทั่วไประยะเวลาในการรักษาสูงสุดไม่ควรเกินหนึ่งสัปดาห์ในการรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนเฉียบพลัน ควรปรึกษาแพทย์หากอาการคลื่นไส้และอาเจียนคงอยู่นานกว่าหนึ่งสัปดาห์ สำหรับข้อบ่งใช้อื่น ๆ ระยะเวลาการรักษาเริ่มต้นนานได้ถึง 4 สัปดาห์ หากการรักษาเกิน 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจใหม่และประเมินถึงความจำเป็นในการใช้ยาต่ออีกครั้ง

สำหรับทารกและเด็ก (อายุ <12 ปี และมีน้ำหนัก <35 กิโลกรัม) และเด็กที่มีน้ำหนักตัว <35 กิโลกรัม สำหรับรับประทาน (1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) ขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันละ 3 ถึง 4 ครั้ง ขนาดยาใช้สูงสุดต่อวัน 35 มิลลิกรัม (1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมแต่ไม่เกิน 35 มิลลิลิตร)

การใช้ยาโดยไม่มีใบสั่งแพทย์ ผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุ 12-60 ปี และน้ำหนัก  $\geq 35$  กิโลกรัม รับประทาน 10 มิลลิกรัมได้ถึงวันละ 3 ครั้งจนถึงขนาดยาสูงสุดต่อวัน 30 มิลลิกรัม การใช้ยาโดยต่อเนื่องโดยไม่ปรึกษาแพทย์ไม่ควรนานเกิน 7 วันในการรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนเฉียบพลัน และ 14 วันสำหรับกลุ่มรวมของอาการอาหารไม่ย่อย

ผู้ใหญ่ อายุ > 60ปี ควรปรึกษาแพทย์ก่อนรับประทานยา

ทารกและเด็กอายุ < 12 ปี ไม่ควรรับประทานยา ยกเว้นแพทย์สั่ง

#### 1.4 การแสดงข้อความคำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยา

ส่วนใหญ่ทะเบียนตำรับยาโดมเพอริโดนชนิดรับประทานได้มีแก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยาให้มีข้อความคำเตือนสอดคล้องตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน ฉบับที่ 58 แล้ว

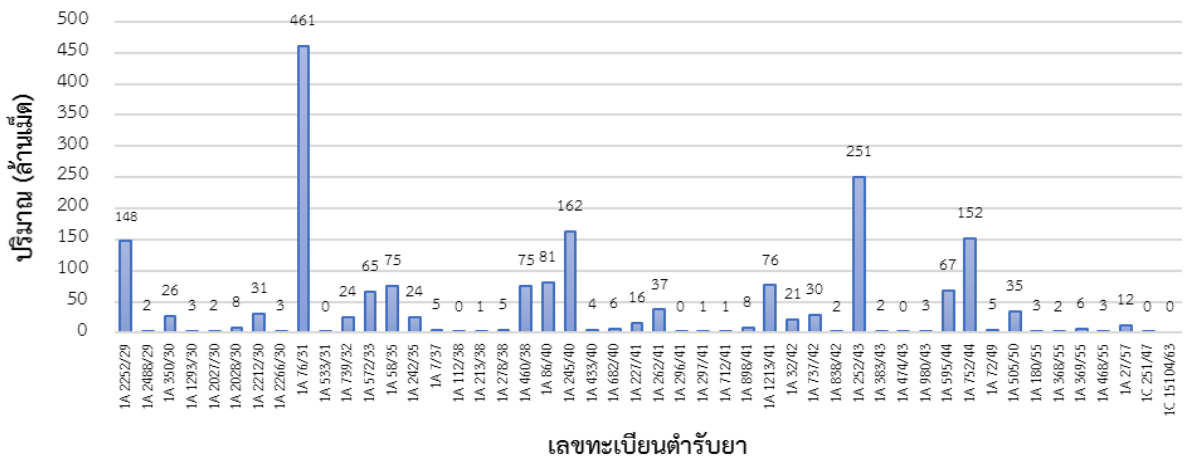
### 1.5 ประเภทยาตามกฎหมาย เป็นยาอันตราย

### 1.6 ปริมาณและมูลค่าการผลิตหรือการนำเข้าหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร

#### 1.6.1 รูปแบบยาเม็ด

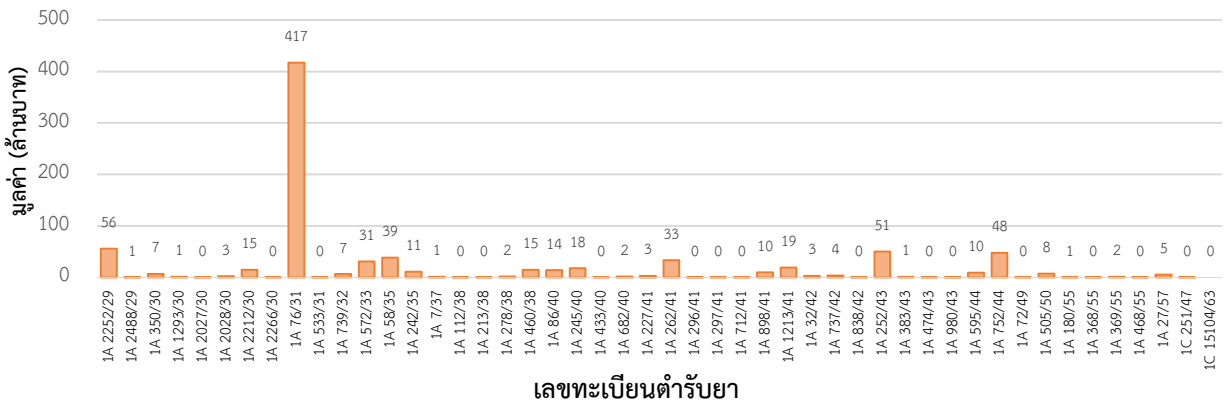
ปริมาณการผลิต/การนำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรของยาอะดอมเพอริโตนรูปแบบยาเม็ด รวมทั้งหมดประมาณ 1,882 ล้านเม็ด โดยคิดเป็นมูลค่าประมาณ 2,728 ล้านบาท ดังแสดงในรูปที่ 2 และ 3 ทั้งนี้ ทะเบียนตำรับยา 1A 76/31 ชื่อการค้า MOTILIUM-M เป็นทะเบียนตำรับยาที่มีปริมาณถึงร้อยละ 24 ของปริมาณทั้งหมด และมีมูลค่าร้อยละ 15 ของมูลค่าทั้งหมด

ปริมาณการผลิต/นำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร รูปแบบยาเม็ด



รูปที่ 2 ข้อมูลปริมาณการผลิต/การนำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรของยาอะดอมเพอริโตน รูปแบบยาเม็ด ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563

มูลค่าการผลิต/นำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร รูปแบบยาเม็ด

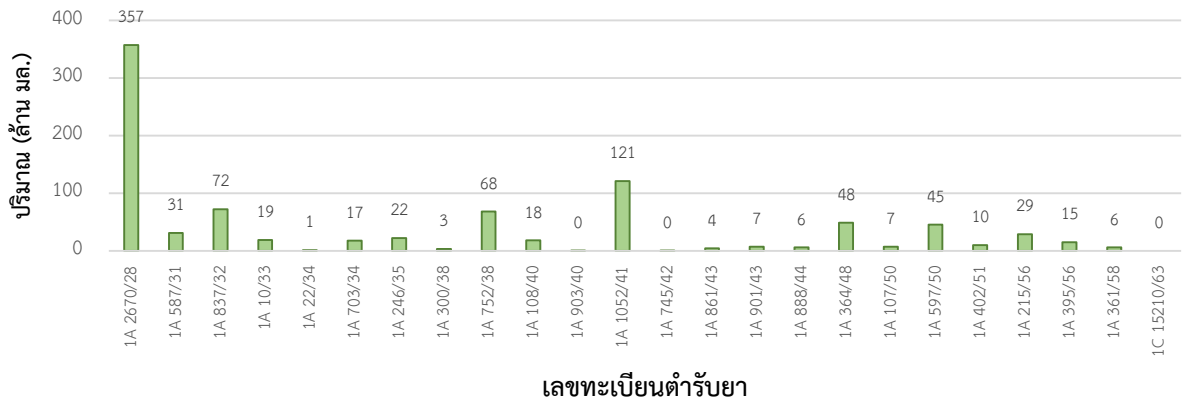


รูปที่ 3 ข้อมูลมูลค่าการผลิต/การนำเข้าหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรของยาอะดอมเพอริโตน รูปแบบยาเม็ด ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563

### 1.6.2 ยาน้ำแขวนตะกอน

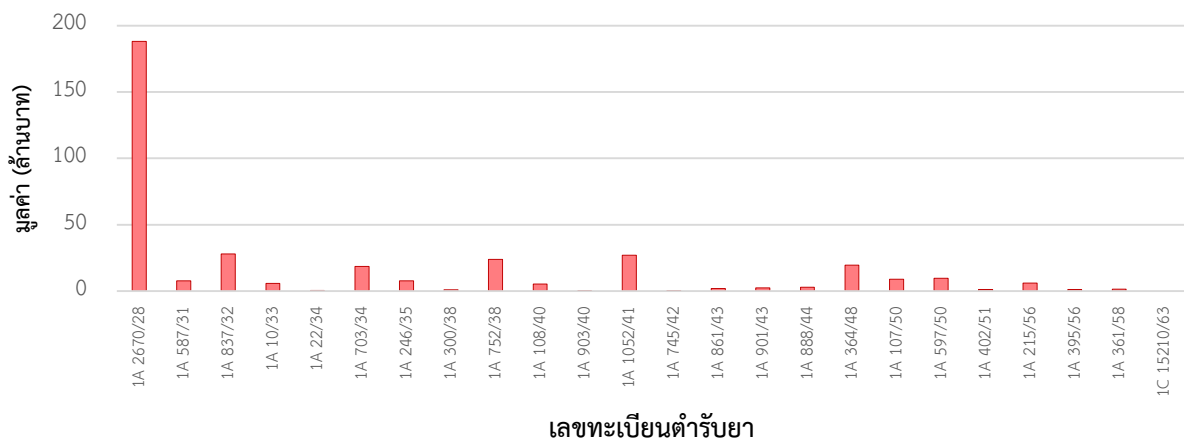
ปริมาณการผลิต/การนำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักรของยาอะดอมเพอริโดน รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนรวมทั้งสิ้น ประมาณ 906 ล้านมิลลิกรัม โดยคิดเป็นมูลค่า 370 ล้านบาท ดังแสดงใน รูปที่ 4 และ 5 ทั้งนี้ ทะเบียนตำรับยา 1A 2670/28 ชื่อการค้า MOTILIUM เป็นทะเบียนตำรับยาที่มีปริมาณถึง ร้อยละ 39 ของปริมาณทั้งหมด และมีมูลค่าร้อยละ 51 ของมูลค่าทั้งหมด

ปริมาณการผลิต/นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร  
รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน



รูปที่ 4 ข้อมูลปริมาณการผลิต/การนำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักรของยาอะดอมเพอริโดน รูปแบบยาน้ำแขวน ตะกอน ระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563

มูลค่าการผลิต/นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน



รูปที่ 5 ข้อมูลมูลค่าการผลิต/การนำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักรของยาอะดอมเพอริโดน รูปแบบยาน้ำแขวน ตะกอนระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563

## 2. ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอะดอมเพอริโตนในประเทศไทยและต่างประเทศ

### 2.1 ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรายงานโดยสมัครใจในประเทศไทย

จากข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอะดอมเพอริโตนสะสมตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536-2564 จากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center: HPVC) กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พบว่ามีรายงานเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาอะดอมเพอริโตนทั้งหมดจำนวน 3,021 ฉบับ รายละเอียดในตารางที่ 1 ทั้งนี้ สามารถจำแนกรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ ดังนี้

#### (1) จำแนกความร้ายแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

จากรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาส่วนใหญ่จัดอยู่ในระดับไม่ร้ายแรงจำนวน 946 ฉบับ ทั้งนี้ มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระดับที่ร้ายแรง จำนวน 487 ฉบับ ได้แก่ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล/ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น จำนวน 405 เหตุการณ์ ทำให้เสียชีวิตจำนวน 10 เหตุการณ์ อันตรายเป็นชีวิต จำนวน 25 เหตุการณ์ และเหตุการณ์อื่น ๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์ จำนวน 30 เหตุการณ์ นอกจากนี้ยังมีรายงานที่ไม่ได้ระบุความเสี่ยง 39 ฉบับ

#### (2) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำแนกตามระบบอวัยวะ

จากรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบว่าระบบอวัยวะที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากที่สุด คือ ระบบผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังจำนวน 12,909 ฉบับ รองลงมาคือ ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณบริหารยาจำนวน 1,003 ฉบับ ความผิดปกติของตาจำนวน 490 ฉบับ ความผิดปกติของทางเดินหายใจและทรวงอกจำนวน 469 ฉบับ ความผิดปกติของระบบประสาทจำนวน 465 ฉบับ ความผิดปกติของหัวใจจำนวน 210 ฉบับ ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันจำนวน 184 ฉบับ ความผิดปกติของหลอดเลือดจำนวน 144 ฉบับ การติดเชื้อและติดเชื้อปรสิตจำนวน 116 ฉบับ ตามลำดับ

ส่วนระบบอื่น ๆ มีจำนวนรายงานค่อนข้างน้อย ได้แก่ ความผิดปกติของหูและหูชั้นใน 89 ฉบับ ความผิดปกติของการเมแทบอลิซึมและโภชนาการจำนวน 77 ฉบับ ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้จำนวน 71 ฉบับ ความผิดปกติระบบสืบพันธุ์และเต้านม จำนวน 52 ฉบับ ความผิดปกติของกล้ามเนื้อกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจำนวน 49 ฉบับ ความผิดปกติของตับและน้ำดีจำนวน 43 ฉบับ ความผิดปกติทางจิตจำนวน 39 ฉบับ ความผิดปกติของไตและปัสสาวะจำนวน 36 ฉบับ ภาวะแทรกซ้อนจากการบาดเจ็บ การเกิดพิษ และการทำหัตถการจำนวน 30 ฉบับ ความผิดปกติจากการตรวจพบจำนวน 28 ฉบับ ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง จำนวน 24 ฉบับ ขั้นตอนการผ่าตัดและการแพทย์จำนวน 17 ฉบับ เนื้อออกไม่ร้ายแรง มะเร็งและเนื้องอกที่ไม่ได้จำแนกซึ่งรวมถึงซิสต์และติ่งเนื้อจำนวน 7 ฉบับ ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อจำนวน 4 ฉบับ ความผิดปกติโดยกำเนิด ครอบคร้วและพันธุกรรมจำนวน 2 ฉบับ การตั้งครรรภ์ และช่วงภาวะก่อนและหลังจำนวน 2 ฉบับ

**หมายเหตุ** รายงาน 1 ฉบับ มียาที่สงสัยที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า 1 ระบบอวัยวะ

เนื่องจากการใช้ยาโดมเพริโดนนั้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะหัวใจหยุดเต้น รวมถึงการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นกะทันหัน จึงมีการติดตามรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจ พบว่ามีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำนวน 42 ฉบับ โดยมีระดับความร้ายแรงที่ทำให้เสียชีวิต 3 ราย ได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะ (2 ราย) และหัวใจหยุดเต้น (1) ราย ทั้งนี้ 2 ใน 3 ของผู้ใช้เป็นเพศชายอายุ 60 และ 67 ปี ซึ่งเสียชีวิตจากการใช้ยาแต่ไม่ทราบขนาดยา นอกจากนี้ ยังมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงที่เป็นอันตรายถึงชีวิต 1 ราย ซึ่งเป็นเพศชายอายุ 24 ปี เกิดภาวะ atrioventricular block ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่ร้ายแรงนั้น ได้แก่ ใจสั่น (palpitation) 33 ราย หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) 3 ราย และหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าส่วนใหญ่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในขนาดปกติ แต่ในผู้ป่วยเพศหญิง 2 ราย (อายุ 24 และ 28 ปี) มีการใช้ยารับประทานขนาดสูง คือ 20 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ระยะเวลาการใช้ยาเพียง 1-2 วัน ทำให้เกิดอาการใจสั่น อย่างไรก็ตาม จากการติดตามผู้ป่วยเมื่อหยุดใช้ยาในขนาดดังกล่าวแล้ว ก็หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม

ตารางที่ 1 จำนวนรายงานอาการไม่พึงประสงค์จำแนกตามระดับความสัมพันธ์ จากข้อมูลสะสมปี พ.ศ. 2536-2564

อาการไม่พึงประสงค์	ระดับความสัมพันธ์					
	ใช่แน่นอน (certain)	น่าจะใช่ (possible)	อาจจะใช่ (probable)	ไม่น่าจะใช่ (unlikely)	ไม่สามารถระบุ ระดับ (unclassified)	ผลรวม ทั้งหมด
Abdominal pain		4				4
Acne		1				1
Acute generalized exanthematous pustulosis		1				1
Adynamia			1			1
Anaesthesia local		1	3			4
Anaesthesia mouth		7	3			10
Anaphylactic reaction		4	2			6
Anaphylactic shock		8	8			16
Anaphylaxis		17	12			29
Angioedema	7	89	79	2	1	178
Anorexia		1				1



อาการไม่พึงประสงค์	ระดับความสัมพันธ์					
	ใช่แน่นอน (certain)	น่าจะใช่ (possible)	อาจจะใช่ (probable)	ไม่น่าจะใช่ (unlikely)	ไม่สามารถระบุ ระดับ (unclassified)	ผลรวม ทั้งหมด
Arrhythmia		1				1
Ataxia		1				1
AV block			1			1
Back pain				1		1
Belly ache				1		1
Breast engorgement		1	1			2
Breast enlargement		1	1			2
Breast pain		1				1
Breath shortness		2	1			3
Breathing difficult			1			1
Bronchospasm		3	6			9
Bullous eruption		3	1			4
Burn			2			2
Cardiac arrest		1				1
Cardiac arrhythmia NOS		2				2
Catatonic reaction			1			1
Cheilitis		3	2			5
Chest fullness of		1				1
Chest pain		9	18			28
Chest tightness aggravated			1			1
Choking		1	1			2
Coma		1				1
Conjunctivitis		3	3	1		7
Constipation		1				1
Convulsions		3	3			6
Coughing		1				1
Cyanosis				1		1

อาการไม่พึงประสงค์	ระดับความสัมพันธ์					
	ใช่แน่นอน (certain)	น่าจะใช่ (possible)	อาจจะใช่ (probable)	ไม่น่าจะใช่ (unlikely)	ไม่สามารถระบุ ระดับ (unclassified)	ผลรวม ทั้งหมด
Death		1				1
Depression		1				1
Dermatitis		1				2
Dermatitis exfoliative		1	2			3
Diarrhoea		5	1			6
Dizziness	1	10	11			22
Drug ineffective		1				1
Drug-induced hypersensitivity syndrome			1			1
Dysaesthesia		2				2
Dyskinesia		1				1
Dyspepsia		1				1
Dysphagia		1				1
Dysphonia			1			1
Dyspnoea	2	21	19			42
Dystonia		2	3		1	7
Ear disorder NOS		1				1
Eczema		2	3			5
Edema eyelid			1			1
Emesis			1			1
Enanthema		1			1	2
Enterocolitis						1
Erythema multiforme	1		4			5
Erythema multiforme minor			1			1
Extrapyramidal disorder		12	31		1	45

อาการไม่พึงประสงค์	ระดับความสัมพันธ์					
	ใช่แน่นอน (certain)	น่าจะใช่ (possible)	อาจจะใช่ (probable)	ไม่น่าจะใช่ (unlikely)	ไม่สามารถระบุ ระดับ (unclassified)	ผลรวม ทั้งหมด
Face oedema	3	19	25			47
Faintness		2	1			3
Fatigue	1	2	3			6
Febrile neutropenia						1
Fever		1	2			3
Fibrillation atrial		1				1
Fixed eruption	2	11	11			25
Flatulence		2				2
Flushing	3	3	2			8
Food poisoning		3				3
Gum hyperplasia		3				3
Gynaecomastia	1	1				3
Headache	1	1	4			6
Heat rash		1	1			2
Hepatitis		1				1
Hepatitis cholestatic		1				1
Hot flushes		1	1			2
Hyperprolactinaemia			2			2
Hypersensitivity		1				1
Hypertension			1			1
Hypertonia		1				1
Hypoaesthesia		1	3			4
Hypoglycaemia neonatal		1				1
Hypotension		1	3			4
Increased appetite		1				1
Itching	2	25	20			47
Jaundice neonatal		1				1
Labour premature			1			1

อาการไม่พึงประสงค์	ระดับความสัมพันธ์					
	ใช่แน่นอน (certain)	น่าจะใช่ (possible)	อาจจะใช่ (probable)	ไม่น่าจะใช่ (unlikely)	ไม่สามารถระบุ ระดับ (unclassified)	ผลรวม ทั้งหมด
Lactation non- puerperal	2	3	15			20
LE-like discoid rash		1				1
Light-headed feeling		1				1
Macular rash			1			1
Maculopapular rash		1				1
Malaise		2		1		3
Measly rash			1			1
Medication error		3			1	4
Mouth cyst			1			1
Mouth dry	1	3				4
Mouth irritation		1				1
Muscle contractions involuntary	1					1
Muscle weakness		1				1
Myalgia		1	1			2
Naevus		1				1
Nausea	1	19	7	1		28
Nervousness		1				1
Neuropathy peripheral		1	1			2
Numbness		4	2			6
Numbness localized		1				1
Ocular haemorrhage		1				1
Oculogyric crisis		3				3
Oedema		11	9			20
Oedema eyelid		1				1
Oedema generalised			1			1
Oedema genital		1				1

อาการไม่พึงประสงค์	ระดับความสัมพันธ์					
	ใช่แน่นอน (certain)	น่าจะใช่ (possible)	อาจจะใช่ (probable)	ไม่น่าจะใช่ (unlikely)	ไม่สามารถระบุ ระดับ (unclassified)	ผลรวม ทั้งหมด
Oedema legs	1	3	3			7
Oedema mouth	1	32	38			71
Oedema NOS			1			1
Oedema of extremities		1				1
Oedema periorbital	4	33	38			75
Oedema peripheral	1	3				4
Pain		4	1	1		6
Pain burning			1			1
Palpitation			1			1
Palpitations	2	16	12		1	31
Palpitations aggravated			1			1
Paraesthesia		3	2			5
Paresthesia mouth			1			1
Pharyngitis		2				2
Pruritus	6	133	126	3	1	269
Pruritus genital		1				1
Purpura			1			1
QT prolonged		3				3
Rash	4	208	183	2		398
Rash erythematous	3	98	117	1		220
Rash erythematous aggravated		1				1
Rash follicular		3	1			4
Rash generalised			1			1
Rash maculo- papular	12	220	232	2		471
Rash pustular		1	1			2

อาการไม่พึงประสงค์	ระดับความสัมพันธ์					
	ใช่แน่นอน (certain)	น่าจะใช่ (possible)	อาจจะใช่ (probable)	ไม่น่าจะใช่ (unlikely)	ไม่สามารถระบุ ระดับ (unclassified)	ผลรวม ทั้งหมด
Respiration labored		1				1
Rhinitis		2				2
Rigors		1	1			2
Skin disorder		1				1
Skin dry		1	1			2
Somnolence		1				1
Stevens Johnson syndrome		10	2			12
Stomatitis		2	1			3
Stomatitis ulcerative		3	2			5
Sweating increased		2	2			4
Syncope		1				1
Systemic erythematous rash			1			1
Tachycardia		1	2			3
Tetany			2			2
Thirst		1				1
Throat tightness		1				1
Tinnitus		2				2
Tiredness		1	1			2
Tongue oedema			1			1
Tongue paralysis			2			2
Torticollis		1				1
Toxic epidermal necrolysis		1				1
Tremor		2	1			3
Urticaria	17	259	272	3	3	560
Urticaria acute		4	6			10
Urticaria aggravated			1			1

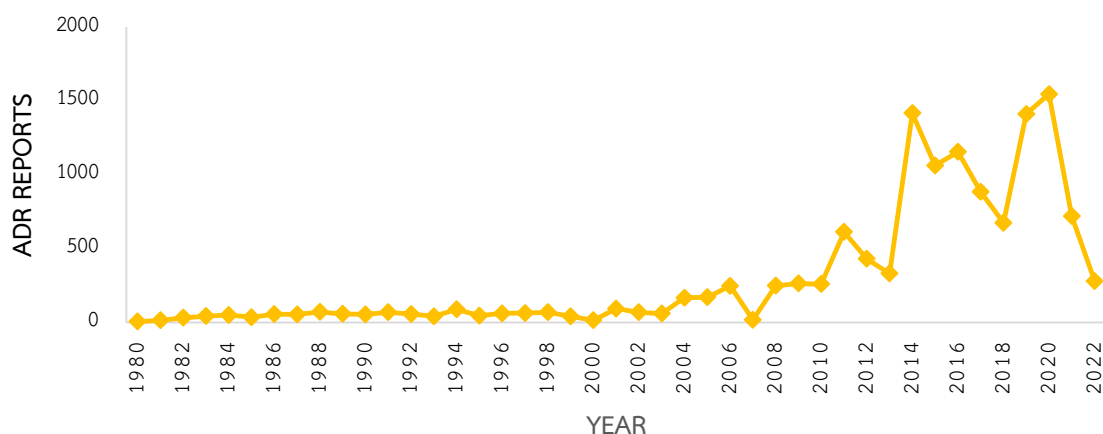
อาการไม่พึงประสงค์	ระดับความสัมพันธ์					ผลรวมทั้งหมด
	ใช่แน่นอน (certain)	น่าจะใช่ (possible)	อาจจะใช่ (probable)	ไม่น่าจะใช่ (unlikely)	ไม่สามารถระบุระดับ (unclassified)	
Urticarial rash		1				1
Vertigo		3	2			5
Vesicular rash		3		1		4
Vision abnormal		1				1
Vomiting		15	6	1	1	23
Weakness generalized			1			1
Wheals			2			2
<b>ผลรวมทั้งหมด</b>	<b>80</b>	<b>1,468</b>	<b>1,419</b>	<b>22</b>	<b>11</b>	<b>3,021</b>

## 2.2 ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในต่างประเทศ

ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล VigiAccess องค์การอนามัยโลก

มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ยาโดมเพอริโดน 13,124 ฉบับ (รูปที่ 6) เป็นจำนวนรายงานต่อปีข้อมูลตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980-2022 โดยพบว่าช่วงอายุที่มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากที่สุดคือ 18-44 ปี (ร้อยละ 32) ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และมีการรายงานส่วนใหญ่จากภูมิภาคเอเชียถึงร้อยละ 64 รองลงมาคือ สหภาพยุโรป (ร้อยละ 29)

VigiAccess WHO : ADR reports per year



รูปที่ 6 รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล VigiAccess ขององค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 1980-2022

### 3. มาตรการในการควบคุมความเสี่ยงจากการใช้ยาโดมเพอริโดนของหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศ

#### 3.1 สหภาพยุโรป

##### 3.1.1 คณะกรรมการ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

ได้ดำเนินการออก Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC เมื่อวันที่ 6 มีนาคม ค.ศ 2017<sup>27</sup> ซึ่งเป็นรายงานการประเมินความปลอดภัย (assessment reports) ของผลิตภัณฑ์ยาที่มีโดมเพอริโดนเป็นส่วนประกอบ จากการประเมินข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยสรุปข้อมูลได้ ดังนี้

(1) ข้อมูลด้านความปลอดภัย จากการศึกษาวินิจฉัยที่ประเมินการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (the Thorough QT study) พบว่าการใช้ยาโดมเพอริโดนขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ในอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่ได้ทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น (QT prolongation) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ขนาดยาในการศึกษาดังกล่าวไม่อาจคาดการณ์ถึงผลจากการที่ระดับยาในพลาสมาที่สูงกว่าปกติในผู้ที่มีภาวะตับหรือไตบกพร่อง รวมถึงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา นอกจากนี้จากข้อมูลความปลอดภัยของยาต้นแบบ (originator) พบว่ามีความถี่สูงในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อหัวใจและหลอดเลือด ประวัติการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และหัวใจเต้นผิดปกติ มีรายงานจำนวนของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญจากการใช้ยาร่วมหรือยาที่อาจทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น ยาที่เป็น CYP3A4 inhibitors และยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium-wasting diuretics ทั้งนี้ จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกและการศึกษาที่ไม่ทางคลินิก (non-clinical) สรุปว่า ยาโดมเพอริโดนนั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี ผู้ที่ได้รับขนาดยาต่อวันสูงกว่า 30 มิลลิกรัม ผู้ที่เป็นโรคหัวใจ และผู้ที่ใช้ยาร่วมกับยาอื่นที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้นหรือยาที่เป็น potent CYP3A4 inhibitors จึงต้องมีมาตรการการควบคุมความเสี่ยงอย่างเหมาะสมรวมถึงกำหนดประเด็นดังกล่าวไว้ที่เอกสารกำกับยาด้วย

##### (2) ด้านประสิทธิภาพ

สรุปข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการคลื่นไส้และอาเจียนยาโดมเพอริโดน 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 ของการรักษาเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ข้อมูลสนับสนุนการใช้ยาในกลุ่มประชากรเด็กมีข้อมูลจำกัด ส่วนการศึกษาในการบรรเทาอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากสาเหตุอื่น เช่น ประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการคลื่นไส้ในผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด ประสิทธิภาพจากการใช้โดมเพอริโดน 20 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้งในผู้ใหญ่ พบว่าไม่มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการใช้ยา ondansetron ทั้งนี้ ในการบรรเทาอาการคลื่นไส้ที่ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาเคมีบำบัดด้วยขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ามีหลักฐานเชิงประจักษ์ไม่เพียงพอที่สนับสนุนประสิทธิภาพดังกล่าว นอกจากนี้ มีข้อมูลการศึกษาอย่างจำกัดในการบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ได้รับยา dopamine agonists รวมถึงผู้ที่ได้รับยาหรือผู้ที่เข้ารับการรักษาด้วยการฉายรังสี การใช้ยาโดมเพอริโดนขนาด 60 มิลลิกรัมรูปแบบยาเหน็บทวาร มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด



นอกจากนี้ ข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพกลุ่มอาการอาหารไม่ย่อย มีข้อมูลสนับสนุนที่จำกัดในการศึกษาประสิทธิภาพระยะยาวสำหรับอาหารไม่ย่อยและภาวะกรดในกระเพาะอาหารไหลย้อนกลับเข้าไปในหลอดอาหาร สำหรับใช้รักษาเวียนศีรษะบ้านหมุน (motion sickness) นั้น มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าการใช้ยาสูตรผสม cinnarizine มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาเดี่ยว cinnarizine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ขนาดยาโดมเพอริโดนที่ใช้ขนาดสูงกว่าที่แนะนำ อาจมีประโยชน์น้อยกว่าความเสี่ยงที่พบ

**3.1.2 หน่วยงาน European Medicines Agency (EMA) แห่งสหภาพยุโรป** ได้ออกมาตรการจำกัดการใช้ยาที่มียาโดมเพอริโดนเป็นส่วนประกอบ เมื่อวันที่ 1 กันยายน ค.ศ. 2014<sup>28</sup> โดยพบความสัมพันธ์ของการใช้ยาโดมเพอริโดนซึ่งการเพิ่มความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงต่อหัวใจ ได้แก่ ภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น ภาวะ torsade de pointes ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้ายแรง และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน โดยความเสี่ยงดังกล่าวพบในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่า 60 ปี) ในผู้ใหญ่ที่ได้รับขนาดยามากกว่าวันละ 30 มิลลิกรัม และในผู้ที่ได้รับยาที่ทำให้เกิด QT-prolongation หรือยาที่เป็น potent CYP3A4 inhibitors ร่วมด้วย ทั้งนี้ EMA ได้ทบทวนข้อมูลและประเมินแล้วว่า ยาโดมเพอริโดนยังคงมีประโยชน์เหนือความเสี่ยง แต่ยังพบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจอย่างต่อเนื่อง จึงมีมาตรการในการลดความเสี่ยงโดยสรุป ดังนี้

1) ข้อบ่งใช้ จำกัดข้อบ่งใช้สำหรับบรรเทาอาการคลื่นไส้และอาเจียน และไม่อนุมัติข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะอื่น เช่น ท้องอืด หรือแสบร้อนกลางอก (heartburn) อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลสนับสนุนที่จำกัดในการศึกษาประสิทธิภาพระยะยาวในภาวะอาหารไม่ย่อยและภาวะกรดในกระเพาะอาหารไหลย้อนกลับเข้าไปในหลอดอาหาร รวมถึงกำหนดให้ส่งข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนประสิทธิภาพการใช้ยาในกลุ่มประชากรเด็ก

2) แนะนำขนาดการใช้ยา

- ผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่น้ำหนักตัว 35 กิโลกรัมขึ้นไป ยารูปแบบรับประทาน รับประทาน ครั้งละ 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 30 มิลลิกรัมต่อวัน) และยาเหน็บทวาร ขนาด 30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 60 มิลลิกรัมต่อวัน)

- เด็กและวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 35 กิโลกรัม รับประทานยาครั้งละ 0.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว วันละ 3 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 0.75 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวต่อวัน) ทั้งนี้ แนะนำใช้ขนาดยาต่ำที่สุดและระยะเวลาสั้นที่สุดที่ให้ผลในการรักษา และไม่ควรรักษาเป็นเวลานานหนึ่งสัปดาห์

3) แจ้งเตือนข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง ได้แก่ ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่ตับบกพร่องระดับปานกลางหรือรุนแรง หรือในผู้ที่มีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจหรือการเต้นของหัวใจผิดปกติ (abnormalities of electrical activity in the heart or heart rhythm) หรือในผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะดังกล่าว ไม่ควรใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อ QT-prolongation หรือยาในกลุ่ม potent CYP3A4 inhibitors

4) เพิกถอนทะเบียนตำรับยารับประทานขนาด 20 มิลลิกรัม รูปแบบยาเหน็บทวาร ขนาด 10 และ 60 มิลลิกรัม และยาสูตรผสม cinnarizine สำหรับใช้รักษาเวียนศีรษะบ้านหมุน

### 3.2 สหราชอาณาจักร <sup>29-31</sup>

ในปี ค.ศ. 2014 หน่วยงาน Medicines and Healthcare product Regulatory Agency (MHRA) ได้กำหนดมาตรการลดความเสี่ยงของการใช้ยาตอมเพอริโดนจากอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงต่อหัวใจโดยการจำกัดข้อบ่งใช้สำหรับบรรเทาอาการคลื่นไส้และอาเจียน รวมถึงแนะนำขนาดการใช้ยา ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้เช่นเดียวกับหน่วยงาน EMA มีการสื่อสารความเสี่ยงดังกล่าวให้บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณชนทราบในขณะนั้นสหราชอาณาจักรมียาตอมเพอริโดนทั้งประเภทยาที่ต้องใช้ใบสั่งยา (prescription drug) และยาที่ไม่ใช่กลุ่มที่ต้องใช้ใบสั่งยา (non-prescription drug) ดังนั้น MHRA จึงมีการเรียกคืนยา (recall) ยาที่ไม่ใช่กลุ่มที่ต้องใช้ใบสั่งยาจากร้านขายยา โดยกำหนดประเภทยาตามกฎหมายเป็น ยาที่ต้องใช้ใบสั่งยาเท่านั้นและจ่ายยานี้ภายใต้ การดูแลของแพทย์

ต่อมาในปี ค.ศ. 2019 MHRA มีมาตรการลดความเสี่ยงเพิ่มเติม โดยยกเลิกข้อบ่งใช้ บรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี และผู้ที่น้ำหนักน้อยกว่า 35 กิโลกรัม เนื่องจากมีการศึกษาประสิทธิภาพของยาตอมเพอริโดนในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี ที่เป็นโรคกระเพาะและลำไส้อักเสบเฉียบพลันพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาคลื่นไส้ อาเจียนที่ไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### 3.3 ประเทศออสเตรเลีย <sup>32,33</sup>

ในปี ค.ศ. 2012 หน่วยงาน Therapeutic Good Administration (TGA) ได้แจ้งเตือน ข้อมูลความปลอดภัยอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจจากการใช้ยาตอมเพอริโดน จากการศึกษาทางระบาดวิทยา แสดงให้เห็นว่าการใช้ตอมเพอริโดนอาจเกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลันหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างร้ายแรง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยามากกว่า 30 มิลลิกรัมและอายุมากกว่า 60 ปี จึงแนะนำให้ใช้ยาในขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาและขนาดยาสูงสุดคือ 80 มิลลิกรัม และยาตอมเพอริโดนไม่ควรใช้ในเด็ก ทั้งนี้ ได้มีการปรับปรุงเอกสารกำกับยาโดยระบุขนาดยาและวิธีการใช้ยา ให้มี ข้อมูลความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้ายแรงและภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน สืบเนื่องจากการ ดำเนินการพิจารณาข้อมูลความปลอดภัยของคณะกรรมการ PRAC ที่ให้คำแนะนำให้ใช้ยาในขนาดต่ำที่สุด และระยะเวลาสั้นที่สุดที่ยังคงให้ผลในการรักษาโดยระยะเวลาไม่เกินหนึ่งสัปดาห์

ในปี ค.ศ. 2017 ทาง TGA มีการติดตามและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจ รวมถึงประเมินข้อมูลความปลอดภัย เนื่องจากยาตอมเพอริโดนมีความเสี่ยงต่อหัวใจโดยเฉพาะขนาดสูงกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวันนั้น เช่น การเกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ สำหรับเอกสารกำกับ ยาได้ปรับขนาดยาและคำแนะนำการใช้ยาใหม่ โดยระยะเวลาไม่เกิน 7 วัน รวมถึงการแสดงคำเตือนเกี่ยวกับ ความเสี่ยงต่อหัวใจ เช่น การเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน หัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างร้ายแรง ยาตอมเพอริโดนมีประเภทยาเป็น Prescription only medicine เป็นการจ่ายยาโดยเภสัชกรและต้องมีใบสั่งแพทย์ เท่านั้น ทั้งนี้ ทะเบียนตำรับยาตอมเพอริโดนมีข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติสำหรับการรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียน และอาการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารช้ากว่าปกติ (delayed gastric emptying)

### 3.4 ประเทศแคนาดา <sup>34</sup>

ปี ค.ศ. 2015 หน่วยงาน Health Canada แจ้งเตือนข้อมูลความปลอดภัยเกี่ยวกับยาโดมเพอริโดน เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างร้ายแรงและเสียชีวิตเฉียบพลันจากหัวใจหยุดเต้น ทั้งนี้ได้สื่อสารความเสี่ยงดังกล่าวไปยังบุคลากรทางการแพทย์และแจ้งให้ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาโดมเพอริโดนมาดำเนินการปรับปรุงเอกสารกำกับยา (product monograph) โดยเพิ่มเติมข้อมูลความเสี่ยงดังกล่าวรวมถึงขนาดยาสูงสุดที่แนะนำต่อวัน แนะนำให้ใช้ขนาดยาที่ต่ำที่สุดในการรักษาด้วยระยะเวลาที่สั้นที่สุด ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ คือ 30 มิลลิกรัมต่อวัน (10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง) ยาโดมเพอริโดนมีข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารช้ากว่าปกติ กระเพาะอาหารอักเสบ และป้องกันการอาเจียนจากยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง

### 3.5 ประเทศสิงคโปร์ <sup>35</sup>

ปี ค.ศ. 2012 หน่วยงาน Health Sciences Authority (HSA) ได้ประเมินประโยชน์และความเสี่ยงกรณีเกิดความเสียหายต่อหัวใจและหลอดเลือดจากการใช้ยาโดมเพอริโดน จึงมีมาตรการให้แจ้งคำเตือนในเอกสารกำกับยาว่า เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้ายแรงและภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี หรือรับประทานยาขนาดมากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อมาในปี ค.ศ. 2017 HAS ได้มีการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงซ้ำอีกครั้ง สรุปข้อมูลได้ว่า การใช้ยาโดมเพอริโดนยังคงมีประโยชน์เหนือความเสี่ยงที่ได้รับหากใช้ยาตามข้อบ่งใช้ ทั้งนี้ จากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในประเทศสิงคโปร์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006-2016 ได้รับรายงานการเกิด QT prolongation 2 ราย อย่างไรก็ตามจึงกำหนดมาตรการลดความเสี่ยงความเป็นพิษต่อหัวใจเพิ่มเติมโดยให้แก้ไขเอกสารกำกับยาให้มีขนาดยาระยะเวลาในการรักษา ข้อมูลความปลอดภัย และข้อห้ามใช้ ดังนี้

#### (1) ขนาดยาที่แนะนำ

- ผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 35 กิโลกรัม ขนาดรับประทานสูงสุด 30 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้ 3 ครั้ง ครั้งละ 10 มิลลิกรัม ขนาดสำหรับเห็บทวาร 30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

- เด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีที่น้ำหนักต่ำกว่า 35 กิโลกรัม ให้รับประทานในขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันละ 3 ครั้ง สำหรับเห็บทวารขนาด 0.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ทั้งนี้ ควรใช้ในขนาดต่ำที่สุดที่ได้ผลการรักษาและใช้ในระยะเวลาที่สั้นที่สุด

(2) คำเตือนการใช้ยา ให้จำกัดการใช้ยาในกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี ผู้ที่มีความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือได้รับขนาดมากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน และใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม QT-prolongation หรือยากลุ่ม potent CYP3A4 inhibitors

### 3.6 ประเทศสหรัฐอเมริกา <sup>36</sup>

ข้อมูลจาก U.S. Food and Drug Administration (US FDA) ไม่มีการขึ้นทะเบียนยาโดมเพอริโดนตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004 เนื่องจากมีความกังวลการใช้ยาเพื่อเพิ่มการสร้างน้ำนมในหญิงให้นมบุตร ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจหยุดเต้น และหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน อาจเกิดความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ต่อผู้ใช้ยากลุ่มดังกล่าว นอกจากนี้ ยังมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ข้างต้นใน

กลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวระบบทางเดินอาหารจากการได้รับยาโดมเพอริโดนทางหลอดเลือดดำ และมีรายงานในลักษณะเดียวกันจากการได้รับยาชนิดรับประทาน รวมถึงการได้รับยาโดมเพอริโดนร่วมกับยา moderate to strong CYP3A4 inhibitor

### 3.7 ประเทศเบลเยียม<sup>37</sup>

ในปี ค.ศ. 2019 หน่วยงาน Federal agency for medicines and health products (FAMHP) ได้ยกเลิกข้อบ่งใช้ของยาโดมเพอริโดนในเด็กที่อายุน้อยกว่า 12 ปี และน้ำหนักน้อยกว่า 35 กิโลกรัม เนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียน ส่งผลให้ยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับเด็ก ชื่อการค้า MOTILIUM® 1 mg/ml paediatric drinkable suspension with dosing pipette ถูกเพิกถอนทะเบียนตำรับออกจากตลาด ตั้งแต่ 15 กันยายน 2562 นอกจากนี้ FAHMP ยังมีการเน้นย้ำถึงความเสี่ยงตามประกาศของ EMA และมีข้อบ่งใช้เพื่อบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนเท่านั้น สำหรับขนาดยาที่แนะนำในผู้ใหญ่ และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี และน้ำหนักมากกว่า 35 กิโลกรัม คือ ขนาด 10 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 30 มิลลิกรัมต่อวัน โดยควรใช้ขนาดยานี้ที่น้อยและระยะเวลาสั้นที่สุดที่มีประสิทธิภาพในการรักษา และใช้ติดต่อกันไม่เกิน 7 วัน

## 4. การวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ยาโดมเพอริโดน

การพิจารณาประโยชน์และความเสี่ยงนั้น ใช้หลักการประเมินสมดุลระหว่างประโยชน์และความเสี่ยง (benefit-risk balance) คือ การประเมินผลเชิงบวกซึ่งเป็นประโยชน์ในการรักษาของยากับความเสี่ยงซึ่งสัมพันธ์กับคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา โดยมีข้อสรุป ดังนี้

### 4.1 การพิจารณายกเลิกข้อบ่งใช้บรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนในเด็ก

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ยาโดมเพอริโดนไม่มีประสิทธิภาพรักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนในเด็กที่เป็นโรคท้องร่วงเฉียบพลัน ซึ่งสอดคล้องตามคำแนะนำของแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคท้องร่วงเฉียบพลันในเด็ก พ.ศ. 2562<sup>38</sup> โดยสมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับ ซึ่งแนะนำว่ายาโดมเพอริโดนไม่ช่วยยับยั้งอาการอาเจียนได้อย่างมีนัยสำคัญ และแนะนำให้ใช้ยา ondansetron รูปแบบยากิน และยาฉีดทางหลอดเลือดดำแบบให้ครั้งเดียวในการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยเด็กโรคท้องร่วงเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามหากมีการพิจารณายกเลิกข้อบ่งใช้ดังกล่าวนี้จะต้องพิจารณาว่ามียาอื่นที่ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยดีกว่ายาโดมเพอริโดนมาใช้ทดแทนหรือไม่อย่างไร จึงควรพิจารณาเปรียบเทียบยาที่จะเลือกใช้ทดแทนโดมเพอริโดนเพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ด้วยหลักการ “IESAC” คือ มีข้อบ่งใช้ที่เหมาะสม (indication) มีประสิทธิผล (efficacy) มีความปลอดภัย (safety) เอื้อให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยา (adherence) และมีราคาเหมาะสม (cost) ดังแสดงผลการเปรียบเทียบดังตารางที่ 2 สำหรับรายการยาที่นำมาเปรียบเทียบนั้นมี 3 ตัวยาสำคัญ ได้แก่ โดมเพอริโดน metoclopramide และ ondansetron ซึ่งทั้ง 3 รายการเป็นยาที่ถูกบรรจุไว้ในประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2565<sup>39</sup> ยาในกลุ่มยารักษาคลื่นไส้และอาเจียน ได้แก่ domperidone รูปแบบยาเม็ดและยาน้ำแขวนตะกอน รวมถึง metoclopramide รูปแบบยารับประทานและยาฉีด อยู่ในบัญชี ก แต่ ondansetron รูปแบบยาเม็ดและยาฉีดถูกจัดอยู่ในบัญชี ข

จากการประเมิน IESAC ของยา domperidone ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในการลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนที่เกิดจากโรคท้องร่วงเฉียบพลันในเด็กพบว่า ด้านประสิทธิภาพยา ondansetron ดีกว่า domperidone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับยา metoclopramide ในด้านความปลอดภัยเมื่อพิจารณาระหว่าง ondansetron เปรียบเทียบกับ metoclopramide พบว่า metoclopramide มีรายงานการเกิด extrapyramidal reactions เช่น การเกิด Tardive dyskinesia ได้ อย่างไรก็ตาม ondansetron และ domperidone ก็พบรายงานการเกิด prolonged QT interval ได้เช่นกัน ด้านความร่วมมือในการใช้ยาทั้งสามรายการหากพิจารณาการใช้ยาในเด็กทุกรายการมีรูปแบบยาเม็ด แต่สำหรับรูปแบบยาน้ำนั้น ondansetron ไม่มีรูปแบบยาน้ำจำหน่ายในประเทศไทย ซึ่งอาจไม่เหมาะสมในการบริหารยาในเด็กเล็กที่ไม่อาจรับประทานยาเม็ดได้ เกสซ์กรในโรงพยาบาลอาจต้องเตรียมยาน้ำแบบยาเตรียมเฉพาะรายให้กับผู้ป่วยและในด้านราคาขายทั้งสามรายการ พบว่า ondansetron มีราคาแพงที่สุด อย่างไรก็ตาม อากาศคลื่นไส้ อาเจียนที่เป็นหนึ่งในอาการแสดงของโรคท้องร่วงเฉียบพลัน แต่อาการคลื่นไส้ อาเจียนที่พบในเด็กนั้นก็ยังมีสาเหตุต่าง ๆ เช่น ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร การอักเสบของกระเพาะอาหาร หรือติดเชื้อ หรือมีการอุดตันของกระเพาะอาหารและลำไส้ ภาวะติดเชื้อและมีไข้สูง โรคทางสมองและระบบประสาทที่กระตุ้นให้เกิดการอาเจียน ดังนั้น การที่ยาดอมเพอริโดนไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาคลื่นไส้ อาเจียนในเด็กที่เป็นโรคท้องร่วงเฉียบพลัน แต่อาจยังคงมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากสาเหตุอื่น ๆ ได้ นอกจากนี้ หากจะพิจารณาใช้ยาอื่นในกลุ่มข้อบ่งใช้เดียวกัน คือ metoclopramide ซึ่งมีรูปแบบยาน้ำสำหรับเด็กนั้น ก็พบว่าประสิทธิภาพไม่ดีและยังมีความเสี่ยงและผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ อาการเข้มนั่น (tremor) และอาการไอ ทั้งนี้ จากการวิเคราะห์ทั้งประโยชน์และความเสี่ยงของยาดอมเพอริโดนแล้วพบว่า ยังคงมีประโยชน์ที่เหนือกว่าความเสี่ยงที่ได้รับ หากเสนอให้ยกเลิกข้อบ่งใช้ในการบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนในเด็ก ในทางปฏิบัติอาจเกิดผลกระทบทั้งต่อผู้ช้ยาและผู้ป่วย เพราะอาจทำให้เกิดปัญหาการขาดแคลนยาหรือการเข้าถึงยาในกลุ่มยาด้านอาเจียนในเด็กได้ จึงเห็นควรคงข้อบ่งใช้ดังกล่าวไว้

ตารางที่ 2 ตารางแสดงการเปรียบเทียบ IESAC ของยาโดมเพอริโดน metoclopramide และ ondansetron

IESAC	โดมเพอริโดน (Domperidone)	Metoclopramide	Ondansetron
<p><b>ข้อบ่งใช้</b> (Indication)</p>	<p>- บรรเทาอาการคลื่นไส้และอาเจียน</p> <p>- ป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียน จากการใช้ยา รักษาโรคพาร์กินสันกลุ่ม dopamine agonist</p> <p>- รักษาโรคความผิดปกติของการทำงานของระบบทางเดินอาหารส่วนบนจากภาวะ ภาวะอาหารอึดเสบทั้งแบบเรื้อรังและแบบกึ่งเฉียบพลัน และภาวะ gastroparesis ที่มีสาเหตุจากเบาหวาน</p>	<p>- รักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ได้รับยาเคมีบำบัด การฉายรังสี การผ่าตัด โรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน</p> <p>- รักษาภาวะกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก เคลื่อนไหวผิดปกติ</p>	<p>- สำหรับควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่เกิดจากการใช้เคมีบำบัดและรังสีรักษา สำหรับป้องกันและรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด</p>
<p><b>ประสิทธิภาพ</b> (Efficacy)</p>	<p><u>กลไกการออกฤทธิ์</u></p> <p>ยับยั้ง dopamine receptor และยับยั้ง serotonin receptor ใน chemoreceptor trigger zone ในสมอง</p> <p><u>ประสิทธิผลต่ออาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในเด็ก</u></p> <p>การศึกษาของ Leitz <i>et al.</i><sup>25</sup> พบว่า ยาโดมเพอริโดนลดอาการอาเจียนภายใน 48 ชั่วโมงได้ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสถิติกับกลุ่มที่</p>	<p><u>กลไกการออกฤทธิ์</u></p> <p>ยับยั้ง dopamine receptor (เมื่อให้ในขนาดที่สูง) และสามารถยับยั้ง serotonin receptor ใน chemoreceptor trigger zone ในสมอง</p> <p><u>ประสิทธิผลต่ออาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในเด็ก</u></p> <p>1. การศึกษาของ Al-Ansari <i>et al.</i><sup>40</sup> ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากโรคท้องร่วงเฉียบพลัน</p>	<p><u>กลไกการออกฤทธิ์</u></p> <p>ยับยั้ง 5-HT<sub>3</sub> receptor ทั้งใน peripheral บริเวณ vagal nerve และ ในสมองบริเวณ chemoreceptor trigger zone</p> <p><u>ประสิทธิผลต่ออาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในเด็ก</u></p> <p>3. การศึกษาของ Hanif <i>et al.</i><sup>42</sup> ได้เทียบประสิทธิภาพ ของ domperidone และ ondansetron ในเด็กอายุ 1-60 เดือน</p>

IESAC	ดอมเพอริโดน (Domperidone)	Metoclopramide	Ondansetron
	<p>ได้รับยาหลอก สรุปลงได้ว่า ไม่มีประสิทธิภาพลดอาการคลื่นไส้อาเจียน</p>	<p>ระหว่าง metoclopramide และ ondansetron ในเด็ก อายุ 1-14 ปี พบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ</p> <p>2. การศึกษา meta-analysis and systematic review ของ Carter B <i>et al.</i><sup>41</sup> เกี่ยวกับการใช้ metoclopramide เทียบกับยาหลอกในการรักษาอาการอาเจียนในผู้ป่วยเด็กโรคท้องร่วงเฉียบพลัน พบการศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 2 ฉบับ และมีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวนน้อย ซึ่งมีผลทั้งช่วยและไม่ช่วยลดอาการอาเจียน</p>	<p>พบว่า ใน 6 ชั่วโมงแรกหลังจากได้รับยาพบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน และ ใน 24 ชั่วโมง พบว่า ondansetron มีประสิทธิภาพในการลดอาการคลื่นไส้อาเจียนดีกว่า domperidone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ</p> <p>4. การศึกษา meta-analysis ของ Niño-Serna LF <i>et al.</i><sup>43</sup> พบว่า ondansetron มีประสิทธิภาพในการหยุดการอาเจียนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเด็กที่เป็นโรคท้องร่วงเฉียบพลันเมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอก อีกทั้งยังลดความต้องการให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดรวมถึงลดจำนวนครั้งของอาการคลื่นไส้ด้วย</p>
<p><b>ความปลอดภัย (Safety)</b></p>	<p>อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ปากแห้ง (1-10%)</li> </ul> <p>อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง:</p>	<p>อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- สารน้ำคั่งในร่างกาย</li> <li>- คลื่นไส้ (4.2-5.6%), การรับกลิ่นรสเปลี่ยน (15%), อาเจียน (1.4-2.1%)</li> </ul>	<p>อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ท้องผูก (6-9%), ท้องเสีย (3-7%)</li> <li>- ปวดศีรษะ (9-27%)</li> <li>- Hypoxia (9%)</li> </ul>

IESAC	ดอมเพอริโดน (Domperidone)	Metoclopramide	Ondansetron
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolonged QT interval, Sudden cardiac death, Ventricular arrhythmia</li> <li>- Allergic reaction (&lt;0.01%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อ่อนแรง, ปวดศีรษะ (4.2-5.2%), ง่วงนอน (ยารับประทาน 2.1-2.8%; ยาฉีดทางหลอดเลือด 70%)</li> </ul> อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuroleptic malignant syndrome, Tardive dyskinesia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อื่น ๆ เช่น อ่อนเพลีย ไม่มีแรง</li> </ul> อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Electrocardiogram abnormal (&lt;2%), Prolonged QT interval, Torsade's de pointes</li> <li>- อื่น ๆ เช่น Serotonin syndrome</li> </ul>
<b>ความร่วมมือในการใช้ยา (Adherence)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- รูปแบบยา ยาเม็ดและยาน้ำแขวนตะกอน ชนิดรับประทาน</li> <li>- ขนาดยารับประทานในเด็กทารก เด็กอายุ น้อยกว่า 12 ปี และวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 35 กิโลกรัม ครั้งละ 0.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว วันละ 3 ครั้ง ขนาดยาสูงสุด 0.75 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวต่อวันหรือ 30 มิลลิกรัมต่อวัน</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- รูปแบบยา ยาเม็ด ยาน้ำชนิดรับประทานและยาฉีด</li> <li>- ขนาดยารับประทานในเด็ก 1- 18ปี ขนาด 0.1-0.15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว ให้ยาซ้ำได้ถึง วันละ 3 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- รูปแบบยา ยาเม็ดและยาฉีด</li> <li>- ขยายยาสำหรับเด็กอายุ 6 เดือนขึ้นไป รับประทานครั้งเดียว ขนาด 0.15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือตามน้ำหนักดังนี้               <ul style="list-style-type: none"> <li>น้ำหนัก 7-15 กิโลกรัม (2 มิลลิกรัม)</li> <li>น้ำหนัก 15-30 กิโลกรัม (4 มิลลิกรัม)</li> <li>น้ำหนัก &gt; 30 กิโลกรัม (8 มิลลิกรัม)</li> </ul> </li> </ul>
<b>ราคา* (Cost)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ยาน้ำแขวนตะกอน 5 mg/5 ml (ขนาด 30,60 ml) = 6.42 บาท/ขวด</li> <li>- ยาเม็ด 10 mg = 0.32 บาท/เม็ด</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ยาฉีด 5 mg/ml (ขนาด 2 ml) = 6.42 บาท/ampule</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ยาเม็ด 4 mg = 6.42 บาท/เม็ด</li> <li>- ยาเม็ด 8 mg = 8.56 บาท/เม็ด</li> <li>- ยาเม็ดละลายในปาก 4 mg = 6.42 บาท/เม็ด</li> </ul>



IESAC	ดอมเพอริโดน (Domperidone)	Metoclopramide	Ondansetron
		- ยาฉีด 5 mg/ml (ขนาด 1 ml) = 3.21 บาท/ampule - ยาเม็ด 10 mg = 0.19 บาท/เม็ด	- ยาเม็ดละลายในปาก 4 mg = 6.74บาท/เม็ด - ยาฉีด 4 mg/2ml = 16.45 บาท/ampule - ยาฉีด 8 mg/4ml = 17.66 บาท/ampule

หมายเหตุ ราคาจากประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา <sup>44</sup>

## 4.2 การวิเคราะห์ความเสี่ยงต่อหัวใจ

### 4.2.1 ความเสี่ยงจากการได้รับขนาดยาไม่เหมาะสม

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าความสัมพันธ์ของการใช้ยาโดมเพอริโดนซึ่งการเพิ่มความเสียหายของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงต่อหัวใจ ได้แก่ ภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น ภาวะ torsade de pointes ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้ายแรง และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน โดยความเสี่ยงดังกล่าวพบในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยามากกว่าวันละ 30 มิลลิกรัม ทั้งนี้ จากข้อมูลทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย ทะเบียนตำรับยาส่วนใหญ่จะกำหนดขนาดและวิธีการใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำ ซึ่งเป็นความเสี่ยงที่จะได้รับขนาดยาที่ไม่เหมาะสม เช่น รูปแบบยาเม็ด รับประทานครั้งละ 1-2 เม็ด วันละ 3-4 ครั้ง และก่อนนอน หรือและอาจเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าได้ถ้าจำเป็น จะเห็นว่าขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับอาจสูงถึง 80 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนี้ขนาดยาของยาน้ำแขวนตะกอนที่ใช้ในเด็กก็มีการกำหนดขนาดและวิธีใช้ยาไว้อย่างหลากหลายโดยกำหนดขนาดตามน้ำหนักตัว และตามช่วงอายุ อีกทั้งยังไม่มีกำหนดระยะเวลาการใช้ยาไว้บนฉลากและเอกสารกำกับยาอีกด้วย เนื่องจากมีคำแนะนำให้ใช้ยาในขนาดยาต่ำที่สุดและระยะเวลาสั้นที่สุดที่ให้ผลในการรักษา และไม่ควรรักษาเป็นเวลานานหนึ่งสัปดาห์ จากการทบทวนทะเบียนตำรับยาพบว่า ขนาดยา วิธีการใช้ยา และระยะเวลาในการใช้ยาที่ระบุบนฉลากและเอกสารกำกับยาในปัจจุบันเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะได้รับโดมเพอริโดนในขนาดที่มากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งถือว่าการเพิ่มความเสียหายในการเกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้ายแรง และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน ดังนั้น จึงสมควรกำหนดมาตรการลดความเสี่ยงดังกล่าวด้วยการแก้ไขทะเบียนตำรับยา เพื่อแก้ไขขนาดและวิธีใช้ยาบนฉลากและเอกสารกำกับยาให้มีความเหมาะสม

### 4.2.2 ความเสี่ยงจากอันตรกิริยากับยากลุ่ม CYP 3A4 inhibitors

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การใช้ยาโดมเพอริโดนร่วมกับยาที่เป็น potent CYP 3A4 inhibitors จะทำให้ระดับของยาโดมเพอริโดนในเลือดสูงขึ้นจนอาจเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น itraconazole ketoconazole erythromycin เป็นต้น จึงเป็นข้อห้ามใช้ยาโดมเพอริโดนร่วมกับยากลุ่มดังกล่าว ทั้งนี้ จากการทบทวนข้อมูลการเกิดอันตรกิริยากับยา omeprazole ซึ่งเป็น weak CYP 3A4 inhibitors นั้น การใช้ยา omeprazole ร่วมกับยาโดมเพอริโดนไม่ได้ทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาหรือเป็นข้อห้ามในการใช้ยาด้วยกัน ดังนั้น จึงสมควรกำหนดมาตรการลดความเสี่ยงด้วยการปรับปรุงข้อความคำเตือน กำหนดโดยตัดรายการยา omeprazole ออก และเพิ่มเติมยา itraconazole ให้เป็นยาที่ไม่ควรใช้ร่วมกับโดมเพอริโดน

### 4.2.3 ความเสี่ยงในผู้สูงอายุ

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบความสัมพันธ์ว่า ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีที่มีการใช้ยาโดมเพอริโดนจะเพิ่มความเสียหายในการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผู้สูงอายุมักจะมียาสำหรับรักษาโรคประจำตัวที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับโดมเพอริโดน จนทำให้ระดับยา

ในเลือดสูงขึ้นหรือผู้สูงอายุจะมีการกำจัดยาที่ผิดปกติ ก็อาจจะเป็นปัจจัยส่งเสริมให้มีระดับยาตอมเพอริโดนในเลือดสูงขึ้นจนเพิ่มความเสี่ยงต่อหัวใจได้ อย่างไรก็ตามหากแพทย์ได้พิจารณาประเมินประโยชน์และความเสี่ยงแล้วเห็นว่ามีความจำเป็นต้องสั่งจ่ายยา และไม่มียาอื่นที่มีความปลอดภัยมากกว่า การใช้ยาตอมเพอริโดนในกลุ่มผู้สูงอายุนั้นสมควรอยู่ภายใต้การกำกับดูแลแพทย์ ทั้งนี้ ยังไม่มีการกำหนดความเสี่ยงในผู้สูงอายุไว้ในคำเตือนดังกล่าวในประกาศฯ ว่าด้วยยาที่ต้องแจ้งคำเตือนแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา ฉบับที่ 58 จึงสมควรเพิ่มเติมคำเตือนในเอกสารกำกับยาว่า “ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้สูงอายุ ยกเว้นอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์”

## 5. ข้อเสนอมาตรการทางกฎหมายในการลดความเสี่ยงจากการใช้ยาตอมเพอริโดนสำหรับประเทศไทย

จากการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของยาตอมเพอริโดนยา พบว่าตอมเพอริโดนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงต่อหัวใจทั้งภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้ายแรง และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน โดยความเสี่ยงดังกล่าวพบในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ในผู้ที่ได้รับขนาดยามากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน และในผู้ที่ได้รับยาที่ทำให้เกิด QT-prolongation หรือยาที่เป็น CYP3A4 inhibitor อย่างไรก็ตาม แม้ว่าความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจะมีความร้ายแรงแต่ยังคงมีประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยงที่ได้รับ ทั้งนี้ ปัจจุบันได้มีการดำเนินการลดความเสี่ยงจากการใช้ยาโดยแจ้งเตือนข้อมูลความปลอดภัยตามประกาศฯ ว่าด้วยยาที่ต้องแจ้งคำเตือนแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา ฉบับที่ 58 กอปรกับยังคงพบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจที่สัมพันธ์กับการใช้ยาตอมเพอริโดนอย่างต่อเนื่อง รวมถึงทะเบียนตำรับยาตอมเพอริโดนชนิดรับประทานในประเทศไทย ยังไม่มีการปรับแก้ไขขนาดยาและวิธีการใช้ยาให้เหมาะสม ดังนั้น เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา จึงเห็นควรมีมาตรการทางกฎหมายเพิ่มเติมเพื่อลดความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้ายแรงและภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลันจากการใช้ยาตอมเพอริโดนชนิดรับประทาน ดังนี้

5.1 เสนอกระทรวงสาธารณสุขออกคำสั่งว่าด้วยการแก้ไขทะเบียนตำรับยา โดยกำหนดให้ผู้รับอนุญาตผลิต ผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรที่มีทะเบียนตำรับยาตอมเพอริโดนชนิดรับประทาน ซึ่งได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว มาดำเนินการแก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยาภายใน 180 วัน โดยให้มีขนาดและวิธีการใช้ยา ดังนี้

### ขนาดและวิธีการใช้ยา

- สำหรับรูปแบบยาเม็ด ความแรง 10 มก.

ผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปี และน้ำหนักตั้งแต่ 35 กิโลกรัมขึ้นไป รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร 15-30 นาที (ขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 30 มก.)

- สำหรับยาน้ำแขวนตะกอน ความแรง 1 มก./มล.

ผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปี และน้ำหนักตั้งแต่ 35 กิโลกรัมขึ้นไป รับประทานครั้งละ 2 ช้อนชา (หรือ 10 มล.) วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร 15-30 นาที (ขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 30 มก.)

เด็กและวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 35 กิโลกรัม รับประทานยาครั้งละ 0.25 มก./น้ำหนักตัว วันละ 3 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 0.75 มก./น้ำหนักตัว/วัน)

ทั้งนี้ ควรใช้ขนาดยาต่ำที่สุดและระยะเวลาสั้นที่สุดที่ให้ผลในการรักษา ภายใต้คำแนะนำของแพทย์หรือเภสัชกร และไม่ควรรักษาเป็นเวลานานหนึ่งสัปดาห์

5.2 เสนอกระทรวงสาธารณสุขปรับปรุงข้อความคำเตือนในประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน ฉบับที่ 58 โดยเปรียบเทียบข้อความคำเตือนดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบข้อความคำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน ฉบับที่ 58 และข้อความคำเตือนที่เสนอปรับปรุง

ข้อความคำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน ฉบับที่ 58	ข้อความคำเตือนที่เสนอปรับปรุง
<p>“(65) ยาดอมเพอริโดน (Domperidone)</p> <p>คำเตือนในฉลาก</p> <p>(1) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับ</p> <p>(2) ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ</p> <p>(3) กรณีต้องการใช้ร่วมกับยาอื่นให้ปรึกษาแพทย์</p> <p>คำเตือนในเอกสารกำกับยา</p> <p>(1) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระยะปานกลางถึงรุนแรง</p> <p>(2) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีหรือเคยมีภาวะความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (QT prolongation) หรือได้รับยาอื่นที่ส่งผลให้การทำงานของคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น เช่น cisapride erythromycin ketoconazole</p> <p>(3) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะโปแทสเซียมและแมกนีเซียมต่ำ</p> <p>(4) ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 เช่น ketoconazole erythromycin cimetidine omeprazole เพราะจะทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น</p> <p>ในกรณีของเอกสารกำกับยาให้แสดงข้อความในกรอบใกล้กับข้อบ่งใช้”</p>	<p>“(65) ยาดอมเพอริโดน (Domperidone)</p> <p>คำเตือนในฉลาก</p> <p>(1) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับ</p> <p>(2) ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ</p> <p>(3) กรณีต้องการใช้ร่วมกับยาอื่นให้ปรึกษาแพทย์</p> <p>คำเตือนในเอกสารกำกับยา</p> <p>(1) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระยะปานกลางถึงรุนแรง</p> <p>(2) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีหรือเคยมีภาวะความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (QT prolongation) หรือได้รับยาอื่นที่ส่งผลให้การทำงานของคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น เช่น cisapride erythromycin ketoconazole</p> <p>(3) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะโปแทสเซียมและแมกนีเซียมต่ำ</p> <p>(4) ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3 A4 เช่น ketoconazole <u>itraconazole</u> erythromycin cimetidine เพราะจะทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น</p> <p>(5) <u>ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้สูงอายุ ยกเว้นภายใต้การดูแลของแพทย์</u></p> <p>ในกรณีของเอกสารกำกับยาให้แสดงข้อความในกรอบใกล้กับข้อบ่งใช้”</p>

## บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ

### สรุปผลการศึกษา

ความเสี่ยงจากการใช้ยาโดมเพอริโดนชนิดรับประทานยังคงมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์การใช้ยาอย่างต่อเนื่องทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงทั้งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะหัวใจหยุดเต้น และการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน จากสถานการณ์ดังกล่าวทำให้หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศมีการกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงที่มีความเหมาะสมกับบริบทของแต่ละประเทศ สำหรับแนวทางในการจัดการความเสี่ยงของประเทศไทยนั้น ผู้วิจัยได้ดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้วยวิธีการวิจัยเอกสาร มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาสถานการณ์และสภาพปัญหาทราบถึงสถานการณ์และสภาพปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์การใช้ยาโดมเพอริโดน การทบทวนข้อมูลเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมถึงมาตรการควบคุมความเสี่ยงของหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศ เพื่อนำมาการวิเคราะห์และกำหนดเป็นมาตรการทางกฎหมายเพื่อลดความเสี่ยงจากการใช้ยาโดมเพอริโดนของประเทศไทย ทั้งนี้ ผลจากการทบทวนทะเบียนตำรับยาในครั้งนี้ได้

จากผลการศึกษาปัจจุบันในประเทศไทยยาโดมเพอริโดนมีประเภทยาเป็นยาอันตราย มีการขึ้นทะเบียนตำรับยาโดมเพอริโดนชนิดรับประทาน จำนวน 79 ทะเบียนตำรับยาใน 2 รูปแบบ คือรูปแบบยาเม็ด 10 มก. และรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน 1 มก./มล. ซึ่งเป็นยาที่มีการบริโภคค่อนข้างมากและมีปริมาณการผลิตและนำส่งที่สูง สำหรับยาเม็ดประมาณ 1.8 พันล้านเม็ดคิดเป็นมูลค่า 2.7 พันล้านบาท และรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน มีปริมาณและมูลค่าของการผลิตและนำส่งทั้งหมด 906 ล้านมล. และ 370 ล้านบาท สำหรับข้อมูลในทะเบียนตำรับยาพบว่า มีความหลากหลายของขนาดและวิธีใช้ยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา โดยเฉพาะขนาดยาสำหรับเด็กพบทั้งกำหนดขนาดยาตามน้ำหนักตัว และตามช่วงอายุ นอกจากนี้ทะเบียนตำรับยาส่วนใหญ่จะกำหนดขนาดและวิธีการใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำ ซึ่งเป็นความเสี่ยงที่จะได้รับขนาดยาที่ไม่เหมาะสม ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะได้รับโดมเพอริโดนในขนาดที่มากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน ถือว่าเป็นการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร้ายแรง และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลันซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรายงานโดยสมัครใจในประเทศไทยพบว่า แม้จะมีการใช้ยาในขนาดปกติหรือใช้ยาขนาดสูง ก็พบความเสี่ยงจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจทั้งเกิดใจสั้น หัวใจเต้นเร็ว และหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว รวมถึงเคยมีรายงานการเสียชีวิตจากการใช้ยาในผู้สูงอายุด้วย

สำหรับหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในต่างประเทศ ได้แก่ เช่น สหภาพยุโรป สหราชอาณาจักร ออสเตรเลีย แคนาดา สิงคโปร์ สหรัฐอเมริกา เบลเยียม เป็นต้น ได้ประเมินความเสี่ยงพบว่า ยาโดมเพอริโดนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้นแต่ยาโดมเพอริโดนยังคงมีประโยชน์เหนือความเสี่ยงที่ได้รับ จึงออกมาตรการในการควบคุมความเสี่ยงในทิศทางเดียวกัน ด้วยกำหนดการให้ผู้รับอนุญาตมาดำเนินการปรับแก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยาให้มีขนาด วิธีการใช้ยา รวมถึงระยะเวลาการใช้ยาตามคำแนะนำที่เหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว อีกทั้งในเรื่องของการแจ้งบุคลากรทางการแพทย์ทราบเกี่ยวกับคำเตือนความ

ปลอดภัยต่อหัวใจ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี ผู้ที่ได้รับขนาดยาต่อวันสูงกว่า 30 มิลลิกรัม ผู้ที่เป็นโรคหัวใจ และผู้ที่ใช้ยาพร้อมกับยาอื่นที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้นหรือยาที่เป็น potent CYP3A4 inhibitors ทั้งนี้ ยังเพิกถอนทะเบียนตำรับยาในรูปแบบยาเหน็บทวารและยาผสม cinnarizine เนื่องจากมีขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยาที่แนะนำ รวมถึงการกำหนดประเภทยาตามกฎหมายเป็นยา Prescription only medicine

จากผลการทบทวนข้อมูลด้านความปลอดภัยมีหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่าการใช้ยาโดมเพอริโดนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะและเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน ทั้งนี้ ความเสี่ยงดังกล่าวเกิดจากการใช้ยาขนาดสูงกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน การใช้ยาในผู้สูงอายุ ในผู้ที่ได้รับยาที่ทำให้เกิด QT-prolongation หรือยาที่เป็น potent CYP3A4 inhibitors ร่วมด้วย และจากการทบทวนข้อมูลด้านประสิทธิภาพพบว่ายาโดมเพอริโดนไม่มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนในเด็กที่เป็นโรคท้องร่วงเฉียบพลัน แต่ในผู้ใหญ่ยาโดมเพอริโดนยังคงมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน รวมถึงมีประสิทธิภาพสำหรับข้อบ่งใช้ภาวะย่อยอาหารผิดปกติ ดังนั้น จากการวิเคราะห์ประโยชน์และความเสี่ยงอย่างรอบด้านแล้ว เห็นว่ายาโดมเพอริโดนยังคงมีประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยง จึงสมควรกำหนดมาตรการทางกฎหมายเพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา ดังนี้

1. ออกคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยการแก้ไขทะเบียนตำรับยา โดยกำหนดให้ผู้รับอนุญาตที่มีทะเบียนตำรับยาโดมเพอริโดนชนิดรับประทานซึ่งได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว มาดำเนินการแก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยาภายใน 180 วัน โดยให้มีขนาดและวิธีการใช้ยา ดังนี้

ขนาดและวิธีการใช้ยา

- สำหรับรูปแบบยาเม็ด ความแรง 10 มก.

ผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปี และน้ำหนักตั้งแต่ 35 กิโลกรัมขึ้นไป รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร 15-30 นาที (ขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 30 มก.)

- สำหรับยาน้ำแขวนตะกอน ความแรง 1 มก./มล.

ผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปี และน้ำหนักตั้งแต่ 35 กิโลกรัมขึ้นไป รับประทานครั้งละ 2 ช้อนชา (หรือ 10 มล.) วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร 15-30 นาที (ขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 30 มก.)

เด็กและวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 35 กิโลกรัม รับประทานยาครั้งละ 0.25 มก./น้ำหนักตัว วันละ 3 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 0.75 มก./น้ำหนักตัว/วัน)

ทั้งนี้ ควรใช้ขนาดยาต่ำที่สุดและระยะเวลาสั้นที่สุดที่ให้ผลในการรักษา ภายใต้คำแนะนำของแพทย์หรือเภสัชกร และไม่ควรรักษาเป็นเวลานานหนึ่งสัปดาห์

2. ปรับปรุงข้อความคำเตือนในประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน เป็นดังนี้

คำเตือนในฉลาก

(1) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับ

(2) ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

(3) กรณีต้องการใช้ร่วมกับยาอื่นให้ปรึกษาแพทย์

คำเตือนในเอกสารกำกับยา

(1) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระยะปานกลางถึงรุนแรง

(2) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีหรือเคยมีภาวะความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (QT prolongation) หรือได้รับยาอื่นที่ส่งผลให้การทำงานของคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น เช่น cisapride erythromycin ketoconazole

(3) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะโปแทสเซียมและแมกนีเซียมต่ำ

(4) ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 เช่น ketoconazole itraconazole erythromycin cimetidine เพราะจะทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น

(5) ไม่ควรใช้ในผู้สูงอายุ ยกเว้นภายใต้การดูแลของแพทย์

ในกรณีของเอกสารกำกับยาให้แสดงข้อความในกรอบใกล้กับข้อบ่งใช้

### ข้อเสนอแนะ

เนื่องด้วยในปัจจุบันการดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยงนั้นมีการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่เป็นกิจกรรมซึ่งดำเนินการเป็นประจำปกติ (routine pharmacovigilance) ผ่านระบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยสมัครใจ เพื่อเฝ้าระวังและตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นกับยาที่มีความเสี่ยงร้ายแรง อาจกำหนดให้ผู้รับอนุญาตมีภาระหน้าที่จัดทำรายงานความปลอดภัยตามช่วงเวลา (Periodic Safety Update Report: PSUR)

ดังนั้น ผู้วิจัยขอเสนอแนะมาตรการจัดการความเสี่ยงเพิ่มเติมให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ควรมีการดำเนินการสื่อสารความเสี่ยงให้เจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา บุคลากรทางการแพทย์ ผู้ประกอบการด้านยา รวมถึงประชาชนได้รับทราบโดยทั่วกัน เช่น การประชาสัมพันธ์ข่าวสารผ่าน FDA THAI Press Release เป็นต้น เพื่อให้เกิดการขับเคลื่อนมาตรการจัดการความเสี่ยงได้ดำเนินการอย่างเป็นรูปธรรมและเป็นระบบที่ยั่งยืน นอกจากนี้ ควรมีการติดตามมาตรการลดความเสี่ยงจากการใช้ยาต่อเมอริโตนภายหลังจากที่กฎหมายมีผลใช้บังคับสักกระยะหนึ่ง อาจใช้การประเมินประสิทธิภาพของมาตรการในการลดความเสี่ยง

โดยดำเนินงานเฝ้าระวังเชิงรุกสำหรับในรูปแบบการวิจัย เช่น การศึกษาวิจัยเชิงสังเกต (Observational studies) การศึกษาทางคลินิก เป็นต้น



## เอกสารอ้างอิง

1. วินิต อัครกวีจิวรี, วรสุดา ยูงทอง, อนันต์ชัย อัครเมฆิน, วิทวัส วิริยะบัญชา. การพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในการทบทวนทะเบียนตำรับยา: กรณีศึกษา epoetin. วารสารอาหารและยา [อินเทอร์เน็ต]. 2557 [เข้าถึงเมื่อ 2565 มีนาคม 12]; 21 (2):65-76. เข้าถึงได้จาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal/article/view/139011/103261>
2. ประพนธ์ อางตระกูล, วรสุดา ยูงทอง, โพนม วงศ์ภูวรักษ์, ณัฐาศิริ ฐานะรุทม์, นันทวรรณ กิติกรรณากรณ์, อนันต์ชัย อัครเมฆิน, วรชมน อ่อนดี. การพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาในประเทศไทย : กรณีศึกษา พาราเซตามอล. วารสารอาหารและยา [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [เข้าถึงเมื่อ 2565 มีนาคม 12]; 24 (1):61-74. เข้าถึงได้จาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal/article/view/140184/103947>
3. พระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2522. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 96, ตอนที่ 79 ฉบับพิเศษ (ลงวันที่ 13 พฤษภาคม 2522).
4. พระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 5) พ.ศ. 2530. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 104, ตอนที่ 278 ฉบับพิเศษ (ลงวันที่ 31 ธันวาคม 2530).
5. พระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 6) พ.ศ. 2562. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 136, ตอนที่ 50 ก (ลงวันที่ 16 เมษายน 2562).
6. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาอันตราย ฉบับที่ 4 . ราชกิจจานุเบกษา ฉบับพิเศษ เล่มที่ 104, ตอน 258 (ลงวันที่ 11 ธันวาคม 2530).
7. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งค่าเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยาและข้อความคำเตือน ฉบับที่ 58. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 133, ตอนพิเศษ 310 ง (ลงวันที่ 28 ธันวาคม 2559).
8. Sneader W. Drug Discovery: A History. West Sussex: John Wiley; 2005. P.125.
9. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook with International Trade Names Index. 27th ed. Ohio: Wolters Kluwer; 2018. P.774-5.
10. Electronic Medicines Compendium [Internet]. Surrey: Datapharm; 1977. Motilium 10mg film-coated tablets summary of product characteristics. [update 2021 Aug 20; cited 2022 Jan 17]. [about 7 screens]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4177>
11. National Institute of Clinical Excellence. British National Formulary. 82th ed. London: BMJ Group Pharmaceutical Press; 2021. P.454-5.
12. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-

- control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(9):881-8. doi: 10.1002/pds.2016. PMID: 20652862.
13. Ngoenmak T, Treepongkaruna S, Buddharaksa Y, Khositseth A. Effects of Domperidone on QT Interval in Children with Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatr Neonatol.* 2016; 57(1):60-64 doi: 10.1016/j.pedneo.2015.03.015.
  14. Leelakanok N, Holcombe A, Schweizer ML. Domperidone and Risk of Ventricular Arrhythmia and Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2016;36:97-107. doi:10.1007/s40261-015-0360-0.
  15. Bor S, Demir M, Ozdemir O, Yuksel K. A meta-analysis on the cardiac safety profile of domperidone compared to metoclopramide. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(9): 1331- 46. doi: 10.1177/2050640618799153.
  16. Field J, Wasilewski M, Bhuta R, Malik Z, Cooper J, Parkman HP, Schey R. Effect of Chronic Domperidone Use on QT Interval: A Large Single Center Study. *J Clin Gastroenterol.* 2019; 53(9):648-52. doi: 10.1097/MCG.0000000000001183.
  17. Ou LB, Moriello C, Douros A, Filion KB. Domperidone and the risks of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(10):3649-58. doi: 10.1111/bcp.14737.
  18. Boyce MJ, Baisley KJ, Warrington SJ. Pharmacokinetic interaction between domperidone and ketoconazole leads to QT prolongation in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(3):411– 21. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04093.x
  19. Yoshizato T, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Imanaga J, Ohyama T, Ohashi K. Itraconazole and domperidone: a placebo-controlled drug interaction study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(9):1287-94. doi: 10.1007/s00228-012-1258-x.
  20. Zhang Yf, Chen Xy, Dai Xj, Zhang Yn, Yu Hl, Zhong Df. Influence of omeprazole on pharmacokinetics of domperidone given as free base and maleate salt in healthy Chinese patients. *Acta Pharmacol Sin.* 2007;28:1243–46. doi: org/10.1111/j.1745-7254.2007.00596.x.
  21. Paul C, Zénut M, Dorut A, Coudoré MA, Vein J, Cardot JM, Balayssac D. Use of domperidone as a galactagogue drug: a systematic review of the benefit-risk ratio. *J Hum Lact.* 2015 ;31(1):57-63. doi: 10.1177/0890334414561265.

- 22.ธนพร จิตตะสิกุล, เพ็ญกาญจน์ กาญจนรัตน์, นันทวรรณ กิติกรรมากรณ์, สุระรอง ชินวงศ์. แบบแผนการสั่งยา ดอมเพอริโดนเพื่อกระตุ้นน้ำนมในหญิงให้นมบุตรตามเกณฑ์การใช้ยาสมเหตุสมผล โรงพยาบาลเฉพาะทางด้าน แม่และเด็กแห่งหนึ่งในจังหวัดเชียงใหม่. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 29 ธันวาคม 2564]; 13:155-64. เข้าถึงได้จาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/214862>.
- 23.Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Leontiadis GI, Moayyedi P. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233-43. doi: 10.1038/s41395-018-0258-6.
24. Yang YJ, Bang CS, Baik G, Park TY, Shin SP, Suk KT, Kim DJ. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(83). doi.org/10.1186/s12876-017-0639-0
- 25.Leitz G, Hu P, Appiani C, Li Q, Mitha E, Garces-Sanchez M, Gupta R. Safety and Efficacy of Low-dose Domperidone for Treating Nausea and Vomiting Due to Acute Gastroenteritis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(4):425-30. doi: 10.1097/MPG.0000000000002409.
- 26.Marchetti F, Bonati M, Maestro A, Zanon D, Rovere F, Arrighini A, Barbi E, Bertolani P, Biban P, Da Dalt L, Guala A, Mazzoni E, Pazzaglia A, Perri PF, Reale A, Renna S, Urbino AF, Valletta E, Vitale A, Zangardi T, Clavenna A, Ronfani L. Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments: Multicenter Double Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165441. doi: 10.1371/journal.pone.0165441.
- 27.European Medicines Agency. Restrictions on the use of domperidone-containing medicines. [cited 2021 Dec 15]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/domperidone-article-31-referral-restrictions-use-domperidone-containing-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/domperidone-article-31-referral-restrictions-use-domperidone-containing-medicines_en.pdf)
- 28.European Medicines Agency. Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data Procedure No: EMEA/H/A-31/1365 Domperidone containing medicinal products [cited 2021 Dec 15]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/domperidone-article-31-referral-prac-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/domperidone-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf)
- 29.Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Domperidone: risks of cardiac side effects [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/domperidone-risks-of-cardiac-side-effects>

30. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Domperidone: no longer available without prescription [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/domperidone-no-longer-available-without-prescription>
31. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Domperidone for nausea and vomiting: lack of efficacy in children; reminder of contraindications in adults and adolescents [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/domperidone-for-nausea-and-vomiting-lack-of-efficacy-in-children-reminder-of-contraindications-in-adults-and-adolescents>
32. Therapeutic Goods Administration. Medicine Safety Update [Internet]. [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-3-number-6-december-2012>
33. Therapeutic Goods Administration. Domperidone (Motilium) and effects on the heart [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://www.tga.gov.au/monitoring-communication/domperidone-motilium-and-effects-heart>
34. Health Canada. Health Product InfoWatch - February 2015 [Internet]. [cited 2021 Dec 15]. ISSN 2368- 8025 Pub. no 140412 Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-february-2015.html#domperidone>
35. Health Science Authority. New Recommendations on the use of domperidone [Internet]. [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/new-recommendations-on-the-use-of-domperidone>
36. U.S. Food and Drug Administration. Domperidone IND Packet [Internet]. [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://www.fda.gov/media/100064/download>
37. Federal agency for medicines and health products. Flash VIG-news: domperidone: no longer approved for use in children due to a lack of efficacy [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: [https://www.famhp.be/en/news/flash\\_vig\\_news\\_domperidone\\_no\\_longer\\_approved\\_for\\_use\\_in\\_children\\_due\\_to\\_a\\_lack\\_of\\_efficacy](https://www.famhp.be/en/news/flash_vig_news_domperidone_no_longer_approved_for_use_in_children_due_to_a_lack_of_efficacy)
38. สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับ. แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคท้องร่วงเฉียบพลันในเด็ก พ.ศ. 2562. กรุงเทพฯ: สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย; 2562
39. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2565. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 139, ตอนพิเศษ 182 ง (ลงวันที่ 5 สิงหาคม 2565)

40. Al-Ansari K, Alomary S, Abdulateef H, Alshawagfa M, Kamal K. Metoclopramide versus ondansetron for the treatment of vomiting in children with acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2):156-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182132d8d. PMID: 21788756.
41. Carter B, Fedorowicz Z. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: an updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework *BMJ Open* 2012;2:e000622. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000622
42. Hanif H, Jaffry H, Jamshed F, Amreek F, Kumar N, Hussain W, Rizwan A. Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis Associated Vomiting in Young Children. *Cureus.* 2019;11(9):e5639. doi: 10.7759/cureus.5639.
43. Niño-Serna LF, Acosta-Reyes J, Veroniki AA, Florez ID. Antiemetics in Children with Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2020;145(4):e20193260. doi: 10.1542/peds.2019-3260.
44. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 139, ตอนพิเศษ 171 ง (ลงวันที่ 21 กรกฎาคม 2565)