



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 Aprile 2014
EMA/236452/2014

Il CMDh conferma le raccomandazioni sulla restrizione d'uso dei medicinali a base di domperidone

La Commissione Europea assumerà una decisione definitiva

Il Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate per i medicinali ad uso umano (CMDh) ha approvato le raccomandazioni sulla restrizione d'uso dei medicinali a base di domperidone.

Il CMDh, un organismo regolatorio per i medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'UE, concorda che questi medicinali siano utilizzati soltanto per alleviare i sintomi di nausea e vomito, che le dosi e la durata del trattamento debbano essere limitati e adattati con attenzione, in base al peso del paziente qualora disponibili per l'uso nei bambini.

Le raccomandazioni sono state originariamente emanate dal Comitato per la valutazione del rischio per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali nella riunione del 3-6 marzo, dopo un'attenta valutazione delle evidenze disponibili sui benefici e sui rischi di tali farmaci.

I medicinali a base di domperidone sono stati autorizzati con procedure nazionali nei singoli Stati Membri dell'UE per il trattamento della nausea e del vomito dovuti a varie cause, ma anche per il trattamento di sintomi quali gonfiore, dolore e bruciore di stomaco.

La revisione del domperidone è stata richiesta dall'agenzia belga per i medicinali in seguito a preoccupazioni circa gli effetti avversi sul cuore. La formulazione iniettabile di domperidone è stata ritirata dal mercato nel 1985 a causa di tali effetti indesiderati.



I gravi effetti cardiaci, inclusi il prolungamento dell'intervallo QT (un'alterazione dell'attività elettrica del cuore) e le aritmie (battiti cardiaci instabili), sono già stati valutati in passato dall'EMA e le informazioni del prodotto sono state aggiornate con importanti avvertenze.

Tuttavia, i casi di problemi cardiaci in pazienti che utilizzano il farmaco continuano a essere segnalati, ed è stato quindi chiesto al PRAC di esaminare se i benefici superavano ancora i rischi di questi medicinali nelle indicazioni e forme farmaceutiche autorizzate, e se le loro autorizzazioni all'immissione in commercio debbano essere mantenute o modificate in tutta l'UE.

Il CMDh ha confermato a maggioranza la raccomandazione del PRAC in base alla quale i medicinali a base di domperidone debbano restare disponibili e possano continuare ad essere usati nell'UE per la gestione dei sintomi di nausea e vomito, ma ad una dose ridotta a 10 mg fino a tre volte al giorno per via orale in adulti e adolescenti di peso pari o maggiore di 35 kg.

Questi pazienti possono assumere il medicinale come supposte da 30 mg due volte al giorno.

I medicinali autorizzati in bambini e adolescenti di peso inferiore a 35 kg devono essere somministrati per bocca al dosaggio di 0,25 mg per kg di peso corporeo fino a tre volte al giorno. Strumenti di misura devono essere inclusi per le formulazioni liquide per permettere un dosaggio accurato in base al peso corporeo. Il medicinale non deve essere di norma usato per più di una settimana.

Domperidone non deve più essere autorizzato per trattare altre condizioni, come gonfiore o bruciore di stomaco. Non deve essere somministrato a pazienti con moderata o grave compromissione della funzionalità epatica, o in quelli che hanno anomalie esistenti di attività elettrica del cuore o del ritmo cardiaco, o che sono ad aumentato rischio di tali effetti.

Inoltre, esso non deve essere usato con altri farmaci che hanno effetti simili sul cuore o riducono l'eliminazione di domperidone nell'organismo (aumentando così il rischio di effetti collaterali). Le informazioni del prodotto devono essere modificate in modo appropriato.

I medicinali ad un dosaggio di 20 mg per via orale, e supposte di 10 o 60 mg non sono raccomandate per l'uso e devono essere ritirati, così come prodotti in combinazione con cinnarizina (un antistaminico), dove disponibili.

Anche se lo scopo della revisione non include l'uso al di fuori delle indicazioni autorizzate (uso off-label), i principi alla base di queste raccomandazioni devono essere considerati ogni volta che si utilizza domperidone.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata con voto a maggioranza, la stessa sarà ora inviata alla Commissione Europea, che assumerà, a livello dell'UE, una decisione giuridicamente vincolante.

Informazioni per i pazienti

- Domperidone è un medicinale che è stato usato per vari problemi di stomaco e digestivi. I problemi riguardano l'aumento del rischio di effetti avversi sul cuore, tra cui battiti cardiaci irregolari che possono comportare un pericolo in alcuni pazienti.

- Poiché la revisione ha dimostrato che i rischi di domperidone sono maggiori a dosi elevate o quando viene utilizzato per un periodo più lungo, il medicinale deve essere approvato solo per l'uso a basse dosi per trattare i sintomi di nausea e vomito (con sensazione di malessere). Il trattamento deve essere somministrato per un massimo di una settimana.
- La dose raccomandata negli adulti è di 10 mg per via orale fino a tre volte al giorno, o 30 mg nella forma farmaceutica di supposte due volte al giorno. Se i medicinali disponibili possono essere utilizzati nei bambini, i dosaggi devono essere calcolati in funzione del peso corporeo e assunti con l'ausilio di un dispositivo che consenta una misurazione accurata. Alcuni prodotti verranno ritirati dal mercato perché la loro concentrazione non corrisponde ai nuovi dosaggi.
- Non vi è alcuna prova concreta a sostegno dell'uso di domperidone per le altre condizioni, come gonfiore e bruciore di stomaco, e pertanto non sarà più autorizzato per il trattamento di tali sintomi.
- I pazienti con determinati problemi cardiaci esistenti o che stanno assumendo altri farmaci che potenziano gli effetti di domperidone o riducono l'eliminazione dall'organismo, non devono assumere domperidone.
- I pazienti, o chi se ne prende cura, che hanno qualsiasi dubbio dovrebbero parlare con un operatore sanitario. Coloro che stanno prendendo domperidone a lungo termine o in dosi più elevate, o per condizioni diverse da nausea e vomito, devono consultare il proprio medico al prossimo appuntamento in programma o parlare con il farmacista per discutere il trattamento.

Informazioni agli operatori sanitari

- Una revisione delle evidenze conferma un piccolo aumento del rischio di gravi reazioni avverse cardiache legate all'uso di domperidone, tra cui prolungamento dell'intervallo QTc, torsione di punta, grave aritmia ventricolare e morte cardiaca improvvisa. Un rischio maggiore è stato osservato nei pazienti di età superiore a 60 anni, negli adulti che assumono dosi orali giornaliere superiori a 30 mg, ed in quelli che prendono in concomitanza medicinali che prolungano l'intervallo QT, o inibitori del CYP3A4.
- Il rapporto beneficio-rischio di domperidone rimane positivo nel sollievo dei sintomi di nausea e vomito. Le prove di efficacia disponibili non sono sufficienti per sostenerne l'uso per altre indicazioni.
- Domperidone deve essere utilizzato alla dose minima efficace per la più breve durata possibile. La durata massima del trattamento non deve normalmente superare una settimana.
- La nuova dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti (≥ 35 kg dove autorizzato) è di 10 mg per via orale fino a tre volte al giorno (dose massima di 30 mg al giorno). Gli adulti possono assumere 30 mg due volte al giorno per via rettale come supposte.
- Se i prodotti disponibili a base di domperidone sono autorizzati per i bambini, la dose raccomandata è di 0,25 mg/kg di peso corporeo fino a tre volte al giorno per via orale. Al fine di misurare con precisione le dosi per i pazienti pediatrici, la sospensione orale deve essere somministrata con un'adeguata siringa graduata.

- I medicinali a base di domperidone sono controindicati nei pazienti con insufficienza epatica grave, condizioni in cui la conduzione cardiaca è, o potrebbe essere, compromessa o se vi è alla base una malattia cardiaca come l'insufficienza cardiaca congestizia, e quando co-somministrato con farmaci che prolungano il QT o inibitori potenti del CYP3A4.
- Le formulazioni non in linea con le nuove raccomandazioni di dosaggio saranno ritirate dal commercio, così come le associazioni di domperidone con cinnarizina. Le informazioni del prodotto per i medicinali contenenti domperidone saranno aggiornate, e sarà inviata una lettera agli operatori sanitari per spiegare le nuove raccomandazioni.

Queste raccomandazioni sono basate su un attento esame dei dati sulla sicurezza e sull'efficacia del domperidone da varie fonti. Queste comprendono dati non-clinici e clinici, sia pubblicati che non, tra cui uno studio approfondito sul prolungamento QT, una revisione cumulativa di segnalazioni di disturbi cardiaci e esami clinici per patologie vascolari da banche dati di sicurezza per i medicinali a base di domperidone, studi farmaco epidemiologici e studi di efficacia pubblicati e non.

- In generale non vi sono prove sufficienti a sostegno dell'uso di domperidone al dosaggio di 10 mg fino a tre volte al giorno per via orale nell'indicazione generale del trattamento di nausea e vomito negli adulti. Sono disponibili dati limitati per supportare l'uso pediatrico in questa indicazione, e anche se il meccanismo d'azione non si suppone essere diverso in età adulta e pediatrica, sono stati richiesti studi per fornire ulteriori dati a sostegno dell'efficacia nella popolazione pediatrica.
- I dati a sostegno di altre indicazioni sono estremamente limitati. In particolare, sono disponibili evidenze limitate a sostegno dell'efficacia a lungo termine di domperidone nella dispepsia e malattia da reflusso gastro-esofageo. I benefici di queste indicazioni non sono stati considerati superiori ai rischi.
- Anche se i risultati dello studio complessivo sul QT con domperidone indicano che esso non prolunga in modo significativo l'intervallo QTc quando somministrato a soggetti sani alle dosi di 10 mg e 20 mg quattro volte al giorno, ci sono delle limitazioni nello studio che condizionano le conclusioni raggiunte.
- Una revisione dei dati di sicurezza del prodotto di riferimento, che coinvolge 342 segnalazioni di gravi eventi cardiaci o indagini vascolari, ha evidenziato l'alta frequenza di fattori di rischio cardiovascolare associati, storia cardiovascolare e farmaci concomitanti associati alle aritmie cardiache nei pazienti interessati. Dei 57 decessi segnalati per patologie cardiovascolari, per 27 erano presenti altri fattori di rischio, mentre per 13 è riportata o una relazione non plausibile con la somministrazione di domperidone o un'eziologia alternativa. In generale, le revisioni di sicurezza indicano che circa il 40% di tali segnalazioni riguarda pazienti di oltre 60 anni di età.
- In un numero significativo di casi sono stati riportati farmaci concomitanti o co-sospetti noti per prolungare l'intervallo QT, inibitori di CYP3A4, o diuretici risparmiatori di potassio. Ciò è

in linea con i dati provenienti da studi di interazione farmaco-farmaco e dalle segnalazioni spontanee. Adeguate misure di minimizzazione del rischio sono state pertanto incluse nelle informazioni del prodotto per mitigare questo problema.

- Studi epidemiologici suggeriscono soprattutto che l'esposizione a domperidone è stata associata ad un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa o di aritmia ventricolare. Alcuni di questi studi hanno anche sostenuto un rischio maggiore nei pazienti di oltre 60 anni di età o che stavano assumendo dosi elevate (oltre 30 mg/die).

Ulteriori informazioni sul medicinale

I medicinali a base di domperidone sono autorizzati nella maggior parte degli Stati Membri dell'Unione Europea, tramite procedure nazionali, sin dagli anni '70, e sono ampiamente disponibili come medicinali da banco o medicinali soggetti a prescrizione medica. Sono disponibili nelle formulazioni in compresse, sospensioni orali e supposte, con nomi commerciali diversi (ad esempio Motilium), e in alcuni Stati Membri possono essere dispensati senza prescrizione medica. In alcuni Stati sono disponibili anche in associazione con cinnarizina (un antistaminico) per il trattamento delle cinetosi.

Il domperidone agisce bloccando i recettori per il neurotrasmettitore della dopamina a livello intestinale e nell'area del cervello legata al vomito. Ciò contribuisce a prevenire la nausea (con senso di malessere) e il vomito.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione del domperidone è stata avviata il 1^a Marzo 2013 su richiesta dell'agenzia belga per i medicinali (FAGG-AFMPS), ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

La revisione è stata condotta dal Comitato per Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC). Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate per i medicinali ad uso umano (CMDh), che ha adottato una posizione definitiva. Il CMDh è un organismo regolatorio che rappresenta gli Stati Membri dell'Unione Europea, ed è responsabile di assicurare standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati con procedure nazionale nell'UE.

La posizione del CMDh è stata adottata a maggioranza, la stessa sarà ora inviata alla Commissione Europea, che assumerà, a livello dell'UE, una decisione giuridicamente vincolante.