



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 septembrie 2014
EMA/465179/2014

Restricții privind utilizarea medicamentelor care conțin domperidonă

La 23 aprilie 2014, Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman [CMD(h)] a aprobat recomandările de restricționare a utilizării medicamentelor care conțin domperidonă. Organism de reglementare în domeniul medicamentelor care reprezintă statele membre ale UE, CMD(h) a fost de acord cu faptul că aceste medicamente trebuie utilizate numai pentru ameliorarea simptomelor de greață și vărsături, că dozele și durata tratamentului trebuie restricționate și că, atunci când sunt disponibile pentru utilizarea la copii, acestea trebuie ajustate cu atenție în funcție de greutatea pacientului. Inițial, recomandările au fost făcute de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al EMA în cadrul reuniunii sale din 3-6 martie, după o evaluare atentă a dovezilor disponibile privind beneficiile și riscurile asociate cu aceste medicamente.

Medicamentele care conțin domperidonă au fost autorizate la nivel național în fiecare stat membru al UE pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor de diferite cauze, dar și pentru abordarea clinică a simptomelor cum ar fi balonarea, disconfortul abdominal și arsurile la stomac.

Evaluarea domperidonei s-a realizat la solicitarea autorității belgiene pentru medicamente din cauza motivelor de îngrijorare privind efectele medicamentului asupra inimii. Forma injectabilă a domperidonei a fost retrasă în 1985 din cauza acestor efecte secundare. Efectele grave asupra inimii asociate cu domperidona, inclusiv prelungirea intervalului QT (o tulburare a activității electrice a inimii) și aritmia (bătăi cardiace neregulate), au fost evaluate anterior de EMA, iar informațiile referitoare la produs au fost actualizate cu avertismentele relevante. Cu toate acestea, au continuat să fie raportate cazuri de probleme cardiace la pacienții care au utilizat medicamentul și, prin urmare, s-a solicitat PRAC să examineze dacă beneficiile continuau să depășească riscurile asociate cu aceste medicamente în utilizările și formele aprobate și dacă autorizațiile de introducere pe piață pentru acestea trebuie menținute sau modificate pe întreg teritoriul UE.

CMD(h) a confirmat, cu majoritate de voturi, recomandarea PRAC conform căreia medicamentele care conțin domperidonă trebuie să rămână disponibile și pot continua să fie utilizate în UE pentru abordarea clinică a simptomelor de greață și vărsături, însă doza recomandată trebuie redusă la 10 mg de cel mult trei ori pe zi, administrată oral, pentru adulți și adolescenți cu greutatea de 35 kg sau mai mult. Acestor pacienți li se poate administra medicamentul și sub formă de supozitoare de 30 mg de



două ori pe zi. Produsele autorizate la copii și adolescenți care cântăresc mai puțin de 35 kg trebuie administrate oral la o doză de 0,25 mg pe kg greutate corporală de cel mult trei ori pe zi. Formele farmaceutice lichide vor include dispozitive de măsurare pentru a permite dozarea exactă în funcție de greutatea corporală. În mod normal, medicamentul nu trebuie utilizat mai mult de o săptămână.

Domperidona nu va mai fi autorizată pentru tratarea altor afecțiuni, cum ar fi balonarea sau arsurile la stomac. Medicamentul nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă, celor care prezintă anomalii ale activității electrice a inimii sau ale ritmului cardiac sau celor care prezintă risc crescut de apariție a unor astfel de efecte. În plus, acesta nu trebuie utilizat împreună cu alte medicamente care au efecte similare asupra inimii sau care reduc descompunerea domperidonei în organism (crescând astfel riscul de efecte secundare). Informațiile referitoare la produs au fost modificate corespunzător. Utilizarea produselor cu administrare orală care asigură o doză de 20 mg și a supozitoarelor de 10 sau 60 mg nu mai este recomandată și trebuie retrase, același lucru fiind valabil și în cazul produselor combinate cu cinarizină (un antihistaminic), atunci când sunt disponibile.

Deși obiectivul evaluării nu a inclus utilizarea în afara indicațiilor autorizate (utilizarea fără respectarea indicațiilor), principiile care stau la baza acestor recomandări trebuie avute în vedere ori de câte ori este utilizată domperidona.

Întrucât poziția CMD(h) a fost adoptată cu majoritate de voturi, aceasta a fost transmisă Comisiei Europene, care a aprobat-o și a emis o decizie definitivă obligatorie din punct de vedere juridic, valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

Informații pentru pacienți

- Domperidona este un medicament care a fost utilizat pentru diferite probleme la nivelul stomacului și de natură digestivă. Au existat motive de îngrijorare cu privire la faptul că ar putea crește riscul de apariție a efectelor secundare asupra inimii, inclusiv bătaii ale inimii periculos de neregulate la unii pacienți.
- Deoarece o evaluare a dovedit că cele mai mari riscuri asociate cu domperidona apar la doze mari sau atunci când medicamentul este utilizat o perioadă mai lungă, acesta trebuie aprobat numai pentru utilizarea în doze mici pentru tratarea simptomelor de greață și vărsături. În general, tratamentul trebuie administrat cel mult o săptămână.
- Doza recomandată la adulți este de 10 mg, pe cale orală, de cel mult trei ori pe zi, sau de 30 mg sub formă de supozitor, de două ori pe zi. Când sunt disponibile produse adecvate pentru copii, dozele trebuie calculate în funcție de greutatea corporală și trebuie administrate cu un dispozitiv care să permită o măsurare exactă. Unele produse vor fi retrase de pe piață deoarece concentrațiile acestora nu se potrivesc cu noile doze.
- Nu există dovezi clare care să susțină utilizarea domperidonei pentru alte afecțiuni, cum ar fi balonarea sau arsurile la stomac, și astfel medicamentul nu mai este autorizat pentru tratarea acestor afecțiuni.
- Pacienții cu anumite probleme cardiace existente sau care iau anumite alte medicamente care sporesc efectele domperidonei sau reduc descompunerea sa în organism nu trebuie să ia domperidonă.
- Pacienții sau îngrijitorii care au motive de îngrijorare trebuie să se adreseze unui profesionist din domeniul sănătății. Cei care iau domperidonă de mult timp sau în doze mari sau pentru o altă afecțiune în afară de greață sau vărsături trebuie să își consulte medicul la următoarea vizită programată sau să se adreseze farmacistului pentru a discuta tratamentul.

Informații pentru personalul medical

- O evaluare a dovezilor confirmă o ușoară creștere a riscului de reacții adverse cardiace grave la medicament asociate cu utilizarea domperidonei, inclusiv prelungirea intervalului QTc, torsada vârfurilor, aritmie ventriculară gravă și moarte subită de cauză cardiacă. A fost observat un risc crescut la pacienții cu vârsta peste 60 de ani, la adulții care iau doze pe cale orală mai mari de 30 mg și la persoanele care iau concomitent medicamente pentru prelungirea intervalului QT sau inhibitori ai CYP3A4.
- Raportul beneficiu-risc pentru domperidonă rămâne pozitiv în ameliorarea simptomelor de greață și vărsături. Dovezile disponibile privind eficacitatea nu au fost suficiente pentru a susține utilizarea acesteia pentru alte indicații.
- Domperidona trebuie utilizată la cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă durată posibil. Durata maximă a tratamentului nu trebuie să depășească de obicei o săptămână.
- Noua doză recomandată la adulți (și adolescenți cu greutatea ≥ 35 kg, când domperidona este aprobată) este de 10 mg administrată oral, de cel mult trei ori pe zi (doza maximă de 30 mg zilnic). Adulților li se pot administra și 30 mg de două ori pe zi, pe cale rectală, sub formă de supozitoare.
- Când sunt disponibile produse care conțin domperidonă adecvate pentru copii, doza recomandată este de 0,25 mg/kg greutate corporală, de cel mult trei ori pe zi, administrate oral. Pentru a măsura cu exactitate dozele pentru pacienții copii, suspensiile orale trebuie administrate folosind o seringă gradată adaptată pentru administrarea orală.
- Produsele care conțin domperidonă sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență hepatică severă, afecțiuni în care este sau poate fi afectată conducerea cardiacă sau cu boli cardiace subiacente, cum ar fi insuficiență cardiacă congestivă, și atunci când se administrează concomitent cu medicamente pentru prelungirea intervalului QT sau inhibitori potenți ai CYP3A4.
- Formulările neconforme cu noile recomandări de dozare vor fi retrase de pe piață, la fel ca și combinațiile domperidonei cu cinarizină. Informațiile referitoare la produs pentru produsele care conțin domperidonă au fost actualizate, iar profesioniștilor din domeniul sănătății le-a fost transmisă o scrisoare în care sunt explicate noile recomandări.

Aceste recomandări au la bază analiza atentă a datelor privind siguranța și eficacitatea domperidonei provenite din diferite surse. Aceasta a inclus date non-clinice și clinice, atât publicate, cât și nepublicate, inclusiv dintr-un studiu aprofundat cu privire la intervalul QT, din evaluarea cumulativă a raportărilor de cazuri de tulburări cardiace și investigații vasculare din bazele de date privind siguranța pentru produsele care conțin domperidonă, din studii farmacoepidemiologice și din studii de eficacitate publicate și nepublicate.

- În general, au existat suficiente dovezi în susținerea utilizării domperidonei de 10 mg, cu administrare orală, de cel mult trei ori pe zi, în indicația generală de tratament al grețurilor și vărsăturilor la adulți. Datele în susținerea utilizării pediatrie în această indicație au fost limitate și, cu toate că nu se preconizează ca mecanismul de acțiune să fie diferit la adulți și la copii, au fost solicitate studii care să furnizeze date suplimentare în susținerea eficacității la copii și adolescenți.
- Datele în susținerea altor indicații au fost extrem de limitate. În special, au existat puține dovezi în susținerea eficacității pe termen lung a domperidonei în dispepsie și în boala de reflux gastroesofagian. Prin urmare, nu s-a considerat că beneficiile în aceste indicații depășesc riscurile.
- Deși rezultatele studiului aprofundat cu privire la intervalul QT în asociere cu domperidona indică faptul că aceasta nu prelungește în mod semnificativ intervalul QTc când este administrată

subiecților sănătoși la doze de 10 mg și 20 mg de patru ori pe zi, în studiu există limitări care restrâng concluziile care pot fi trase.

- O evaluare a bazei de date privind siguranța produsului original, care a inclus 342 de raportări grave de evenimente cardiace sau investigații vasculare, a evidențiat frecvența ridicată a factorilor de risc cardiovascular asociați, antecedente cardiovasculare și tratamente concomitente asociate cu aritmie cardiacă la pacienții vizati. Din cele 57 de decese de cauză cardiovasculară raportate, 27 au avut alți factori de risc, în timp ce 13 au avut fie o relație puțin probabilă cu administrarea domperidonei, fie o etiologie alternativă. În general, evaluările privind siguranța indică faptul că aproximativ 40 % din aceste raportări se referă la pacienți cu vârsta peste 60 de ani.
- A fost raportat un număr semnificativ de cazuri în asociere cu administrarea tratamentelor concomitente sau a medicamentelor cosuspectate despre care se știe că prelungesc intervalul QT, ca inhibitori ai CYP3A4 sau ca diuretice care elimină potasiul. Aceasta este în concordanță cu datele provenite din studiile privind interacțiunile medicamentoase și din raportările spontane. Prin urmare, în informațiile referitoare la produs au fost introduse măsuri adecvate de reducere la minimum a riscurilor în scopul abordării acestei probleme.
- Studiile epidemiologice sugerează, în general, că expunerea la domperidonă a fost asociată cu o creștere a riscului de moarte subită din cauză cardiacă sau de aritmie ventriculară. Unele dintre aceste studii au susținut, de asemenea, un risc mai mare la pacienții cu vârsta peste 60 de ani sau la cei care au luat doze mari (peste 30 mg/zi).

Mai multe informații despre medicament

Medicamentele care conțin domperidonă au fost autorizate din anii '70 în majoritatea statelor membre ale UE prin intermediul procedurilor naționale și sunt disponibile pe scară largă ca medicamente obținute fără prescripție medicală sau ca medicamente eliberate numai pe bază de rețetă. Acestea sunt disponibile sub formă de comprimate, suspensie orală și supozitoare, sub diferite denumiri comerciale (cum ar fi Motilium). În unele state membre este disponibil un produs combinat cu cinarizină (un antihistaminic) pentru tratamentul răului de mișcare.

Domperidona acționează prin blocarea receptorilor pentru neurotransmițătorul dopamină care sunt prezenți în intestine și în zona creierului asociată cu vărsăturile. Aceasta ajută la prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor.

Mai multe informații despre procedură

Evaluarea medicamentelor care conțin domperidonă a fost inițiată la 1 martie 2013, la solicitarea autorității belgiene pentru medicamente, Agenția federală pentru medicamente și produse din domeniul sănătății (FAGG-AFMPS), în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE.

O primă evaluare a acestor date a fost efectuată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC). Recomandările PRAC au fost transmise Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman [CMD(h)], care a adoptat o poziție finală. Organism care reprezintă statele membre ale UE, CMD(h) este responsabil cu asigurarea standardelor de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin intermediul procedurilor naționale pe întreg teritoriul UE.

Întrucât poziția CMD(h) a fost adoptată cu majoritate de voturi, aceasta a fost transmisă Comisiei Europene, care a aprobat-o și a emis o decizie definitivă obligatorie din punct de vedere juridic, valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene, la 1 septembrie 2014.

Contactați-i pe atașajii noștri de presă

Monika Benstetter sau Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu