



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 de setembro de 2014
EMA/465179/2014

Restrições de utilização dos medicamentos contendo domperidona

Em 23 de abril de 2014, o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso humano (CMD(h)) aprovou recomendações destinadas a restringir a utilização de medicamentos contendo domperidona. O CMD(h), o órgão regulador dos medicamentos que representa os Estados-Membros da UE, concordou que estes medicamentos só devem ser utilizados para o alívio dos sintomas de náuseas e vômitos, que as doses e a duração do tratamento devem ser restringidas e que as mesmas devem ser ajustadas com cuidado de acordo com o peso do doente pediátrico, quando disponíveis para uso em crianças. As recomendações foram inicialmente feitas pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA, na reunião de 3 a 6 de março, após uma cuidadosa avaliação das evidências disponíveis relativamente aos benefícios e riscos dos referidos medicamentos.

Os medicamentos contendo domperidona foram autorizados por meio de procedimentos nacionais em Estados-Membros individuais da UE para o tratamento de náuseas e vômitos de diversas causas, mas também para o controlo de sintomas como distensão abdominal, desconforto e azia.

A revisão da domperidona foi efetuada na sequência de um pedido da autoridade dos medicamentos belga devido a preocupações quanto aos efeitos do medicamento no coração. A forma injetável da domperidona foi retirada em 1985 devido aos referidos efeitos secundários. Os efeitos graves no coração com o uso de domperidona, incluindo prolongamento do intervalo QT (uma alteração da atividade elétrica do coração) e arritmias (batimentos cardíacos instáveis), foram avaliados pela EMA e a informação do medicamento foi atualizada com advertências relevantes. Porém, continuaram a ser notificados casos de problemas cardíacos em doentes a utilizarem o medicamento. Como tal, foi solicitado ao PRAC que determinasse se os benefícios continuavam a ser superiores aos riscos no caso destes medicamentos, nos usos e nas formas aprovadas, e se as Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas ou alteradas em toda a UE.

O CMD(h) confirmou por maioria a recomendação do PRAC de que os medicamentos contendo domperidona devem continuar disponíveis e podem continuar a ser utilizados na UE para o tratamento dos sintomas de náuseas e vômitos, mas que a dose recomendada deve ser reduzida para 10 mg até três vezes por dia, por via oral, em adultos e adolescentes com peso igual ou superior a 35 kg. Estes doentes poderão também receber o medicamento sob a forma de supositórios de 30 mg, duas vezes



por dia. Os medicamentos autorizados em crianças e adolescentes com peso inferior a 35 kg devem ser administrados por via oral, numa dose de 0,25 mg por kg de peso corporal até três vezes por dia. Serão incluídos dispositivos de medição no caso das formulações líquidas, para permitir um doseamento mais exato com base no peso corporal. Habitualmente, o medicamento não deve ser utilizado durante um período superior a uma semana.

A domperidona deixará de ser autorizada no tratamento de outros estados clínicos, como distensão abdominal ou azia. A domperidona está contraindicada em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave, doentes que tenham alterações na atividade elétrica cardíaca ou na frequência cardíaca ou doentes que apresentem um risco acrescido destes efeitos. Além disso, não deve ser utilizada com outros medicamentos que geram efeitos semelhantes no coração ou que reduzem a decomposição da domperidona no organismo (aumentando, desta forma, o risco de efeitos secundários). A informação do medicamento foi alterada em conformidade. Os medicamentos que fornecem uma dose de 20 mg por via oral e os supositórios de 10 ou 60 mg deixaram de ser recomendados e devem ser retirados, tal como os medicamentos de associação com cinarizina (um anti-histamínico), onde disponíveis.

Embora o âmbito da revisão não tenha abrangido a utilização fora das indicações autorizadas (uso não conforme), os princípios por detrás destas recomendações devem ser seguidos sempre que a domperidona é utilizada.

A posição do CMD(h) foi adotada por voto de maioria e enviada para a Comissão Europeia, a qual a aprovou e emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa e válida em toda a UE.

Informações destinadas aos doentes

- A domperidona é um medicamento que tem sido utilizado para diversos problemas estomacais e digestivos. Existem preocupações quanto à possibilidade de aumentar o risco de efeitos secundários no coração, incluindo batimentos cardíacos perigosamente irregulares em alguns doentes.
- Dado que uma revisão demonstrou que os riscos da domperidona são maiores com doses altas ou quando a domperidona é utilizada durante um maior período de tempo, o medicamento só deve ser aprovado para utilização em doses baixas no tratamento dos sintomas de náuseas e vômitos (sensação de enjoo). Regra geral, o tratamento só deve ser administrado durante um período máximo de uma semana.
- A dose recomendada em adultos é de 10 mg por via oral, até três vezes ao dia, ou 30 mg na forma de supositório, duas vezes ao dia. Quando estejam disponíveis medicamentos adequados para crianças, as doses devem ser calculadas com base no peso corporal e administradas com a ajuda de um dispositivo que permita uma medição exata. Alguns medicamentos serão retirados do mercado, porque a sua dosagem não corresponde às novas doses.
- Não existem evidências satisfatórias que fundamentem a utilização da domperidona noutros estados clínicos, tais como distensão abdominal e azia, e, por esse motivo, deixa de estar autorizada no tratamento dos mesmos.
- Os doentes com determinados problemas cardíacos ou que estão a tomar alguns outros medicamentos que aumentam os efeitos da domperidona ou reduzem a sua decomposição no organismo não devem tomar domperidona.
- Os doentes ou prestadores de cuidados que tenham preocupações devem falar com um profissional de saúde. Os doentes que tomam domperidona há um longo período de tempo ou em doses mais altas, ou para estados clínicos diferentes de náuseas e vômitos, devem falar com o seu médico na

próxima consulta marcada ou falar com o seu farmacêutico para abordarem a questão do tratamento.

Informações destinadas aos profissionais de saúde

- A revisão das evidências confirma a existência de um pequeno risco acrescido de reações adversas medicamentosas cardíacas graves com o uso de domperidona, incluindo o prolongamento do intervalo QTc, *torsade de pointes*, arritmia ventricular grave e morte súbita cardíaca. O risco é mais elevado nos doentes com idades superiores a 60 anos, em adultos a tomar doses orais superiores a 30 mg e em indivíduos que tomam concomitantemente medicamentos que prolongam o intervalo QT ou inibidores CYP3A4.
- A relação risco-benefício da domperidona mantém-se positiva no alívio dos sintomas de náuseas e vómitos. As evidências de eficácia disponíveis não foram suficientes para fundamentar o seu uso noutras indicações.
- A domperidona deve ser utilizada na dose mínima eficaz no período mais curto possível. A duração máxima do tratamento não deve, habitualmente, exceder uma semana.
- A nova dose recomendada em adultos (e adolescentes ≥ 35 kg, quando autorizada) é de 10 mg por via oral até três vezes por dia (dose máxima de 30 mg por dia). Os adultos podem também receber 30 mg duas vezes por dia por via retal, sob a forma de supositórios.
- Quando estão disponíveis medicamentos adequados para crianças contendo domperidona, a dose recomendada é de 0,25 mg/kg de peso corporal até 3 vezes por dia, por via oral. Para medir com precisão as doses destinadas aos doentes pediátricos, as suspensões orais devem ser administradas com a ajuda de uma seringa graduada adaptada para uso por via oral.
- Os medicamentos contendo domperidona estão contraindicados em doentes com insuficiência hepática grave, em que a condução cardíaca esteja ou possa estar comprometida ou que sofram de doença cardíaca subjacente, como insuficiência cardíaca congestiva. Está ainda contraindicada a utilização concomitante de domperidona com medicamentos que prolongam o intervalo QT ou inibidores CYP3A4 potentes.
- Serão retiradas do mercado as formulações não consistentes com as novas recomendações de dosagem, além das associações de domperidona com cinarizina. Foi atualizada a informação do medicamento no caso dos medicamentos contendo domperidona e foi enviada uma carta aos profissionais de saúde que explica as novas recomendações.

Estas recomendações baseiam-se numa cuidadosa avaliação dos dados sobre a segurança e a eficácia da domperidona, obtidos em diversas fontes. Trata-se de dados clínicos e não clínicos, tanto publicados como não publicados, incluindo um metucioso estudo sobre o intervalo QT, uma revisão cumulativa de notificações de casos de cardiopatias e investigações vasculares das bases de dados de segurança no caso dos medicamentos com domperidona, estudos farmacoepidemiológicos e estudos de eficácia publicados e não publicados.

- Globalmente, obtiveram-se evidências suficientes que fundamentam o uso de domperidona oral 10 mg, até três vezes ao dia, numa indicação geral de tratamento das náuseas e vómitos em adultos. Nesta indicação, os dados que fundamentam o uso pediátrico são limitados e, embora não se preveja que o mecanismo de ação seja diferente entre adultos e crianças, foi solicitada a realização de estudos para o fornecimento de dados adicionais que suportem a eficácia na população pediátrica.

- Os dados que suportam outras indicações eram extremamente limitados. Mais especificamente, são muito poucas as evidências que fundamentam a eficácia a longo prazo da domperidona na dispepsia e no refluxo gastroesofágico. Por conseguinte, considerou-se que os benefícios nestas indicações não são superiores aos riscos.
- Embora os resultados do metucioso estudo sobre o intervalo QT com domperidona indiquem que esta não prolonga de forma significativa o intervalo QTc quando administrada a indivíduos saudáveis nas doses de 10 mg e 20 mg, quatro vezes por dia, o estudo apresenta limitações que restringem as conclusões a que se podem chegar.
- Uma revisão da base de dados de segurança do medicamento precursor, que incluiu 342 notificações graves de acontecimentos cardíacos ou investigações vasculares, destacou a elevada frequência de fatores de risco cardiovascular associados, antecedentes cardiovasculares e medicações concomitantes associadas a arritmias cardíacas nos doentes em questão. Das 57 ocorrências cardiovasculares fatais notificadas, 27 apresentavam outros fatores de risco, ao passo que 13 apresentavam uma relação implausível com a administração da domperidona ou uma etiologia alternativa. Em geral, as revisões de segurança indicam que cerca de 40% destas notificações ocorrem em doentes com idade superior a 60 anos.
- Foi notificado um número significativo de casos com medicação concomitante, confirmada ou suspeita, conhecida por prolongar o intervalo QT, inibidores CYP3A4 ou diuréticos eliminadores de potássio. Tal está em consonância com os dados obtidos em estudos de interações medicamentosas e em notificações espontâneas. Por conseguinte, para responder a este problema, foram incluídas medidas de minimização dos riscos na informação do medicamento.
- Os estudos epidemiológicos sugerem, na sua maioria, que a exposição à domperidona esteve associada a um risco acrescido de morte súbita cardíaca ou arritmia ventricular. Alguns destes estudos também confirmaram um risco acrescido nos doentes com idade superior a 60 anos ou que estavam a tomar doses altas (mais de 30 mg/dia).

Informações adicionais sobre o medicamento

Os medicamentos contendo domperidona foram autorizados na maioria dos Estados-Membros da UE através de procedimentos nacionais desde a década de 1970 e estão amplamente disponíveis como medicamentos de venda livre ou sujeitos a receita médica. Existem sob a forma de comprimidos, suspensão oral e supositórios, com diversos nomes comerciais (por exemplo, Motilium). Em alguns Estados-Membros, está disponível um medicamento de associação com a cinarizina (um anti-histamínico) para o tratamento da cinetose.

O modo de funcionamento da domperidona consiste em bloquear os recetores para o neurotransmissor dopamina presente no intestino e na parte do cérebro relacionada com os vómitos. Ajuda, deste modo, a prevenir a ocorrência de náuseas (sensação de enjoo) e vómitos.

Informações adicionais sobre o procedimento

A revisão da domperidona foi iniciada a 1 de março de 2013, na sequência de um pedido da autoridade dos medicamentos belga, a Agência Federal para Medicamentos e Produtos de Saúde (FAGG-AFMPS), nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE.

A revisão destes dados foi realizada em primeiro lugar pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC). As recomendações do PRAC foram enviadas para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMD(h)), o qual adotou uma posição final. O CMD(h), um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, é responsável por garantir a harmonização das normas de segurança relativas aos medicamentos autorizados por meio de procedimentos nacionais em toda a UE.

A posição do CMD(h) foi adotada por voto de maioria e enviada para a Comissão Europeia, a qual a aprovou e emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa e válida em toda a UE em 1 de setembro de 2014.

Contactar os nossos assessores de imprensa

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu