

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XVII

Maggio 2014

numero 5

APPUNTI DI TERAPIA

DOMPERIDONE PER LA NAUSEA E IL VOMITO: ANCORA UN RICHIAMO ALLA LIMITAZIONE D'USO PER EFFETTI COLLATERALI (E MANCATA DIMOSTRAZIONE DI EFFICACIA)

Vitalia Murgia¹, Federico Marchetti²

¹Pediatra di famiglia, Mogliano Veneto (Treviso)

²UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

Indirizzo per corrispondenza: vitalia.murgia@tin.it

Il *Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures* (CMDh) dell'EMA (*European Medicines Agency*) ha emesso una raccomandazione¹ per la limitazione dell'uso del domperidone. Questa nota limitativa è frutto di una revisione di quanto emerge dall'uso dei prodotti medicinali contenenti domperidone eseguita dal Comitato per la farmacovigilanza e la valutazione del rischio (*Pharmacovigilance Risk Assessment*, PRAC) dell'EMA². I risultati della revisione suggerivano di modificare l'utilizzo dei farmaci a base di domperidone in tutta l'Unione Europea, includendo anche i farmaci che hanno solo l'indicazione per il vomito e la nausea, restringendone la dose e adeguandola in maniera attenta al peso quando il farmaco è autorizzato all'uso anche nel bambino. Secondo il PRAC i fattori più importanti per ridurre il rischio sono la riduzione della dose e della durata del trattamento, in particolare in età pediatrica.

Farmaci contenenti domperidone sono autorizzati al commercio nei vari stati membri dell'Unione Europea (inclusi i bambini) per il trattamento della nausea e del vomito da varie cause ma anche per sensazione di gonfiore e pirosi (sintomatologia dispeptica).

La revisione è stata condotta su richiesta delle autorità sanitarie belghe, preoccupate per gli effetti negativi del farmaco a carico del cuore. La forma iniettabile del domperidone era stata già ritirata dal commercio molto tempo fa per i seri effetti collaterali sul cuore: allungamento del QT e aritmie.

Nel 2011 il *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP) dell'EMA aveva raccomandato che le informazioni sui prodotti contenenti domperidone fossero aggiornate per evidenziare il rischio di questi eventi avversi e per allertare su un uso prudente del farmaco nei soggetti con patologie cardiache certe. Nonostante questo continuavano le segnalazioni di eventi avversi in pazienti che assumevano il

farmaco e per questo motivo è stato chiesto al PRAC di valutare se i rischi del farmaco non fossero superiori ai benefici nell'uso approvato per questi farmaci e se la loro autorizzazione alla commercializzazione in Europa dovesse essere mantenuta o modificata.

Il PRAC ha confermato la possibilità di commercializzazione del domperidone per il trattamento di nausea e vomito in Europa con alcune limitazioni: la dose orale raccomandata deve essere ridotta a 10 mg sino a 3 volte al giorno per adulti e ragazzi che pesano più di 35 kg. Questi pazienti possono assumere il farmaco anche in forma di supposta due volte al giorno. Quando il farmaco deve essere dato a bambini al di sotto dei 35 kg deve essere somministrato per os alla dose 0,25 mg per kg per un massimo di 3 volte al giorno. Le confezioni pediatriche devono contenere dosatori graduati che permettano un dosaggio accurato per peso corporeo. Il farmaco non va usato per più di una settimana.

Il domperidone non può essere più usato per trattare condizioni quali la sensazione di gonfiore e la pirosi. Non può essere dato a pazienti con insufficienza epatica moderata o grave o in quelli che hanno preesistenti anomalie elettriche o aritmie cardiache o in coloro che sono a rischio di tali manifestazioni. Non deve essere utilizzato in aggiunta ad altri farmaci che possano avere simili effetti sul cuore o che riducano l'eliminazione del domperidone.

COMMENTO

Una analisi molto puntuale sui problemi legati all'uso del domperidone e sulla valutazione rischio-beneficio del suo uso per il trattamento del vomito in età pediatrica è stata fatta già nel 2007 dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici dell'AIFA³. In questo lavoro si segnalava la possibilità che in età pediatrica, in seguito all'uso del

domperidone, potessero manifestarsi eventi avversi di tipo neurologico anche gravi. Questo aveva portato nel settembre 2009 alla pubblicazione sul sito dell'AIFA di una raccomandazione del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici. Le reazioni avverse gravi al domperidone in età pediatrica segnalate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza tra gennaio 2001 e luglio 2007 erano state 11, di cui 6 in bambini di età inferiore o uguale a 2 anni. Tra le reazioni avverse si ritrovano disturbi extrapiramidali, crisi tonico-cloniche, ipertono, opistotono, sonnolenza, apatia. In 8 di questi bambini erano state utilizzate le supposte pediatriche, in un paziente di 13 anni le supposte per adulti (60 mg x 3 in un giorno), in 1 caso la formulazione orale, infine in un bambino di 2 anni sono stati utilizzati nello stesso giorno sia la sospensione orale (5 ml x 2) sia le supposte pediatriche⁴. Le reazioni avverse di tipo neurologico erano note e attese per il medicinale. Per il domperidone, in Italia, emergeva un quadro di uso inappropriato rispetto alla posologia consigliata, cosa che esponeva a rischio di sovradosaggio soprattutto, ma non solo, la fascia di bambini al di sotto dei tre anni di età. Infatti, la posologia riportata nel foglietto illustrativo per la formulazione in supposte fa riferimento al peso del bambino e suggerisce di non utilizzare il prodotto in bambini di età sotto i due anni e di usare una supposta da 30 mg 2 volte al giorno per un bambino con peso superiore a 15 kg. Se si tiene conto però del fatto che un po' più della metà dei bambini di 3 anni è ancora al di sotto dei 15 kg di peso, si capisce quanto sia ampio il rischio di incorrere in un sovradosaggio non solo sotto i due anni di età nell'uso *off label*, ma anche al di sopra di questa fascia di età.

Il profilo dei possibili effetti collaterali del domperidone in merito anche ad altre banche dati di sorveglianza internazionali è riportato nel *Box*.

Il Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici dell'AIFA³ nel suo lavoro ci ricordava, tra l'altro, che l'analisi degli studi clinici pubblicati sull'uso dei procinetici faceva emergere l'assenza di solide evidenze scientifiche a supporto dell'uso del domperidone nel trattamento del vomito in corso di gastroenterite acuta (condizione comune) e dei sintomi del sovrastimato reflusso gastroesofageo.

A distanza di 7 anni da quella revisione non è cambiato nulla in merito alla dimostrata efficacia del domperidone nel controllo di queste due condizioni cliniche, per cui il farmaco è ancora comunemente utilizzato nella pratica clinica italiana e di pochi altri Paesi.

L'ultima metanalisi sull'uso dei farmaci nel controllo del vomito da gastroenterite del bambino non riporta nessun RCT pubblicato che ha previsto l'uso del domperidone⁵. Al contrario, ci sono diversi studi che hanno dimostrato l'efficacia dell'ondansetron in corso di gastroenterite per diverse misure di esito primario, quali la riduzione del ricorso alla reidratazione ev o con sondino nasogastrico, la durata dell'osservazione breve in PS, il numero degli episodi di vomito⁵.

Box - POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DEL DOMPERIDONE

Cardiovascolari: *aritmie, arresto cardiaco e morte improvvisa, prolungamento dell'intervallo QTc*

Il domperidone rientra nella classe di farmaci riconosciuti capaci, dalle autorità regolatorie, di aumentare il rischio di "torsione di punta". La "torsione di punta" è una grave aritmia ventricolare che, se non trattata tempestivamente, determina morte. Questa aritmia rappresenta una delle complicanze associate al prolungamento dell'intervallo QTc.

Gli effetti avversi cardiovascolari sono stati inizialmente osservati dopo somministrazione ev del domperidone, pertanto le formulazioni iniettabili sono state ritirate dal commercio nel 1986. Successivamente sono state riportate segnalazioni di tossicità cardiaca anche dopo assunzione orale del farmaco. Segnalazioni di cardiotossicità sono state riportate anche in pazienti pediatrici: prolungamento dell'intervallo QTc di 0,463 s in un bambino di 4 mesi trattato con domperidone per 4 settimane alla dose di 0,6 mg/kg t.i.d. (1,8 mg/kg/die). Nel periodo gennaio 1985-agosto 2006, il Ministero della Sanità canadese ha ricevuto 9 segnalazioni di disturbo del ritmo cardiaco (prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, aritmia, fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare, bradicardia e palpitazioni) in pazienti di età compresa fra 2 mesi e 74 anni; in quasi tutte le segnalazioni il domperidone era stato somministrato per disordini della motilità gastrointestinale e per la gastroparesi diabetica.

In uno studio caso-controllo per valutare il rischio relativo di morte cardiaca da farmaci che prolungano l'intervallo QT, al domperidone è stato assegnato un valore RR di 3,8 (IC 95%: 1,5-9,7). Secondo alcuni Autori la causa della tossicità cardiaca del farmaco dipenderebbe da disturbi elettrolitici del paziente piuttosto che da un effetto specifico del domperidone; secondo altri Autori gli effetti tossici cardiaci sarebbero riconducibili a un eccessivo rilascio di noradrenalina secondario all'attività antidopaminergica D2 del domperidone stesso.

Sistema Nervoso Centrale: *(rari) effetti extrapiramidali, confusione mentale, convulsioni*

Gli effetti extrapiramidali sono eventi molto rari negli adulti in quanto il farmaco non attraversa la barriera ematoencefalica; nei bambini più piccoli l'incidenza potrebbe essere lievemente maggiore per l'immaturità della circolazione emato-encefalica. Al Centro Nazionale per la Valutazione e Registrazione delle Reazioni Avverse olandese (Lareb) sono state riportate 3 segnalazioni di convulsioni in pazienti pediatrici, di cui una segnalazione riguardante un bambino di 13 mesi trattato con domperidone rettale 10 mg t.i.d. e una segnalazione riguardante una bambina di 21 mesi trattata con domperidone rettale 30 mg b.i.d. Le reazioni avverse di tipo neurologico, dopo somministrazione di domperidone per via rettale in pazienti pediatrici, sono note: nella banca dati OMS erano presenti, a luglio 2008, 36 casi di convulsioni da domperidone, di cui 16 segnalazioni in bambini con età inferiore a 36 mesi.

Dermatologici: *eruzioni cutanee*

Endocrini: *galattorrea, ginecomastia, diminuzione della libido, impotenza, amenorrea, iperprolattinemia*

Gastrointestinali: *crampi intestinali*

Muscoloscheletrici: *distonie muscolari*

La valutazione dei pochi studi, con evidenti limiti metodologici, che hanno studiato l'uso del domperidone nel reflusso gastroesofageo non ne dimostrano l'efficacia⁶ ("There is insufficient evidence for the efficacy of domperidone in uncomplicated infantile gastro-oesophageal reflux without complications").

Si potrebbe concludere pertanto che la raccomandazione dell'EMA è opportuna, sia tenendo in considerazione il non dimostrato beneficio terapeutico derivante dall'assun-

dall'assunzione del domperidone nei comuni problemi pediatrici sopra citati, sia i dati di sorveglianza post-marketing che hanno confermato i potenziali rischi di insorgenza di serie reazioni avverse a carico del sistema neurologico nei bambini. Ma resta da chiedersi se davvero il compito di una Agenzia regolatoria possa essere quello di lanciare un alert sugli effetti collaterali di un farmaco chiedendo la modifica dei foglietti illustrativi, senza considerare che manca completamente la dimostrazione di efficacia del trattamento.

In altre parole si mantiene un uso autorizzato (*label*), sottolineando i possibili rischi di un farmaco che non ha un profilo dimostrato di superiorità rispetto al placebo. Senza neanche menzionare e riflettere (da un punto di vista normativo) sul fatto che il domperidone per gli usi discussi non è approvato dall'altra Agenzia regolatoria di oltreoceano, la FDA. Il caso "cisapride", evidentemente, non ha insegnato molto.

BIBLIOGRAFIA

- [1] European Medicines Agency (EMA). Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human (CMDh). CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines. EMA 25-04-2014.
- [2] European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommends restricting use of domperidone. EMA/129231/2014.
- [3] Marchetti F, Santuccio C; Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici AIFA. Il trattamento farmacologico del vomito in età pediatrica. Bilancio tra rischi e benefici. AIFA, Bollettino di Informazione sui Farmaci 2007;5:1-14.
- [4] AIFA. Segnalazioni di reazioni avverse a PERIDON supposte nei bambini. Avviso 11/09/2007.
- [5] Carter B, Fedorowicz Z. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: an updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework. BMJ Open 2012;2(4).
- [6] Scott B. Question 2. How effective is domperidone at reducing symptoms of gastro-oesophageal reflux in infants? Arch Dis Child 2012;97(8):752-5.