



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 settembre 2014
EMA/465179/2014

Limitazioni d'uso dei medicinali contenenti domperidone

Il 23 aprile 2014 il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh) ha approvato le raccomandazioni relative alla limitazione dell'uso dei medicinali contenenti domperidone. Il CMDh, un organismo di regolamentazione dei medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'UE, ha convenuto che questi medicinali dovessero essere usati solo per il sollievo dei sintomi della nausea e del vomito e che le dosi e la durata del trattamento dovessero essere limitate e attentamente adattate al peso del paziente nel caso in cui siano disponibili per l'uso pediatrico. Le raccomandazioni sono state inizialmente espresse dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, in occasione della riunione del 3-6 marzo, dopo un'attenta valutazione delle prove disponibili sui benefici e sui rischi di tali medicinali.

I medicinali contenenti domperidone sono stati autorizzati a livello nazionale nei singoli Stati membri dell'UE per il trattamento della nausea e del vomito di varia origine, ma anche per la gestione di sintomi quali gonfiore addominale, fastidio e pirosi.

Il riesame di domperidone è stato eseguito su richiesta dell'autorità belga per i medicinali, a causa dei timori in merito agli effetti del medicinale a livello cardiaco. La forma iniettabile di domperidone è stata ritirata nel 1985 a causa di tali effetti indesiderati. I gravi effetti di domperidone sul cuore, tra cui prolungamento dell'intervallo QT (un'alterazione dell'attività elettrica del cuore) e aritmie (battito cardiaco instabile), sono stati valutati in precedenza dall'EMA e le informazioni sul prodotto sono state aggiornate con le avvertenze pertinenti. Tuttavia, dato il persistere di segnalazioni di problemi cardiaci nei pazienti che utilizzavano il medicinale, è stato chiesto al PRAC di esaminare se i benefici fossero ancora superiori ai rischi per questi medicinali negli usi e nelle forme approvati e se le rispettive autorizzazioni all'immissione in commercio dovessero essere mantenute o modificate a livello di UE.

Il CMDh ha confermato a maggioranza la raccomandazione del PRAC, secondo cui i medicinali contenenti domperidone devono rimanere disponibili e possono continuare a essere usati nell'UE per la gestione dei sintomi della nausea e del vomito, ma la dose raccomandata dev'essere ridotta a 10 mg fino a tre volte al giorno, per via orale, per adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 35 kg. A questi pazienti il medicinale può essere somministrato anche come supposta da 30 mg, due volte al giorno. I medicinali autorizzati nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 35 kg devono essere somministrati per via orale, a una dose di 0,25 mg per kg di peso corporeo, fino a tre volte al giorno. Alle formulazioni liquide saranno acclusi dosatori, per consentire una somministrazione accurata della dose in base al peso corporeo. Di norma, il medicinale non dev'essere usato per più di una settimana.



Domperidone non sarà più autorizzato per il trattamento di altre condizioni cliniche, quali gonfiore addominale o pirosi. Non dev'essere somministrato a pazienti con moderata o grave compromissione della funzione epatica o nei pazienti con anomalie esistenti a livello dell'attività elettrica del cuore o del ritmo cardiaco o che presentano un maggiore rischio di sviluppare tali effetti. Inoltre, non dev'essere usato con altri medicinali che hanno effetti simili a livello cardiaco o che riducono la degradazione di domperidone nell'organismo (aumentando così il rischio di effetti indesiderati). Le informazioni sul prodotto sono state opportunamente modificate. I prodotti contenenti una dose di 20 mg per via orale e le supposte da 10 o 60 mg non sono più raccomandati per l'uso e devono essere ritirati, così come i medicinali in associazione a cinnarizina (un antistaminico), ove disponibili.

Sebbene l'ambito del riesame non riguardasse l'uso al di fuori delle indicazioni autorizzate (uso off-label), i principi alla base di queste raccomandazioni devono essere tenuti in considerazione ogniqualvolta si utilizza domperidone.

Poiché è stata adottata a maggioranza dei voti, la posizione del CMDh è stata trasmessa alla Commissione europea, che l'ha approvata e ha emesso una decisione definitiva giuridicamente vincolante, valida in tutta l'UE.

Informazioni per i pazienti

- Domperidone è un medicinale utilizzato per vari problemi gastrici e digestivi. Sono stati espressi timori riguardo alla possibilità che esso aumenti il rischio di effetti indesiderati sul cuore, inclusa una pericolosa irregolarità del battito cardiaco in alcuni pazienti.
- Dal momento che un riesame ha dimostrato come i rischi di domperidone siano maggiori a dosi elevate, o quando viene utilizzato per un periodo prolungato, il medicinale dev'essere approvato esclusivamente a basse dosi per il trattamento dei sintomi della nausea e del vomito. Il trattamento dev'essere somministrato in genere per un periodo massimo di una settimana.
- La dose raccomandata negli adulti è 10 mg per bocca, fino a tre volte al giorno, o 30 mg come supposta due volte al giorno. Qualora siano disponibili prodotti adatti ai bambini, le dosi devono essere calcolate in base al peso corporeo e somministrate con un dispositivo che consenta una misurazione accurata. Alcuni medicinali saranno ritirati dal commercio perché il loro dosaggio non è conforme alle nuove dosi.
- Non vi sono prove valide per raccomandare l'uso di domperidone in altre condizioni cliniche, come il gonfiore addominale e il bruciore di stomaco; pertanto, non è più autorizzato per il trattamento di questi disturbi.
- Non devono assumere domperidone i pazienti che presentano determinati problemi cardiaci o che sono in trattamento con determinati altri medicinali che ne potenziano gli effetti o ne riducono la degradazione nell'organismo.
- Per qualsiasi dubbio, i pazienti o il personale assistenziale devono rivolgersi a un operatore sanitario. Coloro che assumono domperidone a lungo termine o a dosi più elevate, o per condizioni cliniche diverse dalla nausea e dal vomito, devono consultare il medico in occasione del prossimo appuntamento programmato oppure discutere del proprio trattamento con il farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Un riesame delle prove conferma un lieve aumento del rischio di gravi reazioni avverse a livello cardiaco correlato all'uso di domperidone, quali prolungamento del QTc, torsioni di punta, aritmia ventricolare grave e morte cardiaca improvvisa. Un rischio più elevato è stato osservato nei

pazienti di età superiore ai 60 anni, negli adulti che assumono dosi orali superiori a 30 mg e in coloro che seguono una terapia concomitante con medicinali che prolungano l'intervallo QT o con inibitori del CYP3A4.

- Il rapporto rischi/benefici di domperidone resta positivo nel sollievo dei sintomi della nausea e del vomito. Le prove dell'efficacia a disposizione non erano sufficienti ad avvalorarne l'uso per altre indicazioni.
- Domperidone dev'essere utilizzato alla dose minima efficace per il più breve tempo possibile. La durata massima del trattamento non deve in genere superare una settimana.
- La nuova dose raccomandata negli adulti (e negli adolescenti di peso ≥ 35 kg, se autorizzato) è 10 mg per via orale, fino a tre volte al giorno (dose massima di 30 mg al giorno). Agli adulti possono essere somministrati anche 30 mg due volte al giorno, per via rettale, come supposta.
- Nel caso in cui idonei medicinali a base di domperidone siano disponibili per l'uso pediatrico, la dose raccomandata è 0,25 mg/kg di peso corporeo, fino a tre volte al giorno, per via orale. Al fine di misurare accuratamente le dosi per pazienti pediatriche, le sospensioni orali devono essere somministrate utilizzando una siringa per somministrazione orale graduata adattata.
- I medicinali a base di domperidone sono controindicati nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica, condizioni cliniche in cui la conduzione cardiaca è, o potrebbe essere, compromessa o laddove vi siano cardiopatie di base, come insufficienza cardiaca congestizia, e quando sono somministrati in concomitanza con medicinali che prolungano l'intervallo QT o con potenti inibitori del CYP3A4.
- Le formulazioni non coerenti con le nuove raccomandazioni posologiche saranno ritirate dal commercio, così come le associazioni di domperidone e cinnarizina. Le informazioni sul prodotto per i medicinali contenenti domperidone sono state aggiornate e a spiegazione delle nuove raccomandazioni è stata inviata una lettera agli operatori sanitari.

Dette raccomandazioni si basano su un'attenta considerazione dei dati sulla sicurezza e sull'efficacia di domperidone provenienti da varie fonti. Queste comprendono dati preclinici e clinici, sia pubblicati sia inediti, incluso un approfondito studio sul QT, un riesame cumulativo dei casi clinici di patologie cardiache e indagini vascolari derivate dalla banca dati di sicurezza per i medicinali a base di domperidone, studi farmacoepidemiologici e studi di efficacia pubblicati e inediti.

- Nel complesso, vi erano prove sufficienti ad avvalorare l'uso di domperidone per via orale, a una dose di 10 mg fino a tre volte al giorno, nell'indicazione generale del trattamento della nausea e del vomito negli adulti. Vi erano dati limitati a sostegno dell'uso pediatrico in questa indicazione e, sebbene non ci si attenda un diverso meccanismo d'azione tra adulti e bambini, sono stati richiesti studi per fornire ulteriori dati intesi a confermarne l'efficacia nella popolazione pediatrica.
- I dati a sostegno di altre indicazioni erano estremamente limitati. In particolare, vi erano scarse prove che avvalorassero l'efficacia a lungo termine di domperidone nella dispepsia e nel disturbo da reflusso gastroesofageo. Non si è ritenuto quindi che i benefici in queste indicazioni superassero i rischi.
- Anche se i risultati dello studio approfondito sul QT condotto con domperidone indicano che esso non prolunga significativamente l'intervallo QTc quando viene somministrato a soggetti sani a dosi di 10 mg e 20 mg quattro volte al giorno, detto studio presenta limitazioni che limitano le conclusioni derivabili.
- Un riesame della banca dati di sicurezza del prodotto originario, riguardante 342 segnalazioni di eventi cardiaci o indagini vascolari gravi, ha evidenziato l'elevata frequenza di fattori di rischio

cardiovascolare associati, anamnesi cardiovascolare e terapie farmacologiche concomitanti associate ad aritmie cardiache nei pazienti interessati. Dei 57 eventi cardiovascolari segnalati con esito fatale, 27 presentavano altri fattori di rischio, mentre 13 avevano una relazione non plausibile con la somministrazione di domperidone o un'eziologia alternativa. In generale, il riesame della sicurezza indica che il 40% circa di tali segnalazioni riguarda pazienti di età superiore ai 60 anni.

- Un numero significativo di casi è stato segnalato con medicinali concomitanti o co-sospetti noti per il fatto di prolungare l'intervallo QT, inibitori del CYP3A4 o diuretici depletori di potassio. Ciò è in linea con i dati derivati da studi d'interazione tra farmaci e da segnalazioni spontanee. Per affrontare il problema sono quindi state incluse nelle informazioni sul prodotto adeguate misure di minimizzazione del rischio.
- Gli studi epidemiologici suggeriscono per lo più un'associazione tra esposizione a domperidone e aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa o aritmia ventricolare. Alcuni di questi studi hanno confermato inoltre un maggiore rischio nei pazienti di età superiore ai 60 anni o che assumevano dosi elevate (oltre 30 mg/die).

Informazioni aggiuntive sul medicinale

I medicinali contenenti domperidone sono autorizzati dagli anni '70 nella maggior parte degli Stati membri dell'UE tramite procedure nazionali e sono comunemente disponibili come medicinali da banco o soggetti a prescrizione medica. Sono forniti in forma di compresse, sospensione orale e supposte con diverse denominazioni commerciali (come Motilium). Un medicinale di associazione con cinnarizina (un antistaminico) è disponibile in alcuni Stati membri per il trattamento della cinetosi.

Domperidone agisce bloccando i recettori della dopamina (un neurotrasmettitore) presenti nell'intestino e nell'area del cervello collegata al vomito. Tale azione contribuisce a prevenire la nausea e il vomito.

Informazioni aggiuntive sulla procedura

Il riesame di domperidone è stato avviato in data 1 marzo 2013 su richiesta dell'autorità belga per i medicinali, l'Agenzia federale per i medicinali e i prodotti sanitari (FAGG-AFMPS), ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

Un riesame di questi dati è stato condotto in prima istanza dal comitato di 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 - medicinali per uso umano (CMDh), che ha adottato una posizione definitiva. Il CMDh, un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, è responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati in tutta l'UE per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali.

Poiché è stata adottata a maggioranza dei voti, la posizione del CMDh è stata trasmessa alla Commissione europea, che l'ha approvata e ha emesso una decisione finale giuridicamente vincolante in tutta l'Unione europea in data 1 settembre 2014.

Per contattare i nostri addetti stampa

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu