

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CHLORHYDRATE DE MÉTOCLOPRAMIDE INJECTION

Norme Sandoz

5 mg/mL

Modificateur de la motilité du tractus gastro-intestinal supérieur – Antiémétique

Sandoz Canada Inc.
145 rue Jules-Léger
Boucherville (Québec), Canada
J4B 7K8

Date de révision : 18 novembre 2014

N° de contrôle de la présentation : 177485

Pr Chlorhydrate de métoclopramide injection
Norme Sandoz
5 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Modificateur de la motilité du tractus gastro-intestinal supérieur – Antiémétique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le métoclopramide est un dérivé du benzamide dont la structure s'apparente à celle de la procaïnamide et de la sulpiride. Il possède une activité antagoniste de la dopamine ainsi qu'une affinité sélective pour les récepteurs D2 (non liés à l'adénylate cyclase). On pense que les effets du métoclopramide sur le comportement et les fonctions motrices et neuroendocriniennes sont attribuables à son activité antidopaminergique.

Le métoclopramide possède des propriétés antiémétiques que l'on croit être attribuables à son action sur la zone de déclenchement des chimiorécepteurs. Un mécanisme d'action périphérique pourrait également être impliqué.

Le métoclopramide augmente la pression au repos dans le sphincter inférieur de l'œsophage et la grosse tubérosité gastrique, et entraîne une augmentation de l'amplitude des mouvements péristaltiques de l'œsophage, de l'antra pylorique et de l'intestin grêle. En conséquence, l'évacuation œsophagienne et la vidange gastrique sont accélérées, et le temps de transit à travers l'intestin grêle est raccourci. Ces effets sont bloqués par l'atropine et les opioïdes, mais non par une vagotomie.

Le métoclopramide élève le taux de prolactine sérique et provoque des augmentations transitoires des taux d'aldostérone dans la circulation. On pense que ces effets sont causés par le blocage des récepteurs de dopamine au niveau des cellules de l'hypophyse et de la corticosurrénale.

À la suite d'une administration par voie intraveineuse, les concentrations plasmatiques maximales surviennent dans les quelques minutes qui suivent. La demi-vie terminale est d'environ trois heures, mais elle est plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale et peut atteindre 14 heures ou plus. Environ 20 % du médicament est éliminé dans l'urine sous forme inchangée, et de 30 à 40 % est éliminé sous forme de sulfoconjugué. Le métoclopramide se lie de 15 à 20 % aux protéines plasmatiques.

Chez certains patients, le métoclopramide peut causer de la somnolence, la sédation, la galactorrhée, des troubles menstruels et des réactions extrapyramidales. Les symptômes extrapyramidaux sont plus fréquents à des doses supérieures aux doses recommandées, mais peuvent se produire avec des doses thérapeutiques, en particulier chez les enfants et chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Des cas de dyskinésie tardive ont été signalés

après l'arrêt d'un traitement à long terme par le métoclopramide.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Chlorhydrate de métoclopramide injection est utile comme adjuvant dans la prise en charge de la vidange gastrique retardée associée à une gastrite subaiguë et chronique et aux séquelles d'interventions chirurgicales telles que la vagotomie et la pyloroplastie.

Chlorhydrate de métoclopramide injection est indiqué dans la prophylaxie des vomissements induits par les traitements chimiothérapeutiques anticancéreux qui incluent le cisplatine en tant que composant.

Chlorhydrate de métoclopramide injection s'est révélé utile comme adjuvant pour faciliter l'intubation de l'intestin grêle.

Chlorhydrate de métoclopramide injection est indiqué pour la prophylaxie des vomissements postopératoires.

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de métoclopramide injection est contre-indiqué lorsque la stimulation de la motilité gastro-intestinale peut être dangereuse, c'est-à-dire en présence d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale ou d'obstruction mécanique. Le chlorhydrate de métoclopramide injection ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une sensibilité ou intolérance connue au médicament. Le métoclopramide ne doit pas être utilisé chez les épileptiques ou les patients recevant d'autres médicaments qui sont susceptibles de provoquer des réactions extrapyramidales, car la fréquence et la gravité des crises épileptiques ou des réactions extrapyramidales peuvent augmenter.

Le métoclopramide est contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an.

MISES EN GARDE

Des cas de dyskinésie tardive ont été signalés lors de traitements à long terme (plus de 12 semaines) et après l'arrêt d'un traitement à long terme par le métoclopramide.

Le risque de développer une dyskinésie tardive augmente avec la durée du traitement et la dose totale cumulée. Les personnes âgées, surtout les femmes âgées, courent un risque accru de développer cette affection.

Dyskinésie tardive

La dyskinésie tardive peut se développer chez les patients traités par le métoclopramide. Bien

que la prévalence du syndrome semble être la plus élevée chez les personnes âgées, surtout les femmes âgées, il est impossible de prédire quels patients sont susceptibles de développer le syndrome.

On croit que le risque de développer le syndrome ainsi que la probabilité qu'il devienne irréversible augmentent avec la durée du traitement et la dose totale cumulée.

Le syndrome peut apparaître, bien que moins fréquemment, après des périodes relativement brèves de traitement à faibles doses; dans ces cas, les symptômes semblent plus susceptibles d'être réversibles. Un traitement par le métoclopramide prolongé (plus de 12 semaines) doit être évité, sauf si l'on estime que les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur les risques pour le patient atteint de dyskinésie tardive.

Il n'existe aucun traitement connu pour des cas établis de dyskinésie tardive, bien que le syndrome puisse rétrocéder, en partie ou entièrement, dans les semaines ou mois qui suivent l'arrêt du traitement par le métoclopramide.

Cependant, le métoclopramide lui-même peut empêcher (ou partiellement empêcher) la manifestation des signes de dyskinésie tardive, et ainsi masquer l'existence du processus morbide sous-jacent. On ignore l'effet de cette suppression des symptômes sur l'évolution à long terme du syndrome.

Autres symptômes extrapyramidaux (SEP)

Réactions dystoniques aiguës

Des réactions dystoniques aiguës surviennent chez environ 1 patient sur 500 traités avec les doses habituelles pour adultes de 30 à 40 mg/jour de métoclopramide. Celles-ci s'observent généralement au cours des premières 24 à 48 heures du traitement par le métoclopramide, se produisent plus fréquemment chez les patients pédiatriques et les patients adultes âgés de moins de 30 ans, et sont encore plus fréquentes aux doses plus élevées utilisées dans la prophylaxie des vomissements dus à la chimiothérapie anticancéreuse. Ces symptômes peuvent inclure des mouvements involontaires des membres et des grimaces faciales, des torticolis, des crises oculogyres, la saillie rythmique de la langue, l'élocution de type bulbaire, le trismus ou des réactions dystoniques ressemblant au tétanos. Rarement, les réactions dystoniques peuvent se manifester en tant que stridor et dyspnée, possiblement en raison de laryngospasme. Si ces symptômes se produisent, un traitement doit être instauré immédiatement par des professionnels de la santé pour traiter cette affection.

Symptômes de type parkinsonien

Les symptômes de type parkinsonien, y compris la bradykinésie, les tremblements, le signe de la roue dentée et le faciès figé, se manifestent plus fréquemment dans les six premiers mois suivant le début du traitement par le métoclopramide, mais parfois après des périodes plus longues. Ces symptômes disparaissent généralement dans les deux ou trois mois suivant la cessation du traitement par le métoclopramide. Il faut administrer le métoclopramide avec prudence aux patients ayant une maladie de Parkinson préexistante, voire pas du tout, car ces patients peuvent présenter une exacerbation de leurs symptômes parkinsoniens lorsqu'ils prennent du

métoclopramide.

Syndrome neuroleptique malin (SNM)

On a signalé de rares cas d'un complexe de symptômes peu fréquent, mais potentiellement mortel, parfois désigné sous le nom de syndrome neuroleptique malin (SNM), en association avec le métoclopramide. Les manifestations cliniques du SNM comprennent l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération de la conscience et des signes d'instabilité autonome (irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et arythmies cardiaques). Lorsque ces symptômes apparaissent, le traitement par le métoclopramide et autres médicaments non essentiels à un traitement concomitant doit être interrompu immédiatement. Un traitement symptomatique intensif et une surveillance médicale doivent être entrepris.

Dépression

La dépression mentale s'est produite chez des patients avec et sans antécédents de dépression. Les symptômes étaient d'intensité légère à grave et ont inclus les idées suicidaires et le suicide. Le métoclopramide doit être administré aux patients ayant des antécédents de dépression uniquement si les bienfaits attendus l'emportent sur les risques potentiels.

Utilisation pendant la grossesse :

L'utilisation sécuritaire de métoclopramide pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, le métoclopramide ne doit pas être administré aux femmes enceintes sauf si, de l'avis du médecin, les bienfaits attendus l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Pédiatrique :

- Le métoclopramide est contre-indiqué chez les enfants de moins de 1 an.
- Le métoclopramide ne doit pas être utilisé chez les enfants de plus de 1 an à moins que les avantages anticipés l'emportent clairement sur les risques possibles.
- Les symptômes extrapyramidaux peuvent également se produire chez les enfants recevant la dose quotidienne recommandée de métoclopramide, qui ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg.

Le métoclopramide hausse les taux de prolactine; la hausse persiste pendant l'administration chronique. Les expériences de culture tissulaire démontrent qu'environ le tiers des cancers du sein humains sont dépendants de la prolactine *in vitro*, facteur d'importance potentielle si l'on envisage de prescrire le métoclopramide chez un patient ayant un cancer du sein préalablement détecté. Bien que des troubles tels que l'aménorrhée, la galactorrhée, l'impuissance et la gynécomastie aient été signalés avec des médicaments qui augmentent le taux de prolactine, on ignore l'importance clinique de concentrations sériques élevées de prolactine pour la plupart des patients. Un accroissement des néoplasmes mammaires a été détecté chez les rongeurs après l'administration chronique de médicaments neuroleptiques stimulateurs de prolactine. Toutefois, ni les études épidémiologiques ni les études cliniques menées à ce jour n'ont montré un lien entre l'administration chronique de ces médicaments et la tumorigenèse mammaire. Les données disponibles sont jugées trop limitées pour être concluantes à ce stade.

PRÉCAUTIONS

Généralités

La posologie recommandée de métoclopramide ne doit généralement pas être dépassée, car une nouvelle augmentation de la posologie ne produira pas une augmentation correspondante de la réponse clinique.

Patients atteints de maladies et affections particulières

Chlorhydrate de métoclopramide injection ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des symptômes extrapyramidaux ou atteints d'épilepsie, sauf si les bienfaits attendus l'emportent sur les risques de fréquence et de gravité accrues des réactions extrapyramidales ou des crises épileptiques.

Chez les patients atteints de phéochromocytome, le métoclopramide administré par voie intraveineuse peut provoquer une crise hypertensive. Il faut administrer de la phentolamine par injection intraveineuse lente pour contrôler cet effet.

Il peut être nécessaire de réduire la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le métoclopramide peut réduire l'absorption de médicaments comme la digoxine par l'estomac, et accélérer l'absorption de médicaments comme l'acétaminophène, l'éthanol, la lévodopa et les tétracyclines par l'intestin grêle.

Les anticholinergiques antagonisent les effets du métoclopramide sur la motilité gastro-intestinale. Le métoclopramide ne doit pas être utilisé conjointement avec des neuroleptiques ou des ganglioplégiques, car une potentialisation des effets peut se produire. Les effets sédatifs du métoclopramide peuvent être potentialisés par des narcotiques, des sédatifs, des anxiolytiques et des hypnotiques.

Il faut faire preuve de prudence lorsque le métoclopramide est administré en association avec un inhibiteur de la MAO. Dans une étude chez les animaux, un prétraitement par l'inhibiteur de la MAO a augmenté la toxicité du métoclopramide administré par voie intraveineuse (voir TOXICOLOGIE).

Chez les patients atteints de phéochromocytome, le métoclopramide administré par voie intraveineuse peut provoquer une crise hypertensive. Il faut administrer de la phentolamine par injection intraveineuse lente pour contrôler cet effet.

EFFETS INDÉSIRABLES

La somnolence, la fatigue et la lassitude se produisent chez environ 10 % des patients à la dose normale recommandée. Les réactions indésirables moins fréquentes, survenant chez environ 5 % des patients, sont les maux de tête, les étourdissements, l'insomnie et les troubles intestinaux. Les troubles menstruels et la galactorrhée ont également été signalés.

Les réactions indésirables les plus graves associées à l'utilisation du métoclopramide sont le parkinsonisme et/ou d'autres réactions extrapyramidales. Celles-ci se manifestent souvent par un sentiment d'agitation, des spasmes faciaux, des mouvements involontaires, et dans certains cas, des spasmes musculaires, le torticolis, le trismus, l'opisthotonos et la crise oculogyre. Des réactions dystoniques ressemblant au tétanos ont été signalées. Les effets secondaires extrapyramidaux semblent se produire plus fréquemment à des doses supérieures à la dose normale recommandée.

En général, l'incidence des réactions indésirables est liée à la dose et la durée de l'administration de métoclopramide. Des cas de dyskinesie tardive, qui dans certains cas semblent être irréversibles, ont été signalés lors de traitements à long terme (plus de 12 semaines) et après l'arrêt d'un traitement à long terme par le métoclopramide. Par conséquent, un traitement prolongé par le métoclopramide doit être évité. La dyskinesie tardive se caractérise le plus souvent par des mouvements involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire, et parfois par des mouvements involontaires du tronc et/ou des extrémités.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les réactions indésirables soupçonnées associées à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En allant sur le site www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais : 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais 1 866 678-6789 ou
 - Par la poste, à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir davantage de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Les réactions indésirables à une surdose signalées le plus souvent sont les réactions extrapyramidales décrites dans la section précédente. La prise en charge d'un surdosage comprend une surveillance étroite et un traitement de soutien. Les réactions extrapyramidales ont été contrôlées de manière efficace à l'aide de médicaments antiparkinsoniens et d'antihistaminiques et d'anticholinergiques tels que le chlorhydrate de diphénhydramine.

L'hémodialyse élimine relativement peu de métoclopramide, probablement en raison de la faible quantité du médicament dans le sang par rapport aux tissus. De même, une dialyse péritonéale ambulatoire continue n'élimine pas des quantités significatives du médicament. Il est peu probable que la dose doive être ajustée pour compenser la perte par dialyse. En outre, il est peu probable que la dialyse soit une méthode efficace d'élimination du médicament dans des situations de surdosage.

La méthémoglobinémie s'est produite chez des nouveau-nés prématurés et à terme qui ont reçu des surdoses de métoclopramide (1 à 4 mg/kg/jour par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse pendant 1 à 3 jours ou plus). La méthémoglobinémie n'a pas été signalée chez les nouveau-nés traités avec 0,5 mg/kg/jour en doses fractionnées. La méthémoglobinémie peut être inversée par l'administration par voie intraveineuse de bleu de méthylène.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

REMARQUE : MIS À PART POUR LA PROPHYLAXIE DES VOMISSEMENTS PROVOQUÉS PAR LE CISPLATINE DURANT LA THÉRAPIE ANTI-CANCÉREUSE, LA DOSE QUOTIDIENNE TOTALE NE DOIT PAS DÉPASSER 0,5 mg/kg DU POIDS CORPOREL.

En tant qu'adjuvant dans la prise en charge de la vidange gastrique retardée

Adultes : Lorsque l'administration parentérale est nécessaire, 2 mL (10 mg) par voie intramusculaire ou intraveineuse (lentement) deux ou trois fois par jour, au besoin.

Pour la prophylaxie des vomissements provoqués par le cisplatine

Adultes : Pour les patients traités par le cisplatine à des doses inférieures ou égales à 100 mg/m², Chlorhydrate de métoclopramide injection peut être administré par perfusion après dilution (voir Perfusion intraveineuse) en doses uniques de 1 mg/kg de poids corporel. Pour les patients traités par le cisplatine à des doses supérieures à 100 mg/m², la dose unique recommandée peut être augmentée à 2 mg/kg de poids corporel administrés par perfusion.

Perfuser lentement sur une période de 15 minutes et répéter la dose toutes les deux heures pour deux doses, puis toutes les trois heures pour trois doses. (Si la dose de 2 mg/kg est utilisée, la dernière dose peut être omise.)

Pour la prophylaxie des vomissements postopératoires

Adultes : Administrer 2 mL (10 mg) par voie intramusculaire vers la fin de l'intervention chirurgicale. 20 mg peuvent être nécessaires si le patient est dans le groupe à risque élevé (p. ex., anesthésie générale de deux heures ou plus, chirurgie abdominale ou pelvienne avec manipulation des viscères, absence d'aspiration gastrique). L'administration de la dose peut être répétée toutes les quatre à six heures.

Pour les intubations de l'intestin grêle :

Adultes : 10 mg par voie intraveineuse (lentement), de préférence au moment où l'extrémité du tube atteint la région pylorique.

Enfants : Une dose unique de 100 mcg/kg administrée lentement par voie intraveineuse.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique :

Étant donné que le métoclopramide est excrétée principalement par les reins, chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min, le traitement doit être instauré à environ la moitié de la dose recommandée. Selon les facteurs d'efficacité et d'innocuité cliniques, la dose peut être augmentée ou diminuée, comme il convient.

Voir la section SURDOSAGE pour obtenir des informations concernant la dialyse.

Le métoclopramide subit un métabolisme hépatique minime, sauf pour la conjugaison simple. Son utilisation sécuritaire a été décrite chez des patients atteints d'une maladie du foie avancée et dont la fonction rénale était normale.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

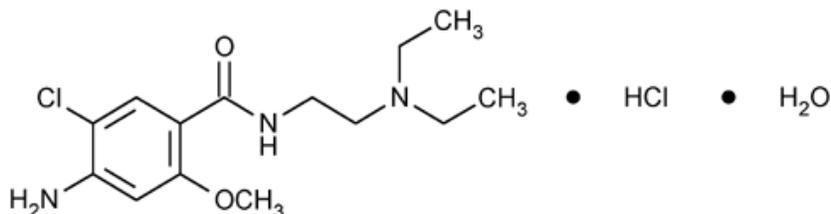
Nom propre : chlorhydrate de métoclopramide

Nom chimique : monochlorhydrate monohydraté de {4-amino-5-chloro-N-[(2-diéthylamino)éthyl]-2-méthoxybenzamide}

Formule moléculaire : $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Poids moléculaire : 354,29

Formule structurelle :



Description : Poudre cristalline blanche, inodore, soluble dans l'eau (1,43 g/ml) et l'éthanol (0,33 g/ml). Le point de fusion est de 182,5 à 184 °C. Le chlorhydrate de métoclopramide a des pK_a de 0,6 et 9,3. L'injection a un pH de 4 à 6,5.

Composition

Chlorhydrate de métoclopramide injection est une solution stérile dans des fioles en verre à dose unique. Chaque ml de Chlorhydrate de métoclopramide injection contient 5 mg de chlorhydrate de métoclopramide, 8,5 mg de chlorure de sodium, avec de l'eau pour injection; le pH est ajusté entre 2,5 à 6,5 avec de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium. Chlorhydrate de métoclopramide injection ne contient pas d'agent de conservation.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Jeter la portion inutilisée.

Perfusion intraveineuse

La fiole à usage unique de 10 mL contenant 50 mg (5 mg/mL) de chlorhydrate de métoclopramide et la fiole à usage unique de 30 mL contenant 150 mg (5 mg/mL) de chlorhydrate de métoclopramide sont destinées à la perfusion intraveineuse après dilution. Diluer la quantité calculée de Chlorhydrate de métoclopramide injection à 5 mg/mL avec l'une des solutions intraveineuses suivantes :

Dextrose 5 % pour injection
Chlorure de sodium 0,9 % pour injection
Dextrose 5 % dans du chlorure de sodium 0,45 % pour injection

Les solutions de métoclopramide qui ont été préparées par dilution de l'injection avec 50 ml d'une de ces solutions intraveineuses compatibles sont stables pendant au plus 48 heures lorsqu'elles sont conservées à température ambiante et soumises à des conditions d'éclairage normales.

Mise en garde : Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour leur clarté, la présence de matières particulaires, d'un précipité, d'une décoloration et de fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions montrant un aspect trouble, des matières particulaires, un précipité, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Chlorhydrate de métoclopramide injection est offert dans des fioles en verre ambré à usage unique, dans des boîtes de 10 x 2 mL, 5 x 10 mL et 1 x 30 mL.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le métoclopramide est un antagoniste de la dopamine qui semble bloquer préférentiellement les récepteurs D-2 (non liés à l'adénylate cyclase).

Chez le rat, le métoclopramide inhibe le comportement stéréotypé induit par l'apomorphine, provoque la catalepsie, élève les taux de prolactine, d'aldostérone et de rénine plasmatique, et améliore le renouvellement de la dopamine dans les structures mésolimbiques et striatales.

Le métoclopramide antagonise *in vitro* l'inhibition induite par la dopamine de la libération de 3H-acétylcholine évoquée par le potassium dans les structures striatales. Chez le rat, l'administration parentérale de métoclopramide réduit le taux d'acétylcholine striatale. On croit que les effets secondaires extrapyramidaux causés par le métoclopramide et d'autres neuroleptiques sont une conséquence de cette action.

L'administration orale de métoclopramide à des rats pendant 39 jours a provoqué une hypersensibilité comportementale à l'apomorphine et le renforcement de la liaison spécifique du 3H-spiropéridol aux membranes striatales. Ces effets sont provoqués par d'autres neuroleptiques et sont associés à un potentiel d'entraîner une dyskinésie tardive chez l'homme.

Chez les animaux de laboratoire, le métoclopramide améliore la motilité gastro-intestinale, augmentant à la fois la tension musculaire au repos et l'amplitude des mouvements péristaltiques.

Le métoclopramide est pratiquement inactif comme antagoniste des récepteurs D-1 (liés à l'adénylate cyclase) de la dopamine, et il est sans activité dans le déplacement de ligands radiomarqués dans les modèles de récepteurs conçus pour évaluer le potentiel antipsychotique.

Chez le rat, l'administration intraventriculaire de métoclopramide et de spiropéridol produit une diminution dose-dépendante comparable de la réponse aux procédures d'autostimulation électrique. Lorsque le métoclopramide est administré par voie intrapéritonéale, sa puissance, mais pas celle du spiropéridol, est réduite d'un facteur de 30.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë par voie orale est faible dans la plupart des espèces animales, bien que le métoclopramide soit nettement plus toxique lorsqu'il est administré par voie intraveineuse (voir le tableau).

TABLEAU

La toxicité aiguë du métoclopramide chez diverses espèces animales.

| Espèce | Voie d'administration | DL ₅₀ mg/kg |
|-----------|-----------------------|------------------------|
| Souris | Intraveineuse | 63 |
| Souris | Intramusculaire | 306 |
| Rat | Intramusculaire | 325 |
| Rat | Sous-cutanée | 540 |
| Rat | Intrapéritonéale | 112 |
| Rat | Orale | 401 à 740 |
| Rat sevré | Orale | 560 |
| Lapin | Intraveineuse | 22 |
| Lapin | Orale | 870 |
| Chien | Intraveineuse | 40 |

Toxicité subaiguë

Des chiens ayant reçu jusqu'à 80 mg/kg de métoclopramide cinq jours par semaine pendant 16 semaines ont présenté des changements de comportement marqués uniquement à des doses plus élevées. Ces changements étaient caractérisés par de légers tremblements, un comportement soumis, de l'anorexie et un myosis. Ces signes disparaissaient lors du retrait du médicament pendant la fin de semaine.

Dans des études menées chez le lapin et le chien, les animaux ont montré des signes de tremblements légers, d'hypoactivité, de myosis, de halètement et de positions étranges après l'administration intraveineuse ou intramusculaire de doses pouvant atteindre 20 mg/kg de métoclopramide, pendant quatre à cinq semaines. Ces signes sont apparus et ont disparu plus rapidement avec l'administration par voie intraveineuse que par voie intramusculaire, mais il n'y avait aucun autre signe d'effet lié au médicament ni de changement hématologique, biochimique ou histopathologique.

Toxicité chronique

Aucun changement hématologique, biochimique ou histopathologique anormal n'a été observé chez des rats recevant des doses orales quotidiennes pouvant atteindre 40 mg/kg ou 100 mg/kg de métoclopramide pendant 77 semaines ou trois à six mois, respectivement. Un schéma posologique semblable de 300 mg/kg a ralenti la croissance et le gain de poids chez certains animaux, tandis qu'un schéma posologique de 600 mg/kg a entraîné la mort de la majorité des animaux pendant la période d'administration du traitement.

Des chiens ayant reçu jusqu'à 40 mg/kg par jour pendant cinq jours par semaine ont présenté des changements de comportement tels que ceux observés dans les études de toxicité à court terme, auxquels les chiens n'ont pas développé de tolérance pendant 54 semaines. On n'a observé aucun changement important dans les fonctions hépatique, rénale ou cardiovasculaire, ni aucune anomalie hématologique, biochimique ou histopathologique.

Études de tératologie et sur la reproduction

On n'a observé aucune anomalie ni aucun effet lié au médicament sur la taille et le poids du fœtus, dans la progéniture de souris, rats et lapins traités avec une dose pouvant atteindre 20 mg/kg de métoclopramide par jour par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse et à différents stades de la gestation. Les petits nés d'animaux traités ont grandi normalement, et l'autopsie pratiquée à 6 à 10 semaines n'a révélé aucune anomalie.

Interaction avec la nialamide

La nialamide, un inhibiteur de la MAO, n'a pas potentialisé la létalité aiguë du métoclopramide chez le rat. Ces résultats contrastent avec des tests antérieurs qui montrent que la phénelzine, un autre inhibiteur de la MAO, potentialise la létalité aiguë du métoclopramide chez le lapin.

RÉFÉRENCES

1. Bateman DN, Kahn C, Davies DS. The pharmacokinetics of metoclopramide in man with observations in the dog. *Br J Clin Pharmacol.* 1980; 9: 371-7.
2. Bateman DN, Gokal R, Dodd TRP, et coll. The pharmacokinetics of single doses of metoclopramide in renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 437-41.
3. Brown RD, Wisgerhof M, Jiang NS, et coll. Effect of metoclopramide on the secretion and metabolism of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52(5): 1014-8.
4. Carey RM, Thorner MO, Ortt EM. Dopaminergic inhibition of metoclopramide-induced aldosterone secretion in man. *J Clin Invest* 1980; 66: 10-8.
5. Casteels Van Daele M, Jaeken J, Vander Schueren P, et coll. Dystonic reactions in children caused by metoclopramide. *Arch Dis Child* 1970; 45: 130-3.
6. Dolphin A, Jenner P, Marsden CD, et coll. Pharmacological evidence for cerebral dopamine receptor blockade by metoclopramide in rodents. 1975. *Psychopharmacologia (Berl.)* 41: 133.
7. Gaze H, Rolles C, Signer E, Sagaro E. et coll. Premedication for jejunal biopsy in children using intravenous diazepam and metoclopramide. *Arch Dis Child* 1974; 49: 322-34.
8. Gordon CJ, et coll. Metoclopramide versus metoclopramide and lorazepam – superiority of combined therapy in the control of cisplatin – induced emesis. *Cancer* 1989; 63: 578- 82.
9. Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, et coll. Antiemetic efficacy of high dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981; 305(16): 905-9.
10. Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, et coll. Antiemetic trials with high dose metoclopramide: Superiority over THC, and preservation of efficacy in subsequent chemotherapy courses. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology* 1982; 1: 58.
11. Grimes JD, Hassan MN, Preston DN. Adverse neurologic effects of metoclopramide. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 23-5.
12. Guelrud M. Effect of intravenous metoclopramide on the incompetent lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol* 1974; 61(2): 119-24.
13. Hahn R, Wardell JR. Antagonism of the renal vasodilator activity of dopamine by metoclopramide. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1980; 314: 177-82.
14. Healy DL, Burger HG. Sustained elevation of serum prolactin by metoclopramide: A clinical

- model of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 79-14.
15. Herberg LJ, Wishart TB. Selective permeation of the blood-brain barrier as a cause of the anomalous properties of "atypical" neuroleptics. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 12: 871-3.
 16. Homesley D, Gainey JM, Jobson VW, et coll. Metoclopramide an antiemetic in chemotherapy. (Letter to the editor [lettre au directeur de la rédaction]) *N Engl J Med* 1982; 307(4): 250.
 17. Johnson AG. The action of metoclopramide on the canine stomach, duodenum and gall bladder. *Br J Surg* 1969; 56: 696.
 18. Keabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93-6.
 19. Laszlo J, Lucas VS. Emesis as a critical problem in chemotherapy. *N Engl J Med* 1981; 305(16): 948-9.
 20. Lautin A, Wazer D, Stanley M, et coll. Chronic treatment with metoclopramide induces behavioural supersensitivity to apomorphine and enhances specific binding of 3H-spiroperidol to rat striata. *Life Sciences* 1980; 27(4): 305-16.
 21. Nakra BRS, Bond AJ, Lader MH. Comparative psychotropic effects of metoclopramide and prochlorperazine in normal subjects. *J Clin Pharmacol* May 1975; 15(5-6): 449-54.
 22. Pearson MC, Edwards D, Tate A, et coll. Comparison of the effects of oral and intravenous metoclopramide on the small bowel. *Postgrad Med J* 1973; 49(4): 47-50.
 23. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer P.R., et coll. Metoclopramide: A review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1976; 12: 81-131.
 24. Robinson OPW. Metoclopramide - side effects and safety. *Postgrad Med J* 1973; 49 (Suppl. 4): 77-80.
 25. Rotrosen J, Stanley M, Lautin A, et coll. Discrimination of functionally heterogenous receptor subpopulations: Antipsychotic and antidopaminergic properties of metoclopramide. *Psychopharmacol Bull* 1981; 17(1): 110-3.
 26. Strum SB, McDermed JE, Opfell RW, et coll. Intravenous metoclopramide – an effective antiemetic in cancer chemotherapy. *J Am Med Assoc* 1982; 247: 2683-6.
 27. Summary Basis of Approval for NDA's 17-854 and 17-862 for metoclopramide. US Freedom of Information documents.
 28. Tarsy D, Parkes JD, Marsden CD. Metoclopramide in parkinsonism. *Lancet* 1975; I(7918): 1244-5.

29. Bioniche Pharma (Canada) Ltd. Monographie de produit : Chlorhydrate de métoclopramide injection N° de contrôle : 146305. 4 juillet 2011.
30. Apotex Inc. Monographie de produit: Apo-Metoclop comprimés de 5 et 10 mg; Numéro de contrôle: 174169. Dernière révision: 21 juillet 2014.

**RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**

**Pr Chlorhydrate de métoclopramide injection
Sandoz Standard
5 mg/mL**

Ce feuillet fait partie d'une « monographie de produit » publiée lorsque Chlorhydrate de métoclopramide injection a été approuvé pour la vente au Canada et il est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Il n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Chlorhydrate de métoclopramide injection. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour toute question au sujet du médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Chlorhydrate de métoclopramide injection est un médicament utilisé pour le traitement des symptômes de la vidange gastrique retardée observée chez les patients présentant une gastrite et chez ceux qui se rétablissent de certains types d'exams ou d'interventions chirurgicales gastriques.

Lorsqu'il est administré avant une intervention chirurgicale, Chlorhydrate de métoclopramide injection peut aider à diminuer les vomissements après l'intervention.

Les effets de ce médicament :

Chlorhydrate de métoclopramide injection est un médicament utilisé pour aider à accélérer le passage des aliments dans l'estomac et les intestins en stimulant la musculature du tractus gastro-intestinal.

Circonstances où ce médicament ne doit pas être utilisé :

Vous ne devez pas prendre Chlorhydrate de métoclopramide injection dans les cas suivants :

- vous êtes allergique (hypersensible) au métoclopramide ou à tout autre ingrédient énuméré dans la section « **Les ingrédients non médicinaux de ce médicament sont** »;
- vous présentez des saignements (hémorragie), un blocage (obstruction) ou une rupture (perforation) de l'estomac ou des intestins;
- le métoclopramide ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins d'un an.

Ingrédient médicinal :

La substance active de Chlorhydrate de métoclopramide injection est le chlorhydrate de métoclopramide.

Les ingrédients non médicinaux de ce médicament :

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : chlorure de sodium, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium et eau pour injection.

Formes posologiques :

Chlorhydrate de métoclopramide injection est offert dans des fioles en verre ambré à usage unique, dans des boîtes de 10 x 2 mL, de 5 x 10 mL et de 1 x 30 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- **Des cas de dyskinésie tardive (voir la description ci-dessous) sont survenus lors de traitements à long terme (plus de 12 semaines) par le métoclopramide, même après l'interruption d'un traitement à long terme. Le risque que cela survienne s'accroît avec la durée du traitement et la dose totale cumulée et chez les personnes âgées, surtout les femmes âgées.**

Enfants :

- **Le métoclopramide ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins d'un an.**
- **Le métoclopramide ne doit pas être utilisé chez les enfants de plus d'un an sauf si le médecin croit que les bienfaits attendus l'emportent sur les risques.**
- **Des symptômes extrapyramidaux (p. ex., secousses, tremblements, rigidité et mouvements involontaires) peuvent survenir chez les enfants. La dose ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg/jour chez les enfants.**

Avant d'utiliser Chlorhydrate de métoclopramide injection, assurez-vous d'informer votre médecin si :

- vous avez des antécédents de saignements (hémorragie), un blocage (obstruction) ou une rupture (perforation) de l'estomac ou des intestins;

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- vous avez des antécédents de convulsions (p. ex., épilepsie);
- vous êtes enceinte. Chlorhydrate de métoclopramide injection ne doit pas être administré aux femmes enceintes sauf si le médecin croit que les bienfaits attendus l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus;
- vous allaitez. Le métoclopramide peut passer dans le lait maternel et nuire à votre enfant. Discutez avec votre médecin du meilleur moyen de nourrir votre enfant si vous recevez le métoclopramide;
- vous avez déjà reçu un diagnostic de cancer du sein;
- vous présentez des troubles rénaux;
- vous présentez une tumeur des glandes surrénales connue sous le nom de phéochromocytome.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si l'un des événements suivants se produit pendant votre traitement par le métoclopramide :

- vous présentez des symptômes de dyskinésie tardive ou de dystonie accompagnés de mouvements involontaires des lèvres, des yeux, de la langue, du visage de la tête et des membres;
- vous présentez des symptômes de la maladie de Parkinson comme des tremblements, de l'agitation, une rigidité musculaire, des spasmes faciaux, des mouvements involontaires et de la difficulté à accomplir vos tâches quotidiennes;
- vous présentez des symptômes de syndrome neuroleptique malin accompagné, notamment, d'une température élevée, d'une rigidité musculaire et de battements de cœur irréguliers ou rapides;
- vous vous sentez déprimé ou vous avez envie de vous faire du mal ou de vous suicider.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent neutraliser les effets de Chlorhydrate de métoclopramide injection, dont

les anticholinergiques.

Chlorhydrate de métoclopramide injection peut amplifier les effets de l'alcool et des médicaments absorbés par les intestins, comme les neuroleptiques.

Des interactions peuvent avoir lieu avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (certains médicaments utilisés pour le traitement de la dépression).

Certains médicaments peuvent faire augmenter le risque de somnolence en présence de Chlorhydrate de métoclopramide injection, comme les sédatifs, les hypnotiques, les narcotiques et les anxiolytiques.

Chlorhydrate de métoclopramide injection peut diminuer l'absorption de certains médicaments dans l'estomac (p. ex., digoxine) alors que l'absorption intestinale d'autres substances (p. ex., acétaminophène, tétracyclines, lévodopa et alcool) peut être accélérée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Remarque : **Chez les adultes et les enfants, la dose totale ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg de poids corporel.**

Selon votre réponse au traitement et les considérations relatives à l'innocuité, votre médecin pourrait augmenter ou diminuer votre dose de Chlorhydrate de métoclopramide injection, au besoin.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé (ou un médecin), le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

La dose oubliée doit être administrée dès que possible, sauf s'il est presque temps de prendre la dose suivante. Dans ce cas, ne prenez pas la dose omise.

Une dose additionnelle ne doit pas être administrée pour compenser la dose omise.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES ET LEUR TRAITEMENT

Effets secondaires courants

Les effets secondaires les plus courants sont la somnolence et la fatigue.

Parmi les autres effets secondaires courants du médicament, on compte l'insomnie, les maux de tête, les étourdissements et les troubles intestinaux.

Si un ou plusieurs de ces effets vous touchent gravement, **dites-le à votre médecin.**

Si vous constatez d'autres effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans le présent feuillet, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme/effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou pharmacien |
|--|---|-------------------|---|
| | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| Rare | Contractions (secousses) musculaires | | √ |
| | Agitation | | √ |
| | Spasmes ou mouvements faciaux | | √ |
| | Mouvements inhabituels des yeux | | √ |
| | Mouvements involontaires ou inhabituels | | √ |
| | Rigidité musculaire | | √ |
| | Tremblements | | √ |
| | Température élevée, battements de cœur rapides ou irréguliers | | √ |
| État dépressif ou envie de se faire du mal ou de se suicider | | √ | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme/effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou pharmacien |
|--|--|-------------------|---|
| | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| Réaction d'hypersensibilité (allergique) avec symptômes comme éruptions cutanées, urticaire, difficulté à respirer et enflure de la bouche, de la gorge et des membres | | √ | |

Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive des effets secondaires. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour tout effet imprévu pendant que vous prenez Chlorhydrate de métoclopramide injection.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Chlorhydrate de métoclopramide injection doit être conservé à une température de 15 °C à 30 °C, à l'abri de la lumière. Jeter toute portion inutilisée.

Les solutions de métoclopramide qui ont été préparées par dilution de l'injection sont stables jusqu'à 48 heures lorsqu'elles sont conservées à température ambiante et soumises à des conditions d'éclairage normales.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour en évaluer la limpidité, la présence de matières particulaires, de précipité, de décoloration et de fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions montrant un aspect trouble, des matières particulaires, un précipité, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits médicaux au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - Par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes port payé, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les directives de déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada :
www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR OBTENIR PLUS DE
RENSEIGNEMENTS**

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Vous pouvez obtenir le présent feuillet d'information ainsi que la monographie complète du produit à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec le commanditaire, Sandoz Canada Inc., au 1-800-361-3062;

ou en faisant parvenir une demande écrite à l'adresse :

145, rue Jules-Léger
Boucherville, Québec
J4B 7K8

ou par courriel à :
medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 18 novembre 2014