



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 de dezembro de 2013  
EMA/13239/2014 Corr. 1

## Agência Europeia de Medicamentos recomenda alterações à utilização da metoclopramida

As alterações destinam-se principalmente a reduzir o risco de efeitos secundários neurológicos

Em 24 de outubro, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos confirmou as alterações previamente recomendadas à utilização de medicamentos contendo metoclopramida na União Europeia (UE), incluindo a restrição da dose e da duração do uso desses medicamentos para minimizar os riscos conhecidos de efeitos secundários neurológicos (cérebro e nervos) potencialmente graves. Esta confirmação seguiu-se a um reexame, a pedido de um titular da Autorização de Introdução no Mercado, do parecer originalmente emitido pelo Comité em 26 de julho de 2013.

Os medicamentos contendo metoclopramida foram autorizados separadamente em cada Estado-Membro da UE, com diferentes indicações autorizadas, tais como náuseas e vômitos de diversas origens (por exemplo, após tratamentos de quimioterapia ou radioterapia para o cancro, após cirurgia ou associados a enxaqueca), distúrbios de motilidade gastrointestinal (patologias nas quais a passagem normal dos alimentos pelo intestino é retardada).

A revisão inicial da metoclopramida foi realizada a pedido da agência reguladora de medicamentos francesa (ANSM), na sequência de preocupações persistentes sobre a sua segurança no que se refere a efeitos secundários, bem como sobre a sua eficácia. A ANSM solicitou ao CHMP que revisse os benefícios e riscos destes medicamentos em todas as faixas etárias e que recomendasse indicações coerentes em toda a UE. A revisão confirmou os riscos conhecidos de efeitos neurológicos, como distúrbios extrapiramidais de curta duração, um grupo de distúrbios de movimentos involuntários que podem incluir espasmos musculares (muitas vezes envolvendo a cabeça e o pescoço) e discinesia tardia (movimentos incontroláveis como esgares e espasmos). O risco de efeitos neurológicos agudos (de curta duração) é mais elevado em crianças, embora a discinesia tardia seja notificada com mais frequência nos idosos. Este risco aumenta com a utilização de doses mais altas ou com tratamentos de longa duração. As evidências indicavam que estes riscos eram superiores aos benefícios da metoclopramida em patologias que requerem um tratamento de longa duração. Foram também notificados casos muito raros de efeitos secundários cardíacos e circulatórios, especialmente após a injeção.



Durante o reexame, o Comité confirmou a sua recomendação de que a metoclopramida só deve ser autorizada para um uso de curta duração (até 5 dias), que não deve ser utilizada em crianças com menos de 1 ano de idade e que, em crianças com mais de 1 ano de idade, só deve ser utilizada como tratamento de segunda linha (depois de outros tratamentos terem sido considerados ou experimentados) para a prevenção de náuseas e vômitos tardios após a quimioterapia e para o tratamento de náuseas e vômitos do pós-operatório. Nos adultos, o Comité recomendou a utilização para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos, como os associados a quimioterapia, radioterapia, cirurgia e no tratamento da enxaqueca. Além disso, as doses máximas recomendadas em adultos e crianças devem ser restringidas, e as formulações de dosagem mais alta, incluindo líquidos orais em dosagens superiores a 1 mg/ml, retiradas do mercado. Essas formulações líquidas orais foram associadas a casos de sobredosagem em crianças.

A pedido de um fabricante de soluções orais de dosagem mais alta, o Comité reconsiderou as evidências que fundamentaram o seu parecer de que as soluções orais superiores a 1 mg/ml deveriam deixar de estar disponíveis, bem como os argumentos e propostas para minimizar os riscos que foram fornecidos pela empresa, especificamente uma restrição do uso da solução de dosagem mais alta nas crianças. No entanto, o CHMP concluiu que, embora as formas de dosagem líquida tivessem algumas vantagens, como o ajuste mais fácil das doses nos doentes com insuficiência hepática ou renal, a solução de 1 mg/ml podia ser utilizada em situações em que uma forma de dosagem de líquido era apropriada, e o Comité não ficou convencido de que as restrições propostas fossem suficientes para reduzir o risco de erro e sobredosagem em crianças. Embora tenha sido sugerido que as doses para adultos seriam difíceis de administrar com precisão como uma solução de 1 mg/ml, devido ao grande número de gotas necessárias, não deve haver qualquer problema se a recomendação do Comité for seguida, ou seja, que as formas de dose líquida sejam administradas por um dispositivo de medição como uma seringa oral graduada.

São apresentadas de seguida recomendações detalhadas para os doentes e profissionais de saúde.

Em 20 de dezembro de 2013, a recomendação do CHMP foi enviada para a Comissão Europeia, a qual a adotou com uma decisão juridicamente vinculativa, válida em toda a União Europeia (UE).

### **Informações destinadas aos doentes**

- A metoclopramida é utilizada para prevenir ou tratar náuseas e vômitos (sensação de enjoo), incluindo náuseas e vômitos que podem resultar de medicamentos anticancerígenos ou tratamento radioterapêutico, cirurgia ou uma crise de enxaqueca. É administrada por injeção, por via oral, ou como supositórios.
- A metoclopramida é conhecida por, por vezes, causar efeitos secundários de curta duração no sistema nervoso que resultam em movimentos involuntários, como espasmos e tiques nervosos, sendo que estes são mais frequentes em crianças e jovens, e em doses altas. Podem ocorrer outros efeitos secundários do sistema nervoso quando a metoclopramida é utilizada por períodos prolongados, e podem também ocorrer mais frequentemente nos idosos.
- Por conseguinte, o uso recomendado em crianças é agora limitado à prevenção de náuseas e vômitos que ocorrem nos dias após o tratamento com medicamentos anticancerígenos, ou para o tratamento de náuseas e vômitos após uma cirurgia, e apenas quando outros tratamentos não funcionam ou não podem ser utilizados.
- A metoclopramida deve deixar de ser utilizada em crianças com idade inferior a 1 ano.
- Tanto em adultos como em crianças, a metoclopramida só deve ser utilizada por um período máximo de 5 dias.

- A dose máxima recomendada do medicamento foi reduzida nos adultos para um total de 30 mg por dia e, na medida em que deixarão de ser necessários, alguns medicamentos de dose alta serão retirados do mercado.
- Noutras patologias de duração mais prolongada, os benefícios deste medicamento não são superiores aos riscos de efeitos secundários. Por conseguinte, este medicamento deve deixar de ser utilizado no tratamento de patologias como indigestão, azia e refluxo gástrico, ou distúrbios crónicos (de longa duração) causados pelo esvaziamento lento do estômago.
- Se estiver a tomar metoclopramida (sobretudo para patologias de longa duração), o seu tratamento será revisto pelo seu médico na próxima consulta marcada e, em alguns casos, é possível que lhe seja recomendado um tratamento diferente. Os doentes que tenham dúvidas devem abordá-las junto do seu médico ou farmacêutico.

### **Informações destinadas aos profissionais de saúde**

- Para minimizar os riscos de reações adversas neurológicas e outras, a metoclopramida é agora apenas autorizada para um uso de curta duração (até 5 dias). Deve deixar de ser utilizada em patologias crónicas, como gastroparesia, dispepsia e doença do refluxo gastroesofágico, ou como adjuvante em procedimentos cirúrgicos e radiológicos.
- Nos adultos, a metoclopramida continua a ser indicada para a prevenção de náuseas e vômitos do pós-operatório (NVPO), náuseas e vômitos induzidos pela radioterapia e náuseas e vômitos tardios (mas não agudos) induzidos pela quimioterapia, bem como para o tratamento sintomático de náuseas e vômitos, incluindo em situações associadas a enxaqueca aguda (onde também pode ser utilizada para aumentar a absorção dos analgésicos orais).
- Nas crianças, a metoclopramida está apenas autorizada como uma opção de segunda linha para a prevenção de náuseas e vômitos tardios induzidos pela quimioterapia e tratamento de NVPO estabelecidos. Em crianças com idade inferior a 1 ano, o uso de metoclopramida é contraindicado.
- Para adultos e crianças, a dose máxima em 24 horas é de 0,5 mg por kg de peso corporal; nos adultos, a dose habitual das formulações convencionais (todas as vias) é de 10 mg até 3 vezes por dia. Nas crianças, a dose recomendada é entre 0,1 e 0,15 mg por kg de peso corporal, repetida até 3 vezes por dia. Será incluída na informação do medicamento uma tabela de dosagem para utilização em crianças.
- As formulações líquidas orais têm sido especificamente associadas a casos de sobredosagem em crianças. Os líquidos orais com dosagens superiores a 1 mg/ml serão retirados do mercado, e as doses orais das restantes formulações devem ser administradas utilizando uma seringa oral graduada adequadamente concebida para garantir a precisão da dose.
- As formulações intravenosas com concentrações acima de 5 mg/ml e os supositórios contendo 20 mg serão igualmente retirados.
- As doses intravenosas devem ser administradas por bólus lento, durante pelo menos 3 minutos, para reduzir o risco de efeitos adversos.
- É necessário um especial cuidado na administração a populações com probabilidade de risco acrescido, incluindo idosos, doentes com alterações da condução cardíaca, desequilíbrios eletrolíticos não corrigidos ou bradicardia, ou em doentes a utilizar outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT, uma vez que foram notificados casos muito raros de reações cardiovasculares graves associados à metoclopramida, especialmente quando administrada por via intravenosa.

- O tratamento dos doentes que estão atualmente a tomar metoclopramida de forma regular deve ser revisto numa consulta médica de rotina (não urgente).

As recomendações da Agência baseiam-se numa revisão do perfil benefício-risco dos medicamentos contendo metoclopramida em todas as indicações e populações. Esta revisão incluiu dados de estudos publicados e meta-análises da eficácia da metoclopramida, bem como a análise dos casos de suspeitas de reações adversas notificados.

- Os dados sobre a utilização da metoclopramida nas náuseas e vômitos agudos induzidos pela quimioterapia (NVIQ) eram limitados e sugeriam que a metoclopramida era inferior aos antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, sendo necessárias doses altas, associadas a um risco substancialmente aumentado de efeitos adversos. Existiam evidências mais consistentes de comparabilidade com os antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, quando utilizada para NVIQ tardios. Existiam também algumas evidências sugestivas de alguma importância nas náuseas e vômitos induzidos pela radioterapia, embora mais uma vez parecesse ser menos eficaz do que os antagonistas 5-HT<sub>3</sub>. As evidências para a metoclopramida intravenosa nas náuseas e vômitos do pós-operatório sugerem que esta é tão eficaz quanto outros tratamentos autorizados.
- As evidências indicavam também eficácia em náuseas e vômitos associados a enxaqueca aguda, mas pareciam indicar que doses superiores a 10 mg não resultam numa eficácia acrescida. Os efeitos da metoclopramida na motilidade do intestino podem ser benéficos quando administrados por via oral com analgésicos nesta situação aguda.
- Não existiam evidências de benefício consistente na gastroparesia, doença do refluxo gastroesofágico e dispepsia, todas elas patologias crónicas que necessitam de tratamento prolongado, o que coloca os doentes em risco de efeitos secundários neurológicos crónicos. Faltavam também evidências para apoiar um papel como adjuvante em procedimentos cirúrgicos e radiológicos.
- Os distúrbios extrapiramidais constituíam praticamente metade de todos os efeitos adversos notificados espontaneamente numa base de dados do fabricante (1749 casos de um total de 4005, até dezembro de 2011). A taxa de notificação para esses distúrbios foi calculada como sendo 6 vezes mais elevada nas crianças do que nos adultos, embora não tenha sido possível contabilizar com precisão os padrões de uso nas diferentes faixas etárias. Os distúrbios extrapiramidais apresentavam uma maior probabilidade de ocorrência depois de várias doses, embora geralmente no início do tratamento, sendo menos prováveis com taxas de perfusão mais lentas, quando a metoclopramida era administrado por via intravenosa. Os pacientes idosos pareciam estar em maior risco de discinesia tardia potencialmente irreversível após um tratamento de duração mais longa. Existia também um número significativo de casos notificados de sobredosagem em crianças, sobretudo com as formulações líquidas orais.
- As notificações de reações cardiovasculares associadas à metoclopramida pareciam ser muito raras e principalmente associadas a formulações intravenosas administradas a doentes com riscos subjacentes para doença cardíaca, incluindo hipotensão, choque, síncope, bradicardia ou bloqueio auriculoventricular e paragem cardíaca.

Dado o risco conhecido de efeitos neurológicos adversos e outros, principalmente em crianças e jovens, o Comité concluiu que as indicações para a metoclopramida devem ser restritas às que envolvem o uso de curta duração, com uma dose máxima de 0,5 mg por kg de peso corporal por dia, e sempre que existirem evidências suficientes de eficácia. A informação do medicamento foi alterada de forma adequada, tendo sido enviada aos médicos prescritores uma nova comunicação a nível nacional.

---

## **Informações adicionais acerca do medicamento**

A metoclopramida é um medicamento que funciona como um antiemético (medicamento utilizado para aliviar as náuseas e os vômitos), ao atuar na parte do cérebro que desencadeia a sensação de enjoo. Também estimula o movimento do estômago e da parte superior do intestino, acelerando a passagem pelo intestino. Está autorizada numa diversidade de indicações, que diferem entre os Estados-Membros da UE, e está disponível em diferentes formulações, incluindo como forma injetável (a ser administrada numa veia ou músculo), como comprimidos e líquidos orais a serem tomados por via oral e como supositórios. Os medicamentos contendo metoclopramida foram autorizados por meio de procedimentos nacionais em todos os Estados-Membros da UE e estão disponíveis há muitos anos com diferentes nomes comerciais.

## **Informações adicionais acerca do procedimento**

A revisão dos medicamentos contendo metoclopramida oral foi iniciada em dezembro de 2011, na sequência de um pedido da França, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE. Seguiu-se uma revisão pelos Estados-Membros da UE dos medicamentos contendo metoclopramida em crianças, nos termos do artigo 45.º do Regulamento n.º 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico, que em 2010 identificou o risco de efeitos secundários neurológicos e recomendou uma série de medidas de minimização dos riscos. Em 2011, uma revisão realizada em crianças a nível nacional pela agência reguladora de medicamentos francesa destacou que, apesar das diversas medidas de minimização dos riscos implementadas ao longo dos anos, os efeitos secundários continuavam a ser notificados. Por conseguinte, a agência de medicamentos francesa solicitou ao CHMP que realizasse uma avaliação do perfil benefício-risco em todas as populações, especialmente nas crianças e nos idosos. Após essa avaliação e a emissão do parecer original do CHMP, uma das empresas produtoras de medicamentos contendo metoclopramida exerceu o seu direito legal de solicitar um reexame do parecer, o qual foi devidamente realizado.

Na sequência do reexame, a recomendação final do CHMP foi enviada para a Comissão Europeia, a qual a adotou, em 20 de dezembro de 2013, com uma decisão juridicamente vinculativa, válida em toda a UE.

## **Contactar os nossos adidos de imprensa**

---

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

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