

## COMUNICAT DE PRESĂ

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la confirmarea de către Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = CMDh) a recomandărilor privind restricționarea utilizării medicamentelor care conțin domperidonă

EMA, 25 aprilie 2014

### **Comunicat de presă EMA referitor la confirmarea de către CMDh a recomandărilor privind restricționarea utilizării medicamentelor care conțin domperidonă**

Comisia Europeană urmează să ia o decizie finală

Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = CMDh) a aprobat recomandările de restricționare a utilizării medicamentelor care conțin domperidonă. CMDh, organismul de reglementare care reprezintă autoritățile naționale de reglementare în domeniul medicamentelor din statele membre ale Uniunii Europene, a convenit asupra utilizării acestor medicamente numai pentru ameliorarea simptomelor de greață și vărsăturilor, asupra restricționării dozelor administrate și a duratei tratamentului, precum și a ajustării cu atenție a dozelor în funcție de greutate în cazul medicamentelor de acest tip autorizate pentru administrare la copii. Aceste recomandări au fost inițial emise de către Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) al EMA, la întrunirea acestuia din 3-6 martie 2014, ca urmare a unei reevaluări amănunțite a dovezilor referitoare la beneficiile și riscurile acestor medicamente.

Medicamentele care conțin domperidonă sunt autorizate prin procedură națională în diverse state membre ale UE, pentru utilizare în vederea ameliorării simptomelor de greață și vărsăturilor de cauze diverse, dar și pentru ameliorarea senzației de plenitudine epigastrică, a disconfortului abdominal și pirozis.

Medicamentele care conțin domperidonă au fost reevaluate la solicitarea autorității competente în domeniul medicamentului din Belgia, din cauza

temerilor exprimate cu privire la reacțiile adverse cardiace ale acestor medicamente. Formele farmaceutice injectabile care conțin domperidonă au fost retrase de pe piață în anul 1985, din cauza unor astfel de reacții adverse. Reacțiile adverse cardiace grave asociate cu utilizarea domperidonei, printre care prelungirea intervalului QT (o modificare a activității electrice a inimii) și aritmiile (tulburări de ritm cardiac) au fost evaluate anterior de către EMA, iar în informațiile despre medicament au fost introduse atenționări relevante. Cu toate acestea, au fost raportate în continuare cazuri de reacții adverse cardiace, prin urmare solicitându-se o reevaluare de către PRAC, pentru a se analiza dacă beneficiile continuă să depășească riscurile acestor medicamente în indicațiile și formele farmaceutice aprobate, în vederea stabilirii oportunității menținerii sau modificării prin variație în UE a autorizațiilor de punere pe piață.

CMDh a adoptat prin vot majoritar recomandările emise de PRAC pentru medicamentele care conțin domperidonă, conform cărora acestea ar trebui să rămână disponibile și să fie utilizate în continuare în UE pentru tratamentul simptomelor de greață și vărsăturilor, dar cu recomandarea de reducere a dozei administrate pe cale orală la 10 mg de maximum trei ori pe zi, în cazul adulților și adolescenților cu greutate corporală de 35 kg sau mai mult. La astfel de pacienți, aceste medicamente se pot administra și sub forma farmaceutică de supozitoare, în doză de 30 mg, de două ori pe zi. În cazul autorizării acestor medicamente pentru administrare la copii și adolescenți cu greutate corporală sub 35 kg, doza care poate fi administrată pe cale orală este de 0,25 mg pe kg/corp, de maximum trei ori pe zi. În vederea administrării unei doze corespunzătoare în funcție de greutatea corporală, se recomandă ca formele farmaceutice lichide să fie prevăzute cu dispozitive precise de măsurare. Durata tratamentului cu aceste medicamente nu ar trebui să depășească o săptămână.

Domperidona nu ar trebui să mai fie autorizată pentru administrare în tratamentul unor afecțiuni precum meteorism sau pirozis. Aceasta nu trebuie să fie administrată pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă, celor care prezintă modificări anormale ale activității electrice cardiace sau tulburări de ritm cardiac ori celor cu risc crescut de apariție a unor astfel de reacții adverse. În plus, se recomandă să nu se administreze concomitent cu alte medicamente cu efecte cardiace similare sau care scad eliminarea domperidonei (ceea ce determină creșterea riscului de apariție a acestor reacții adverse). Informațiile despre medicament se vor revizui în mod corespunzător. Nu se mai recomandă utilizarea formelor farmaceutice administrate pe cale orală, care conțin o doză de 20 mg de domperidonă, sau a supozitoarelor de 10 sau 60 mg, și acestea ar trebui să fie retrase de pe piață,

așa cum ar trebui să fie retrase și medicamentele care conțin domperidonă în combinație cu cinarizină (un antihistaminic), acolo unde sunt disponibile.

Cu toate că scopul reevaluării nu acoperă utilizarea în afara indicațiilor științifice aprobate (utilizare *off-label*) principiile pe care se bazează aceste recomandări ar trebui avute în vedere la utilizarea domperidonei.

Întrucât poziția CMDh asupra medicamentelor care conțin domperidonă a fost adoptată prin majoritate de voturi, aceasta va fi transmisă Comisiei Europene în vederea luării unei decizii finale obligatorii din punct de vedere juridic la nivelul întregii UE.

### **Informații pentru pacienți**

- Medicamentele care conțin domperidonă au fost utilizate în tratamentul diverselor afecțiuni gastrice și digestive. S-au exprimat temeri referitoare la potențialul acestor medicamente de creștere a riscului de apariție a reacțiilor adverse cardiace, inclusiv apariția aritmiilor cardiace la anumiți pacienți.
- Deoarece reevaluarea acestor medicamente a demonstrat că riscurile cele mai mari apar în cazul administrării de doze mari și pe perioade mai îndelungate de tratament, aceste medicamente ar trebui să fie aprobate pentru administrare numai în doze mici, pentru tratarea simptomelor de greață și a vărsăturilor. Durata tratamentului nu ar trebui să depășească o săptămână.
- În cazul adulților, doza administrată pe cale orală este de 10 mg, de trei ori pe zi, iar forma farmaceutică de supozitoare se administrează în doză de 30 mg, de două ori pe zi. În cazul în care sunt disponibile forme farmaceutice pentru administrare la copii, dozele ar trebui calculate în funcție de greutatea corporală și administrate cu dispozitive care să permită măsurarea exactă a dozei. Medicamentele care conțin domperidonă și a căror concentrație nu corespunde noilor doze recomandate vor fi retrase de pe piață.
- Nu există dovezi ferme care să susțină utilizarea domperidonei în tratamentul altor afecțiuni, precum meteorism și pirozis, iar aceste medicamente nu se vor mai autoriza pentru administrare în tratamentul acestor afecțiuni.

- Domperidona nu trebuie administrată la pacienți care prezintă anumite afecțiuni cardiace preexistente, sau care se află în tratament cu anumite medicamente care cresc efectele domperidonei sau care reduc eliminarea acesteia din organism.
- Dacă au întrebări sau nelămuriri, pacienților sau aparținătorilor acestora li se recomandă să se consulte cu medicul sau farmacistul. Acelor pacienți care urmează un tratament de lungă durată sau cu doze mari de domperidonă ori pentru tratamentul altor afecțiuni decât greață și vărsături, li se recomandă să discute cu medicul la următoarea vizită medicală programată sau cu farmacistul.

### **Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății**

- O reevaluare a datelor confirmă un risc ușor crescut de apariție a reacțiilor adverse cardiace grave asociate cu utilizarea domperidonei, printre care prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor, aritmie ventriculară gravă și decesul cardiac subit. Un risc mai mare s-a observat la pacienții cu vârsta peste 60 de ani, la adulți la care doza administrată era mai mare de 30 mg și la cei care utilizau concomitent medicamente care prelungesc intervalul QT sau inhibitori ai CYP3A4.
- Raportul beneficiu-risc rămâne pozitiv în cazul administrării domperidonei în ameliorarea simptomelor de greață și vărsăturilor. Datele disponibile referitoare la eficacitatea acesteia nu au fost suficiente pentru a susține utilizarea pentru alte indicații terapeutice.
- Domperidona trebuie utilizată pe cea mai scurtă durată posibilă și în cea mai mică doză eficace. În mod uzual, durata maximă a tratamentului nu trebuie să depășească o săptămână.
- Doza nou recomandată adulților (sau adolescenților cu greutatea corporală de 35 kg sau mai mult, dacă sunt autorizate) pentru administrare orală este de 10 mg, de maximum 3 ori pe zi (maximum 30 mg zilnic). Adulților li se poate administra și pe cale rectală, sub forma farmaceutică de supozitoare, în doză de 30 mg, de 2 ori pe zi.
- Acolo unde sunt disponibile forme farmaceutice adecvate pentru administrare la copii, doza recomandată pentru administrare pe cale orală este de 0,25 mg/kg corp, de maximum 3 ori pe zi. Suspensiile ar trebui administrate cu ajutorul unei seringi gradate, corespunzătoare

administrării pe cale orală, în vederea unei măsurări corecte a dozei la populația pediatrică.

- Medicamentele care conțin domperidonă sunt contraindicate pacienților cu insuficiență hepatică gravă, celor cu afecțiuni cardiace care prezintă sau ar putea să prezinte deficit de conducere cardiacă sau în cazul în care există boli subiacente cardiace, precum insuficiența cardiacă congestivă, și în cazul administrării concomitente de medicamente care prelungesc intervalul QT sau inhibitori puternici ai CYP3A4.
- Formele farmaceutice necorespunzătoare noilor recomandări de dozare vor fi retrase de pe piață, așa cum se vor retrage și medicamentele care conțin domperidonă în combinație cu cinarizină. Informațiile despre medicament pentru domperidonă vor fi revizuite, iar profesioniștilor din domeniul sănătății li se va transmite o comunicare directă prin care li se vor explica noile recomandări.

Aceste recomandări se bazează pe o evaluare atentă a datelor referitoare la siguranța și eficacitatea domperidonei, obținute din diverse surse. Acestea au cuprins date clinice și non-clinice, ambele publicate sau nepublicate, inclusiv un studiu amănunțit referitor la intervalul QT, o reevaluare cumulativă a cazurilor de rapoarte adverse cu tulburări cardiace, precum și investigații vasculare extrase din bazele de date de siguranță pentru medicamentele care conțin domperidonă, studii farmacoepidemiologice sau studii publicate sau nepublicate referitoare la eficacitate.

- În ansamblu, datele care susțin utilizarea pe cale orală a domperidonei în doză de 10 mg, de maximum 3 ori pe zi, în ameliorarea simptomelor de greață și vărsăturilor, au fost suficiente. Datele care susțin utilizarea domperidonei la populația pediatrică pentru aceste indicații au fost limitate, și, cu toate că nu se estimează ca mecanismul de acțiune al domperidonei să difere în cazul adulților față de copii, s-au solicitat date suplimentare care să susțină eficacitatea pentru populația pediatrică.
- Datele care susțin alte indicații sunt foarte limitate. În special, au fost foarte puține dovezi care să susțină eficacitatea domperidonei în cazul utilizării pe termen îndelungat în tratamentul dispepsiei și refluxului gastro-esofagian. S-a considerat că beneficiile în cazul acestor indicații terapeutice nu depășesc riscurile.

- Deși rezultatele obținute din studiul aprofundat referitor la intervalul QT pentru domperidonă în doza de 10 mg/20 mg, de 4 ori pe zi, indică faptul că intervalul QT nu este semnificativ prelungit în cazul administrării la adulți sănătoși, există limitări ale studiului care restricționează concluziile care se pot emite.
- O reevaluare a bazei de date referitoare la medicamentul inovativ, care include 342 de cazuri grave raportate cu privire la evenimente cardiace sau investigații vasculare, a scos în evidență frecvența mare a factorilor de risc cardiovascular asociați, antecedente cardiovasculare, medicația administrată concomitent asociată cu aritmii cardiace la pacienții în cauză. Din totalul de 57 de cazuri raportate cu deces de cauză cardiovasculară, 27 au prezentat și alți factori de risc, în timp ce 13 au prezentat fie o cauzalitate implauzibilă cu administrarea domperidonei, fie o etiologie alternativă. În general, reevaluarea siguranței indică faptul că 40% din aceste cazuri au fost raportate la pacienți cu vârsta peste 60 de ani.
- Au fost raportate un număr semnificativ de cazuri cu medicamente concomitente sau co-suspectate cu capacitate cunoscută de prelungire a intervalului QT, de inhibare ai CYP3A4 sau diuretice care elimină potasiul. Aceste date corespund datelor rezultate din studii de interacțiune medicament-medicament și din raportarea spontană. În vederea gestionării acestui aspect, în informațiile despre medicament s-au inclus măsuri adecvate de reducere la minimum a riscurilor.
- Cea mai mare parte a studiilor epidemiologice demonstrează că expunerea la domperidonă s-a asociat cu riscul de deces cardiac subit sau cu aritmia ventriculară. Unele studii au susținut și faptul că domperidona prezintă un risc mai mare la pacienți cu vârsta peste 60 de ani sau la cei aflați în tratament cu doze mari (peste 30 mg pe zi).

### **Informații suplimentare despre aceste medicamente**

Medicamentele care conțin domperidonă sunt autorizate prin procedură națională, începând din anul 1970, în majoritatea statelor membre ale UE și se eliberează fie fără prescripție medicală (over the counter = OTC), fie pe bază de prescripție medicală. Acestea sunt disponibile sub forme farmaceutice de comprimate, suspensii orale sau supozitoare și sub diverse denumiri comerciale (de exemplu, Motilium). În unele state membre ale UE, pentru tratamentul simptomelor de rău de mișcare este disponibil un medicament

care conține o combinație de substanțe, domperidonă și cinarizină (antihistaminic).

Domperidona acționează prin blocarea unor receptori de la nivelul intestinului și de la nivelul structurilor din creier asociate cu senzația de greață, și pe care acționează neurotransmițătorul numit dopamină, ceea ce ajută la prevenirea senzației de greață și vărsăturilor.

### **Informații suplimentare despre procedura de evaluare**

Reevaluarea medicamentelor care conțin domperidonă a fost declanșată la data 1 martie 2013, la solicitarea autorității competente în domeniul medicamentului din Belgia (Federal Agency for Medicines and Health Products = FAGG-AFMPS), în conformitate cu prevederile articolului 31 al Directivei 2001/83/CE.

Reevaluarea a fost efectuată inițial de către Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC). Recomandările PRAC au fost înaintate Grupului de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamente de uz uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = CMDh) care a adoptat o opinie finală. CMDh este un organism de reglementare în domeniul medicamentului, care reprezintă autoritățile naționale de reglementare din statele membre ale Uniunii Europene, responsabil de asigurarea standardelor armonizate de siguranță pe întreg teritoriul Uniunii Europene, pentru medicamentele autorizate prin procedură națională.

Întrucât poziția CMDh asupra medicamentelor care conțin domperidonă a fost adoptată prin majoritate de voturi, aceasta va fi transmisă Comisiei Europene în vederea luării unei decizii finale obligatorii din punct de vedere juridic la nivelul întregii UE.

### **Contactați ofițerii de presă:**

Monika Benstetter sau Martin Harvey Allchurch

Tel. +44(0)20 7418 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)