

1 septembre 2014
EMA/465179/2014

Restrictions d'utilisation des médicaments contenant de la dompéridone

Le 23 avril 2014, le Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)] a approuvé des recommandations visant à restreindre l'utilisation des médicaments contenant de la dompéridone. Le CMD(h), un organisme de réglementation des médicaments représentant les États membres de l'UE, a confirmé que ces médicaments ne devaient être utilisés que pour soulager les symptômes de nausées et de vomissements, et que les doses et la durée du traitement devaient être limitées et les doses soigneusement ajustées en fonction du poids du patient dans l'éventualité d'une utilisation chez l'enfant. Ces recommandations avaient initialement été émises par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA, lors de sa réunion du 3 au 6 mars, après évaluation attentive des données disponibles sur les bénéfices et les risques de ces médicaments.

Les médicaments contenant de la dompéridone étaient autorisés à l'échelle nationale au sein des États membres de l'UE pour le traitement des nausées et des vomissements de causes diverses, mais également pour la prise en charge de symptômes tels que les ballonnements, les sensations de gêne et les brûlures d'estomac.

L'évaluation de la dompéridone a été menée à la demande de l'agence belge des médicaments à la suite d'inquiétudes quant aux effets du médicament sur le cœur. La forme injectable de la dompéridone avait été retirée en 1985 en raison d'effets indésirables à ce niveau. Les effets indésirables graves de la dompéridone sur le cœur, incluant l'allongement de l'intervalle QT (une altération de l'activité électrique du cœur) et les arythmies (instabilité du rythme cardiaque), avaient été évalués précédemment par l'EMA et les mises en garde correspondantes intégrées aux informations sur le produit. Malgré cela, des cas de problèmes cardiaques chez des patients utilisant le médicament ont continué à être signalés, et il a donc été demandé au PRAC d'évaluer si les bénéfices étaient encore supérieurs aux risques pour ces médicaments dans leurs formes et leurs indications autorisées, et si leurs autorisations de mise sur le marché devaient être maintenues telles quelles ou modifiées dans les différents pays de l'UE.

Le CMD(h) a confirmé à la majorité la recommandation du PRAC selon laquelle les médicaments contenant de la dompéridone devaient rester disponibles et pouvaient continuer à être utilisés dans l'UE pour la prise en charge des symptômes de nausées et de vomissements, mais que la dose

recommandée devait être réduite à 10 mg, jusqu'à trois fois par jour par voie orale chez l'adulte et l'adolescent à partir de 35 kg. Ces patients peuvent aussi recevoir le médicament sous la forme de suppositoires de 30 mg deux fois par jour. Les produits autorisés pour être utilisés chez l'enfant et l'adolescent de moins de 35 kg doivent être administrés par voie orale à la dose de 0,25 mg par kg de poids corporel, jusqu'à trois fois par jour. Des dispositifs de mesure accompagneront les formulations liquides afin de permettre un dosage précis en fonction du poids corporel. Le médicament ne doit en principe pas être utilisé pendant plus d'une semaine.

La dompéridone ne sera plus autorisée pour traiter d'autres troubles tels que les ballonnements ou les brûlures d'estomac. Elle ne doit pas être administrée aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère, ni à ceux présentant déjà des anomalies de l'activité électrique cardiaque ou du rythme cardiaque, ou ayant un risque accru de tels effets. En outre, elle ne doit pas être utilisée avec d'autres médicaments ayant des effets similaires sur le cœur ou ralentissant la dégradation de la dompéridone dans l'organisme (augmentant ainsi le risque d'effets indésirables). Les informations sur le produit ont été mises à jour pour intégrer ces nouveaux éléments. L'utilisation des produits délivrant une dose de 20 mg par voie orale et des suppositoires de 10 ou 60 mg n'est plus recommandée et ils doivent donc être retirés, ainsi que les produits combinés associant la dompéridone à la cinnarizine (un antihistaminique) lorsqu'ils sont disponibles.

Bien que l'analyse n'ait pas inclus l'utilisation en dehors des indications autorisées (utilisation hors AMM), les principes qui sous-tendent ces recommandations doivent être pris en considération dans tous les cas où la dompéridone est utilisée.

La position du CMD(h) ayant été adoptée par un vote à la majorité, elle a été transmise à la Commission européenne, qui l'a approuvée et a émis une décision définitive juridiquement contraignante, valable dans l'ensemble de l'UE.

Informations destinées aux patients

- La dompéridone est un médicament qui était traditionnellement utilisé pour de nombreux problèmes d'estomac et digestifs. Il a été suspecté qu'elle pourrait augmenter le risque d'effets indésirables sur le cœur, notamment des irrégularités dangereuses du rythme cardiaque chez certains patients.
- Une évaluation ayant démontré que les risques liés à la dompéridone étaient plus importants lorsqu'elle était utilisée à des doses élevées ou pendant une durée prolongée, son utilisation ne doit être autorisée qu'à faible dose pour traiter les symptômes de nausées et de vomissements (vomir ou avoir envie de vomir). Le traitement ne doit généralement pas dépasser une semaine.
- La dose recommandée chez l'adulte est de 10 mg par voie orale jusqu'à trois fois par jour, ou 30 mg en suppositoire deux fois par jour. Lorsque des produits adaptés aux enfants sont disponibles, les doses doivent être calculées en fonction du poids corporel et administrées à l'aide d'un dispositif permettant une mesure précise. Certains produits seront retirés du marché car leur dosage ne correspond pas aux nouvelles posologies.
- Étant donné qu'il n'existe pas de preuves suffisantes en faveur de l'utilisation de la dompéridone pour d'autres troubles tels que les ballonnements et les brûlures d'estomac, celle-ci n'est plus utilisée pour traiter ces troubles.
- Les patients présentant déjà certains problèmes cardiaques ou prenant certains autres médicaments augmentant les effets de la dompéridone ou ralentissant sa dégradation dans l'organisme ne doivent pas prendre de dompéridone.

- Les patients ou leurs soignants doivent s'adresser à un professionnel de la santé au moindre doute. Ceux qui prennent de la dompéridone sur le long terme ou à des doses plus élevées, ou encore pour des troubles autres que les nausées et vomissements, doivent demander l'avis de leur médecin lors de leur prochaine consultation ou discuter de leur traitement avec leur pharmacien.

Informations destinées aux professionnels de la santé

- Une analyse des données confirme un risque légèrement accru d'effets indésirables cardiaques graves lié à l'utilisation de la dompéridone, y compris un allongement de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, une arythmie ventriculaire grave et la mort subite cardiaque. Un risque plus élevé a été observé chez les patients de plus de 60 ans, chez les adultes recevant des doses orales journalières de plus de 30 mg et chez les patients prenant des médicaments allongeant l'intervalle QT ou des inhibiteurs du CYP3A4 de manière concomitante.
- Le rapport bénéfice/risque reste positif lorsqu'il s'agit de soulager les symptômes de nausées et de vomissements. Les preuves d'efficacité disponibles n'étaient pas suffisantes pour justifier son utilisation dans les autres indications.
- La dompéridone doit être utilisée à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible. Le traitement ne doit généralement pas excéder une semaine.
- La nouvelle dose recommandée chez l'adulte (et chez l'adolescent à partir de 35 kg lorsque cette utilisation est autorisée) est de 10 mg par voie orale, jusqu'à trois fois par jour (dose maximale de 30 mg par jour). Les adultes peuvent également recevoir 30 mg, deux fois par jour, sous la forme de suppositoires.
- Lorsque des produits à base de dompéridone adaptés aux enfants sont disponibles, la dose recommandée est de 0,25 mg/kg de poids corporel jusqu'à trois fois par jour par voie orale. Afin de mesurer correctement les doses destinées aux patients pédiatriques, les suspensions orales doivent être administrées à l'aide d'une seringue orale graduée prévue à cet effet.
- Les produits contenant de la dompéridone sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère ou de maladies où la conduction cardiaque est ou risque d'être perturbée ou s'accompagnant d'une cardiopathie sous-jacente telle qu'une insuffisance cardiaque congestive, ainsi que lorsqu'ils sont co-administrés avec des médicaments allongeant l'intervalle QT ou de puissants inhibiteurs du CYP3A4.
- Les formulations incompatibles avec les nouvelles recommandations posologiques seront retirées du marché, ainsi que les combinaisons associant la dompéridone à la cinnarizine. Les informations relatives aux produits contenant de la dompéridone ont été mises à jour et un courrier expliquant les nouvelles recommandations a été envoyé aux professionnels de la santé.

Ces recommandations reposent sur un examen attentif des données issues de différentes sources relatives à la sécurité d'emploi et à l'efficacité de la dompéridone. Celles-ci incluaient des données cliniques et non cliniques, publiées ou non, dont une étude approfondie sur l'intervalle QT, l'analyse cumulative des cas cliniques de troubles cardiaques et d'examens vasculaires des bases de données de sécurité d'emploi des produits à base de dompéridone, des études pharmaco-épidémiologiques et des études d'efficacité publiées ou non.

- Dans l'ensemble, une quantité suffisante de données justifie l'utilisation de la dompéridone par voie orale à raison de 10 mg jusqu'à trois fois par jour, dans une indication générale de traitement des nausées et vomissements chez l'adulte. Les données en faveur de l'usage pédiatrique dans cette indication étaient limitées et, bien que le mécanisme d'action de la dompéridone ne soit pas

supposé différer entre l'adulte et l'enfant, des études supplémentaires permettant de confirmer son efficacité dans la population pédiatrique ont été demandées.

- Les données en faveur des autres indications étaient extrêmement limitées. En particulier, peu d'éléments plaident en faveur de l'efficacité à long terme de la dompéridone dans la dyspepsie et le reflux gastro-œsophagien. Il a donc été considéré que les bénéfices dans ces indications étaient insuffisants par rapport au risque.
- Bien que les résultats de l'étude approfondie sur l'effet de la dompéridone sur l'intervalle QT indiquent qu'elle n'allonge pas l'intervalle QTc de manière significative lorsqu'elle est administrée à des sujets en bonne santé à raison de 10 ou 20 mg quatre fois par jour, cette étude comportait des restrictions limitant les conclusions pouvant être tirées.
- Une analyse de la base de données de sécurité d'emploi du produit original contenant 342 cas graves rapportés d'événements cardiaques ou d'examen vasculaires a mis en évidence la fréquence élevée de facteurs de risque cardiovasculaire, d'antécédents cardiovasculaires et de traitements concomitants associés aux arythmies cardiaques chez les patients concernés. Sur 57 décès d'origine cardiovasculaire signalés, 27 patients présentaient d'autres facteurs de risque et 13 décès avaient soit un lien improbable avec la dompéridone, soit une autre étiologie possible. De manière générale, les analyses de sécurité d'emploi indiquent qu'environ 40 % de ces cas sont rapportés chez des patients de plus de 60 ans.
- Un nombre significatif de cas rapportés était associé à un traitement concomitant ou co-suspect connu pour allonger l'intervalle QT seul ou en association avec la dompéridone, à des inhibiteurs du CYP3A4 ou à des diurétiques augmentant l'excrétion du potassium. Ces observations vont dans le même sens que les données provenant des études d'interaction médicamenteuse ainsi que des rapports spontanés. Des mesures appropriées de minimisation des risques ont donc été intégrées aux informations sur le produit pour répondre à ce problème.
- La plupart des études épidémiologiques suggèrent que l'exposition à la dompéridone est associée à une augmentation du risque de mort subite cardiaque ou d'arythmie ventriculaire. Certaines de ces études ont également suggéré une augmentation du risque chez les patients de plus de 60 ans ou prenant des doses plus élevées (supérieures à 30 mg/jour).

Informations supplémentaires sur le médicament

Les médicaments contenant de la dompéridone sont autorisés dans la plupart des États membres par des procédures nationales depuis les années 1970 et sont largement disponibles sous forme de spécialités pharmaceutiques délivrées sur ordonnance ou sans ordonnance. Ils existent sous forme de comprimés, de suspension orale ou de suppositoires sous différentes désignations commerciales (telles que le Motilium). Un produit combiné associant la dompéridone à la cinnarizine (un antihistaminique) est disponible dans certains États membres pour le traitement du mal des transports.

La dompéridone agit en bloquant les récepteurs du neurotransmetteur dopamine, que l'on trouve dans l'intestin et dans la partie du cerveau liée au vomissement. Cela aide à prévenir les nausées (envie de vomir) et les vomissements.

Informations supplémentaires sur la procédure

L'évaluation de la dompéridone a été initiée le 1^{er} mars 2013 à la demande de l'agence belge des médicaments, l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (FAGG-AMPS), au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

Une analyse de ces données a tout d'abord été menée par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Les recommandations du PRAC ont été envoyées au Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)], qui a adopté une position définitive. Le CMD(h), un organisme représentant les États membres de l'UE, est chargé de garantir des normes de sécurité d'emploi harmonisées pour les médicaments autorisés par le biais de procédures nationales dans les différents États de l'UE.

La position du CMD(h) ayant été adoptée par un vote à la majorité, elle a été transmise à la Commission européenne, qui l'a approuvée et a émis une décision définitive juridiquement contraignante valable dans l'ensemble de l'UE, le 1 septembre 2014.

Pour contacter nos attachés de presse

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu