

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr**MAR-METOCLOPRAMIDE

Comprimés de métopclopramide, Norme maison,  
5 mg et 10 mg (de chlorhydrate de métopclopramide)

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

Marcan Pharmaceuticals Inc.,  
2, chemin Gurdwara, Suite 112,  
8Ottawa, ON, K2E 1A2

Date de révision :  
Le 6 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 243751

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	9
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	10
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>11</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	11
ESSAIS CLINIQUES .....	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	12
TOXICOLOGIE .....	13
RÉFÉRENCES .....	15
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>17</b>

## Pr **MAR-METOCLOPRAMIDE**

Comprimés de métoclopramide  
5 mg et 10 mg

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non-médicinaux</b>
Orale	Comprimés : 5 mg, 10 mg	Cellulose microcristalline (Avicel PH 101), silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), amidon de maïs séché, acide stéarique 50, hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC E5), polyéthylèneglycol (PEG 6000), amidon pré-gélifié (Starch 1500), talc purifié, dioxyde de titane

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

MAR-METOCLOPRAMIDE (chlorhydrate de métoclopramide) est utile à titre d'adjuvant pour la prise en charge de la vidange gastrique retardée associée à une gastrite subaiguë et chronique ou suite à une vagotomie, à une pyloroplastie et à d'autres interventions chirurgicales;

Le métoclopramide s'est avéré utile en tant que complément pour faciliter l'intubation de l'intestin grêle.

Le métoclopramide s'est avéré utile en tant que complément pour faciliter l'évacuation gastro-duodénale des repas barytés et pour améliorer la visualisation radiologique de la région gastro-duodénale chez les patients atteints d'atonie gastrique, de pylorospasme, de spasme du bulbe duodénal ou d'obstruction mécanique de la vidange gastrique. Le métoclopramide a également démontré une capacité d'accélération du transit intestinal du repas baryté au niveau de l'intestin grêle et de facilitation de la radioscopie de l'iléon terminal.

Le métoclopramide, lorsqu'utilisé de façon préopératoire par administration orale, peut être utile pour réduire les vomissements postopératoires induits par les narcotiques.

#### **CONTRE-INDICATIONS**

MAR-METOCLOPRAMIDE (chlorhydrate de métoclopramide) ne doit pas être utilisé chez les patients dont la stimulation de la motilité gastro-intestinale peut être dangereuse, c'est-à-dire en

présence d'hémorragie, d'obstruction mécanique ou de perforation gastro-intestinale. Le métoclopramide ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hypersensibilité ou une intolérance connue au médicament.

Le métoclopramide ne doit pas être utilisé chez les épileptiques ou les patients recevant d'autres médicaments susceptibles de provoquer des réactions extrapyramidales, étant donné que la fréquence et la gravité des crises épileptiques ou des réactions extrapyramidales peuvent être augmentées.

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

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Des cas de dyskinésie tardive ont été rapportés pendant le traitement à long terme (plus de 12 semaines) et suivant l'arrêt du traitement à long terme avec le métoclopramide. Le risque de développer une dyskinésie tardive augmente avec la durée du traitement et la dose totale cumulée. Les personnes âgées, particulièrement les femmes âgées, sont plus à risque de développer cette affection.**

#### **Dyskinésie tardive**

La dyskinésie tardive peut se développer chez les patients traités avec le métoclopramide. Même si la prévalence de ce syndrome est plus forte chez les personnes âgées, plus particulièrement chez les femmes âgées, il est impossible de prédire quels patients sont susceptibles de développer ce syndrome.

On croit que le risque de développer le syndrome et la probabilité qu'il devienne irréversible augmentent en fonction de la durée du traitement et de la dose cumulative totale.

Moins fréquemment, le syndrome peut se développer après des périodes relativement brèves de traitement à de faibles doses; dans ces cas, les symptômes semblent plus susceptibles d'être réversibles. Un traitement prolongé (plus de 12 semaines) avec le métoclopramide doit être évité, sauf s'il est estimé que le bienfait thérapeutique l'emporte sur les risques pour le patient de développer une dyskinésie tardive.

Il n'existe aucun traitement connu pour les cas établis de dyskinésie tardive, bien que le syndrome puisse disparaître, partiellement ou complètement, à l'intérieur de plusieurs semaines ou mois après l'arrêt de la prise de métoclopramide.

Le métoclopramide en soit peut cependant inhiber (ou partiellement inhiber) les signes de dyskinésie tardive, masquant ainsi le processus sous-jacent de la maladie. On ignore les effets de cette inhibition 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 adultes habituelles de 30 à 40 mg/jour de métoclopramide. Celles-ci sont généralement constatées au cours des 24 à 48 premières heures du traitement avec le métoclopramide, surviennent 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 contre le cancer. Ces symptômes peuvent inclure des mouvements involontaires des membres et un visage grimaçant, des torticolis, des crises oculogyres, une saillie cadencée de langue, une allocution de type bulbaire, un trismus ou des réactions dystoniques ressemblant au tétanos. Rarement, des réactions dystoniques peuvent se présenter sous la forme de stridor et de dyspnée, possiblement dus à un laryngospasme. Si ces symptômes devaient apparaître, un traitement immédiat par des professionnels de la santé devrait être initié pour traiter cette condition.

### **- Symptômes de type parkinsoniens**

Des symptômes de type parkinsoniens, incluant de la bradykinésie, des tremblements, une rigidité saccadée ou un faciès semblable à un masque se manifestent plus fréquemment au cours des 6 premiers mois qui suivent le début du traitement avec le métoclopramide, mais parfois après des périodes plus longues. Ces symptômes s'estompent généralement dans les 2 à 3 mois qui suivent l'interruption de la prise de métoclopramide. Le métoclopramide devrait être donné avec prudence, voire pas du tout, aux patients souffrant déjà de la maladie de Parkinson étant donné que ces patients peuvent subir une exacerbation des symptômes parkinsoniens lors de la prise de métoclopramide.

## **Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**

De rares cas d'un complexe de symptômes non communs, mais potentiellement fatal, quelquefois nommé SMN ont été associés avec le métoclopramide. Les manifestations cliniques du SMN comprennent une hyperthermie, une raideur musculaire, une altération de l'état de conscience et des signes d'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et arythmie cardiaque). Lorsque ces symptômes apparaissent, le traitement avec le métoclopramide et d'autres médicaments non essentiels au traitement concomitant doit être immédiatement interrompu. Une surveillance médicale et un traitement symptomatique intensif doivent être initiés.

## **Dépression**

Des cas de dépression mentale se sont produits chez des patients avec ou sans antécédents de dépression. L'intensité des symptômes variait de légers à graves et ont inclus des idées suicidaires et des suicides. Le métoclopramide doit être administré aux patients ayant des antécédents de dépression que si les bienfaits escomptés sont supérieurs aux risques potentiels.

## **Autre**

Le métoclopramide augmente les taux de prolactine; cette hausse se maintient au cours d'une administration chronique. Les expériences de culture tissulaire indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein humains sont dépendants de la prolactine *in vitro*, un facteur d'importance potentiel si la prescription de métoclopramide est envisagée chez une patiente préalablement diagnostiquée d'un cancer du sein. Bien que des perturbations tels que la galactorrhée,

l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance ont été signalés avec les médicaments élévateurs de la prolactine, la signification clinique des taux de prolactine sérique élevés est inconnue chez la plupart des patients. Une augmentation du nombre de néoplasmes mammaires a été constatée chez les rongeurs après l'administration chronique de médicaments neuroleptiques. Ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées à ce jour n'ont toutefois 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.

Le métoclopramide ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'épilepsie ou de symptômes extrapyramidaux, sauf si les bienfaits attendus l'emportent sur le risque d'augmentation de la fréquence et de la sévérité des crises épileptiques ou des réactions extrapyramidales.

La posologie recommandée pour MAR-METOCLOPRAMIDE (chlorhydrate de métoclopramide) ne doit généralement pas être dépassée étant donné qu'une autre augmentation de la posologie ne produira pas une augmentation correspondante de la réponse clinique.

### **Utilisation pendant la grossesse**

L'innocuité du chlorhydrate de métoclopramide pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, le métoclopramide ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits escomptés pour la patiente l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement : Le métoclopramide est excrété dans le lait maternel et pourrait nuire au bébé. Le métoclopramide doit être utilisé chez la femme qui allaite que si le bienfait global l'emporte sur le risque.

### **Utilisation chez les enfants**

La dose quotidienne ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg puisque des symptômes extrapyramidaux surviennent fréquemment avec des doses plus élevées.

### **Pédiatrie**

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

Le métoclopramide ne devrait pas être utilisé chez les enfants de plus d'un an à moins que les bénéfices anticipés soient clairement supérieurs aux risques potentiels.

Les symptômes extrapyramidaux peuvent aussi survenir chez les enfants recevant la dose journalière recommandée de métoclopramide, qui ne devrait pas excéder 0,5 mg/kg.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

En général, l'incidence des effets indésirables est en corrélation avec la dose et la durée d'administration du métoclopramide. Des cas de dyskinésie tardive, qui dans certains cas semblent être irréversibles, ont été signalés lors d'un traitement à long terme (plus de 12 semaines) et après la cessation du traitement à long terme avec le métoclopramide. Par conséquent, un traitement prolongé avec le métoclopramide doit être évité. La dyskinésie 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.

Somnolence, fatigue et lassitude surviennent chez environ 10 % des patients à la posologie usuelle recommandée. Les effets indésirables moins fréquents et survenant chez environ 5 % des patients sont l'insomnie, les maux de tête, les étourdissements et les troubles intestinaux. Des cas de galactorrhée et de troubles menstruels ont également été signalés.

Les effets indésirables les plus graves associés à l'utilisation de métoclopramide sont le parkinsonisme et/ou d'autres effets extrapyramidaux. Ceux-ci se manifestent souvent par un sentiment d'agitation, des spasmes faciaux, des mouvements involontaires et, dans certains cas, un torticolis, des spasmes musculaires, un trismus, des crises oculogyres et de l'opisthotonos. Des réactions dystoniques ressemblant au tétanos ont été signalées. Les effets secondaires extrapyramidaux semblent se produire plus fréquemment à une posologie plus élevée que celle qui est habituellement recommandée. Des cas de dyskinésie tardive, qui dans certains cas semblent être irréversibles, ont été signalés après la cessation du traitement à long terme avec le métoclopramide. Par conséquent, un traitement prolongé avec le métoclopramide doit être évité.

Des réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie, le bronchospasme et les réactions cutanées (p.ex. éruption, urticaire) ont été rapportées, spécialement chez les patients avec un historique d'asthme. De l'œdème de Quincke, incluant de l'œdème du larynx, lingual ou périorbitaire ont été rarement rapportés.

### CARDIOVASCULAIRE

Un bloc auriculoventriculaire et un arrêt cardiaque ont été signalés suite à l'utilisation du métoclopramide.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Les médicaments anticholinergiques ont un effet antagoniste sur les effets du métoclopramide sur la motilité gastro-intestinale. Le métoclopramide ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments ganglioplégiques ou neuroleptiques étant donné que des effets de potentialisation pourraient se produire. Les effets sédatifs du métoclopramide peuvent être potentialisés par les sédatifs, les hypnotiques, les narcotiques et les anxiolytiques.

Le métoclopramide peut diminuer l'absorption des médicaments dans l'estomac (p. ex., la digoxine) tandis que l'absorption dans l'intestin grêle peut être accélérée (p. ex., l'acétaminophène, les tétracyclines, la lévodopa, l'éthanol).

Des précautions doivent être prises lorsque le métoclopramide est administré en association avec un inhibiteur de la MAO (monoamine oxydase). Lors d'une étude animale, un prétraitement avec un inhibiteur de la MAO a augmenté la toxicité du métoclopramide administrée par voie intraveineuse.

Chez les patients présentant un phéochromocytome, le métoclopramide administré par voie

intraveineuse peut provoquer une crise hypertensive. Ces crises peuvent être contrôlées avec de la phentolamine par voie intraveineuse.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**Note :** La posologie quotidienne totale pour les patients adultes et pédiatriques ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg/poids corporel.

### **Vidange gastrique retardée**

Adultes :

*Comprimés :* 5 à 10 mg, 3 ou 4 fois par jour avant les repas, en fonction de la réponse et du poids corporel.

Enfants (5 à 14 ans) :

*Comprimés :* 2,5 à 5 mg, 3 fois par jour avant les repas, en fonction de la réponse et du poids corporel.

### **Pour l'intubation de l'intestin grêle**

Adultes :

*Comprimés :* 10 mg par voie orale peut être utilisé, mais la période de latence est plus longue que lorsqu'administré par voie intraveineuse.

### **Radiologie diagnostique**

Adultes :

*Comprimés :* 20 mg, 5 à 10 minutes avant l'ingestion du repas baryté.

### **Réduction des vomissements postopératoires induits par les narcotiques**

Adultes :

*Comprimés :* 20 mg, 2 heures avant l'anesthésie.

**À noter :** MAR-METOCLOPRAMIDE n'est disponible que sous forme de comprimés.

### **Utilisation chez des patients avec insuffisance rénale ou hépatique**

Étant donné que le métoclopramide est excrété principalement par les reins, le traitement doit être débuté à environ la moitié de la dose recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min. D'après les considérations d'efficacité et d'innocuité cliniques, la posologie peut être augmentée ou diminuée selon le cas.

Voir la section SURDOSAGE pour des renseignements concernant la dialyse.

Le métoclopramide subit un métabolisme hépatique minime, sauf pour la conjugaison simple. Son utilisation sécuritaire a été décrite chez les patients ayant une maladie hépatique avancée, mais dont la fonction rénale était normale.



## SURDOSAGE

**Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.**

**Symptômes :** Les symptômes d'un surdosage peuvent inclure la somnolence, la désorientation et des réactions extrapyramidales. Les anticholinergiques ou les antiparkinsoniens ou les antihistaminiques ayant des propriétés anticholinergiques peuvent être utiles pour contrôler les réactions extrapyramidales. Les symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent habituellement dans les 24 heures.

**Traitement :** Le traitement d'un surdosage consiste en une vidange gastrique, une surveillance étroite et un traitement de soutien.

L'hémodialyse élimine relativement peu le métopropramide, probablement à cause de la petite quantité du médicament dans le sang par rapport aux tissus. De même, une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ne permet pas d'éliminer de quantités importantes du médicament. Il est peu probable que la posologie ait à être ajustée pour compenser les pertes dues à la dialyse. La dialyse a de fortes chances de ne pas être une méthode efficace d'élimination du médicament dans les situations de surdosage.

Des cas de méthémoglobinémie sont apparus chez des bébés prématurés et nés à terme qui ont reçu des surdoses de métopropramide (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 traitée par l'administration de bleu de méthylène par voie intraveineuse.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le métopropramide est un dérivé du benzamide, structurellement lié à la procainamide et au sulpiride. Elle a une activité antagoniste de la dopamine avec une affinité sélective pour les récepteurs D<sub>2</sub> (non liés à l'adénylcyclase). Il a été suggéré que les effets comportementaux, moteurs et neuroendocriniens du métopropramide sont liés à son activité antidopaminergique.

Le métopropramide a 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 métopropramide augmente la pression au repos dans le sphincter inférieur de l'œsophage et dans le fundus gastrique en plus de donner lieu à une augmentation de l'amplitude des mouvements péristaltiques de l'œsophage, de l'antrum gastrique et de l'intestin grêle. Ces actions résultent en une clairance hâtive de l'œsophage, une vidange gastrique accélérée et à un temps de transit raccourci à travers l'intestin grêle. Ces effets sont bloqués par l'atropine et les opioïdes, mais pas par la vagotomie.

Le métopropramide augmente le taux de prolactine sérique et provoque également des augmentations transitoires dans les taux circulants d'aldostérone. Il est présumé que ces effets sont dus au blocage des récepteurs de la dopamine au niveau cellulaire hypophysaire et

corticosurrénal.

Il existe un effet de premier passage après l'administration par voie orale et la biodisponibilité varie entre 30 et 70 %. Le métoclopramide est de 15 à 20 % liée aux protéines plasmatiques.

Chez certains patients, le métoclopramide peut produire une sédation, une somnolence, une galactorrhée, des troubles menstruels et des réactions extrapyramidales. Les symptômes extrapyramidaux sont plus fréquents à des doses supérieures à celles recommandées, mais peuvent survenir aux doses thérapeutiques, en particulier chez les enfants et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. De la dyskinésie tardive a été signalée après la cessation du traitement à long terme avec le métoclopramide.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Comprimés : Conserver entre 15°C et 30°C. Protéger de la lumière.

**À noter : MAR-METOCLOPRAMIDE n'est disponible que sous forme de comprimés.**

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Comprimés**

**5 mg** : Chaque comprimé blanc à blanc cassé pelliculé, biconvexe et rond ne porte aucune inscription. Offert dans des bouteilles en PEHD de 100 et 500 comprimés.

**10 mg** : Chaque comprimé blanc à blanc cassé pelliculé, biconvexe et rond est muni d'une rainure de sécabilité de chaque côté. Offert dans des bouteilles en PEHD de 100 et 500 comprimés.

### **Composition**

*Comprimés* : chaque comprimé de 5 et 10 mg contient respectivement 5 mg et 10 mg de chlorhydrate de métoclopramide et les ingrédients non médicinaux suivants : Cellulose microcristalline (Avicel PH 101), silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), amidon de maïs séché, acide stéarique 50, hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC E5), polyéthylène glycol (PEG 6000), amidon pré-gélinifié (Starch 1500), talc purifié, dioxyde de titane.

**À noter : MAR-METOCLOPRAMIDE n'est disponible que sous forme de comprimés.**

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

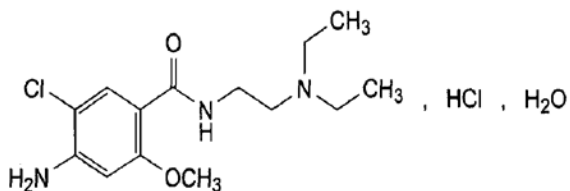
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de métoclopramide

Nom chimique : Monochlorhydrate de 4-amino-5-chloro-*N*-[2-(diéthylamino)éthyl]-2-méthoxybenzamide monohydraté;  
ou : Monochlorhydrate de 4-amino-5-chloro-*N*-[2-(diméthylamino)éthyl]-*o*-anisamide monohydraté

Formule développée :



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

Masse moléculaire : 354,3 g/mol

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche. Très soluble dans l'eau, aisément soluble dans l'alcool (96 %), peu soluble dans le chlorure de méthylène; le point de fusion est de 183 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparée

Une étude équilibrée, de type croisé avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, a été menée en double insu auprès de jeunes adultes de sexe masculin en santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés MAR-METOCLOPRAMIDE à 5 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.) à celle des comprimés METONIA<sup>MC</sup> à 5 mg (PENDOPHARM division de Pharmascience Inc.). Les données de biodisponibilité comparées provenant des 30 sujets qui ont fait partie de l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉES

Métoclopramide (1 x 5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 % #
ASC <sub>T</sub> (ng·h/ml)	129,87 133,42 (25,40)	123,03 126,77 (25,91)	105,6	102,2 – 109,0
ASC <sub>I</sub> (ng·h/ml)	142,63 147,36 (28,06)	134,75 139,44 (27,69)	105,9	102,02 - 109,8
C <sub>max</sub> (ng/ml)	21,59 22,18 (23,78)	20,63 21,24 (25,09)	104,7	98,5 - 111,2
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	0,83 (0,67 – 2,00)	0,83 (0,33 – 1,33)		
t <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	7,39 (19,92)	7,51 (17,17)		

<sup>1</sup> Comprimés MAR-METOCLOPRAMIDE (métoclopramide) à 5 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

<sup>2</sup> Comprimés <sup>Pr</sup>METONIA<sup>TM</sup> (métoclopramide) à 5 mg (PENDOPHARM, Division de Pharmascience Inc. Canada)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant de médian (fourchette)

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

Chez le rat, le métoclopramide a un effet antagoniste sur la stéréotypie induite par l'apomorphine, provoquant la catalepsie, l'augmentation des taux plasmatiques de prolactine, d'aldostérone et de rénine et améliorant le renouvellement de la dopamine dans les structures mésolimbiques et striatales.

Le métoclopramide a un effet antagoniste *in vitro* sur l'inhibition induite par la dopamine sur la

libération de la <sup>3</sup>H-acétylcholine provoquée par le potassium dans les structures du striatum. Chez le rat, l'administration parentérale de métoclopramide diminue les niveaux d'acétylcholine dans le striatum. Les effets secondaires extrapyramidaux causés par le métoclopramide et d'autres neuroleptiques peuvent être une conséquence de cette action.

L'administration orale de métoclopramide à des rats pendant 39 jours a induit une hypersensibilité comportementale à l'apomorphine et le renforcement de la liaison spécifique du <sup>3</sup>H-spiropéridol aux membranes du striatum. Ces effets sont induits par les autres médicaments neuroleptiques et sont associés à une potentielle dyskinésie tardive chez l'homme.

Chez les animaux de laboratoire, le métoclopramide améliore la motilité gastro-intestinale, augmentant à la fois la tension du muscle au repos et l'amplitude des mouvements péristaltiques. Le métoclopramide est également un puissant antagoniste des vomissements induits par l'apomorphine, l'hydergine, la tétradotoxine et le sulfate de cuivre. Son mécanisme d'action semble être par le blocage des récepteurs de la dopamine dans la zone de déclenchement des chimiorécepteurs. Chez le chat, les décharges électriques spontanées de cette zone sont stimulées par l'apomorphine et abolies par le métoclopramide.

Le métoclopramide est pratiquement inactive en tant qu'antagoniste des récepteurs D-1 de la dopamine (liés à l'adénylcyclase) et est impuissante à déplacer les 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 dépression dose-dépendante comparable à la réponse aux procédures d'autostimulation électrique. Lorsqu'elle est administrée par voie intrapéritonéale, l'activité du métoclopramide, mais pas celle du spiropéridol, est diminuée par un facteur de 30.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Espèces animales	Sexe	DL <sub>50</sub> orale (et probabilité à 95 % incluant les limites de confiance de 20 %) mg/kg
Souris albinos*	F M	660 (410 à 1 063)
	Combinés	385 (332 à 446)
		390 (361 à 421)
Rats albinos**	F M	550 (327 à 924)
	Combinés	1 000 (713 à 1 402)
		830 (699 à 986)

\* 14 groupes, chacun avec 5 animaux/sexe, ont été traités avec la substance à l'essai à des doses espacées de façon logarithmique

\*\* 6 groupes, chacun avec 5 animaux/sexe, ont été traités avec la substance à l'essai à des doses espacées de façon logarithmique

La mortalité a généralement eu lieu au cours d'une période de 4 heures après l'administration de la dose chez les souris et au cours d'une période de 24 heures chez les rats. La toxicité systémique a été généralement caractérisée par de la léthargie et une activité motrice réduite

chez les souris et les rats, de la dyspnée, des tremblements occasionnels, des contractions musculaires, une dilatation pupillaire, une horripilation, une courbature du dos, un larmoiement rouge et une épistaxis chez les rats.

L'autopsie de ces animaux a généralement révélé un rougissement ou un noircissement du foie et/ou des poumons chez les souris et les rats et un noircissement des reins chez les rats. Plusieurs animaux dans l'étude chez le rat ont montré une distension de l'estomac et/ou des intestins contenant une matière visqueuse rouge ou jaune-rouge. Dans de nombreux cas, il y avait des preuves externes de coloration du périnée, d'épistaxis, de larmoiement et/ou de ptyalisme. Les animaux tués de façon systématique à la conclusion de l'étude n'ont généralement révélé aucune anomalie visible, bien qu'un noircissement des poumons, de la rate et/ou du foie aient été observés chez quelques souris.

#### Toxicité subaiguë et chronique

Chez des rats qui ont reçu du métoproclamide dans leur diète à des doses de 10, 20 et 40 mg/kg pendant 77 semaines, les poids bruts ont diminué dans les groupes ayant reçu des doses moyennes et élevées. Chez des beagles de race pure ayant reçu des doses du médicament de 10, 20 ou 40 mg/kg/jour, 5 jours par semaine, pendant 54 semaines, un myosis ainsi que des tremblements fins et grossiers ont été observés. Une sédation et/ou une hyperactivité se sont manifestées occasionnellement. Aucune tolérance ne s'est développée. En général, les signes observés à toutes les doses ont duré environ 3 à 5 heures après l'administration. La gravité a augmenté progressivement au cours des 2 premiers mois de l'étude puis est restée relativement constante jusqu'à la fin de l'étude. Un ptyalisme, une déglutition fréquente et des halètements se sont produits. Il y a eu une légère diminution du poids et de la consommation de nourriture.

Dans une étude d'interaction spécifique, des lapins ont été prétraités par voie intramusculaire avec soit de la saline ou de la phénelzine (15 mg/kg de poids). (Cette dose de l'inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) est connue pour être mortelle chez environ 40 % des lapins). Vingt heures plus tard, du métoproclamide a été administré par voie intraveineuse à des doses de 3,75 mg/kg, 7,50 mg/kg et 15 mg/kg. Les lapins prétraités avec de la saline n'ont présenté qu'une symptomatologie minime avec la dose faible et la dose moyenne de métoproclamide, tandis que chez les lapins prétraités avec de la phénelzine, ces doses de métoproclamide étaient létales chez 3 des 5 animaux. Le métoproclamide à forte dose a été mortelle chez 2 des 5 lapins prétraités avec de la saline et chez 5 des 5 lapins prétraités avec de la phénelzine. Le prétraitement avec de la phénelzine semblait donc augmenter la toxicité du métoproclamide.

Les études de reproduction chez les souris et les rats recevant oralement 1, 5 ou 10 mg/kg du jour 1 au jour 17 ou 18 de la gestation, respectivement, n'ont révélé aucune anomalie et aucun effet du métoproclamide sur la taille et le poids des fœtus.

Des lapins de la race Fauve de Bourgogne ont reçu 10 ou 20 mg de métoproclamide par voie orale du jour 1 au jour 25 de la gestation. Il y a eu une réduction apparente de la taille de la portée dans le groupe traité avec 10 mg/kg. Aucun effet n'a été observé chez les jeunes nés spontanément et élevés jusqu'au sevrage. Des lapins albinos de la Nouvelle-Zélande ont reçu 5, 10 ou 20 mg de métoproclamide/jour sous forme de capsules du 8<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour de la gestation. Les rejetons sont venus au monde par césarienne le jour 29 ou 30. La métoproclamide n'a pas provoqué d'effets indésirables.

## RÉFÉRENCES

1. Alander T, Anden N-E, Grabowska-Anden M. Metoclopramide and sulpiride as selective blocking agents of pre- and postsynaptic dopamine receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1980; 312: 145-150.
2. Albibi R, McCallum RW. Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med* 1983; 98: 86-95.
3. Bar J. A propos d'une tentative de suicide sans conséquence fâcheuse avec la métoclopramide. *Thérapie* 1966; 21: 349-352.
4. Bateman DN. Clinical pharmacokinetics of metoclopramide. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8: 523-529.
5. Bateman DN, Gokal R, Dodd TRP, Blain PG. The pharmacokinetics of single doses of metoclopramide in renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 437-441.
6. Brown RD, Wisgerhof M, Jiang N-S, Kao P, Hegstad R. Effect of metoclopramide on the secretion and metabolism of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1014-1018.
7. Carey RM, Thorner MO, Ortt EM. Dopaminergic inhibition of metoclopramide-induced aldosterone secretion in man. Dissociation of responses to dopamine and bromocriptine. *J Clin Invest* 1980; 66: 10-18.
8. Casteels-Van Daele M, Jaeken J, Van der Schueren P, Zimmerman A, Van den Bon P. Dystonic reactions in children caused by metoclopramide. *Arch Dis Child* 1970; 45: 130-133.
9. Diamond MJ, Keeri-Szanto M. Reduction of postoperative vomiting by preoperative administration of oral metoclopramide. *Canad Anaesth Soc J* 1980; 27: 36-39.
10. Grimes JD, Hassan MN, Preston DN. Adverse neurological effects of metoclopramide. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 23-25.
11. Guelrud M: Effect of intravenous metoclopramide on the incompetent lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol* 1974; 61: 119-124.
12. Hancock BD, Bowen-Jones E, Dixon R, Dymock IW, Cowley DJ. The effect of metoclopramide on gastric emptying of solid meals. *Gut* 1974; 15: 462-467.
13. Herberg LJ, Wishart TB. Selective permeation of the blood-brain barrier as a cause of the anomalous properties of "atypical" neuroleptics. *Pharmacol Biochem Behavior* 1980; 12: 871-873.

14. Johnson AG: The action of metoclopramide on the canine stomach, duodenum, and gall- bladder. Br J Surg 1969; 56: 696.
15. Keabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. Nature 1979; 277: 93-96.
16. Kreel L. The use of oral metoclopramide in the barium meal and follow-through examination. Br J Radiol 1970; 43: 31-35.
17. Lautin A, Wazer D, Stanley M, Rotrosen J, Gershon S. Chronic treatment with metoclopramide induces behavioral supersensitivity to apomorphine and enhances specific binding of  $^3\text{H}$ -spiroperidol to rat striata. Life Sci 1980; 27: 305-316.
18. Malagelada J-R. Gastric emptying disorders. Clinical significance and treatment. Drugs 1982; 24: 353-359.
19. McCallum RW, Sowers JR, Hershman JM, Sturdevant RAL. Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. Clin Res 1975; 23: 479A.
20. Monographie de produit. APO-METOCLOP. Apotex Inc. Numéro de contrôle 174169. 21 juillet 2014.
21. Nakra BRS, Bond AJ, Lader MH. Comparative psychotropic effects of metoclopramide and prochlorperazine in normal subjects. J Clin Pharmacol 1975; 15: 449-454.
22. Pearson MC, Edwards D, Tate A, Gilkes R, Saxton HM, Howland C. Comparison of the effects of oral and intravenous metoclopramide on the small bowel. Postgrad Med J 1973; 49 (Suppl 4): 47-50.
23. Pirola RC. Rapid duodenal intubation with metoclopramide. Am J Digest Dis 1967; 12: 913-915.
24. Robinson OPW. Metoclopramide - side effects and safety. Postgrad Med J 1973; 49 (Suppl4): 77-80.
25. Rotrosen J, Stanley M, Lautin A, Wazer D, Gershon S. Discrimination of functionally heterogeneous receptor sub-populations: antipsychotic and antidopaminergic properties of metoclopramide. Psychopharmacol Bull 1981; 17: 110-113.
26. Tarsy D, Parkes JD, Marsden CD. Metoclopramide in parkinsonism. Lancet 1975; I: 1244-1245.
27. Monographie de produit, <sup>PR</sup>Metonia<sup>MC</sup>, PENDOPHARM, Division de Pharmascience Inc., Date de révision : le 3 mars 2020.



**RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr MAR-METOCLOPRAMIDE**

**Comprimés de métoclopramide**

Le présent dépliant fait partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MAR-METOCLOPRAMIDE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MAR-METOCLOPRAMIDE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Pourquoi ce médicament est-il utilisé :**

MAR-METOCLOPRAMIDE est un médicament utilisé pour traiter les symptômes de la vidange gastrique ralentie observés chez les personnes souffrant de gastrite et chez celles qui se remettent de certains types d'examen ou de chirurgies gastriques.

MAR-METOCLOPRAMIDE, lorsqu'utilisé avant la chirurgie, peut aider à réduire les vomissements après les interventions chirurgicales.

**Comment agit-il :**

MAR-METOCLOPRAMIDE est un médicament utilisé pour aider à accélérer le passage des aliments dans l'estomac et les intestins en stimulant les muscles du tube digestif.

**Quand est-il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Ne prenez pas MAR-METOCLOPRAMIDE si vous :

- êtes allergique (hypersensible) à la métoclopramide ou à l'un des autres ingrédients énumérés sous « **Les ingrédients non médicinaux sont** ».
- présentez des saignements (hémorragie), un blocage (obstruction), ou une déchirure (perforation) de l'estomac ou des intestins.

Le métoclopramide ne devrait pas être utilisé chez les enfants de moins d'un an.

**Quel est l'ingrédient médicinal :**

Chlorhydrate de métoclopramide

**Quels sont les ingrédients non médicinaux :**

**Comprimés :** Cellulose microcristalline (Avicel PH 101), silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), amidon de maïs séché, acide stéarique 50, hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC E5), polyéthylène glycol (PEG 6000), amidon prégélifié (Starch 1500), talc purifié, dioxyde de titane.

**Quelles sont les formes posologiques :**

MAR-METOCLOPRAMIDE est disponible sous forme de comprimés de 5 mg et de 10 mg et en solution orale de

1 mg/mL.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

- Une condition appelée dyskinésie tardive (voir la description ci-dessous) a eu lieu avec l'utilisation à long terme (pendant plus de 12 semaines) de métoclopramide et même après la cessation d'un traitement à long terme. Les risques que cela se produise augmentent avec la durée du traitement, la dose totale cumulée et chez les personnes âgées, en particulier les femmes âgées.

**Enfants :**

- le métoclopramide ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins d'un an.
- le métoclopramide ne devrait pas être utilisé chez les enfants de plus d'un an à moins que le médecin juge que le bénéfice est supérieur au risque.
- les symptômes extrapyramidaux (p.ex. agitation, tremblements, raideur et mouvements involontaires) peuvent survenir chez les enfants. Le dosage chez les enfants ne devrait pas excéder 0,5 mg/kg/jour.

Avant d'utiliser MAR-METOCLOPRAMIDE, soyez certain de mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien si vous :

- avez des antécédents de saignement (hémorragie), un blocage (obstruction) ou une déchirure (perforation) de l'estomac ou des intestins
- avez des antécédents de crises convulsives (p. ex., épilepsie)
- êtes enceinte. MAR-METOCLOPRAMIDE ne doit pas être pris pendant la grossesse, à moins que votre médecin croie que le bénéfice est supérieur au risque pour le fœtus
- allaitez. Le métoclopramide peut passer dans le lait maternel et nuire à votre bébé. Parlez à votre médecin au sujet de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez du métoclopramide
- avez déjà été diagnostiqué avec le cancer du sein
- avez des troubles rénaux
- avez une tumeur de la glande surrénale appelée phéochromocytome.

Contactez votre médecin immédiatement si les situations suivantes se produisent au cours de la prise de métoclopramide :

- vous développez des symptômes de dyskinésie tardive ou de dystonie tels que des mouvements involontaires des lèvres, des yeux, de la langue, du visage, de la tête et des membres
- vous développez des symptômes de la maladie de Parkinson tels que des tremblements, de l'agitation, de la raideur musculaire, des spasmes faciaux, des mouvements involontaires et de la difficulté à accomplir les tâches quotidiennes
- vous développez des symptômes du syndrome malin des neuroleptiques tels que de la température élevée, de la raideur musculaire et un rythme cardiaque rapide ou irrégulier
- vous vous sentez déprimé ou vous pensez à vous blesser ou vous tuer.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments comme les anticholinergiques peuvent bloquer les effets de MAR-METOCLOPRAMIDE.

MAR-METOCLOPRAMIDE peut intensifier l'effet de l'alcool et des drogues absorbées par les intestins, comme les neuroleptiques.

Des interactions peuvent se produire avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., certains médicaments utilisés pour traiter la dépression).

Certains médicaments comme les sédatifs, les hypnotiques, les narcotiques et les anxiolytiques peuvent augmenter le risque de somnolence avec MAR-METOCLOPRAMIDE.

MAR-METOCLOPRAMIDE peut diminuer l'absorption des médicaments dans l'estomac (p. ex., la digoxine) tandis que l'absorption dans l'intestin grêle peut être accélérée (p. ex., l'acétaminophène, les tétracyclines, la lévodopa, l'alcool).

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Posologie habituelle :

Note : **La dose quotidienne totale adulte et pédiatrique ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg/poids corporel.**

#### Pour la vidange gastrique retardée

##### Adultes :

Comprimés : 5 à 10 mg, 3 ou 4 fois par jour avant les repas, en fonction de la réponse, du poids corporel et de la fonction rénale.

##### Enfants (5 à 14 ans) :

Comprimés : 2,5 à 5 mg, 3 fois par jour avant les repas, en fonction de la réponse et du poids corporel.

Votre dosage de MAR-METOCLOPRAMIDE pourrait être augmenté ou diminué par votre médecin lorsqu'approprié, en fonction de votre réponse au traitement et des considérations de sécurité.

**À noter : MAR-METOCLOPRAMIDE n'est disponible que sous forme de comprimés.**

#### **Surdosage :**

**Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de MAR-METOCLOPRAMIDE, communiquez avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.**

**Dose oubliée :** Prenez la dose oubliée aussitôt que vous vous en souvenez. Si c'est l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez pas de dose supplémentaire pour compenser la dose oubliée.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

#### **Effets secondaires fréquents**

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

Les autres effets secondaires fréquents possibles comprennent l'insomnie, les maux de tête, les étourdissements et les troubles intestinaux.

Si certains de ces symptômes vous affectent gravement, **dites-le à votre médecin.**

Si vous éprouvez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce dépliant, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

#### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Contractions musculaires		√	
Agitation		√	
Spasmes ou mouvements du visage		√	
Mouvements oculaires anormaux		√	
Mouvements involontaires ou inhabituels		√	
Raideur musculaire		√	
Tremblements		√	
Haute température,		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
rythme cardiaque rapide ou irrégulier			
Sentiment de dépression ou pensées à propos de vous blesser ou de vous tuer		√	
Réaction d'hypersensibilité (allergique) avec des symptômes tels que des éruptions, urticaire, difficulté à respirer, gonflement de la bouche, de la gorge et des extrémités.		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de MAR-METOCLOPRAMIDE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Comprimés : Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) à l'abri de la lumière.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**À noter : MAR-METOCLOPRAMIDE n'est disponible que sous forme de comprimés.**

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

**Pour en savoir davantage au sujet de MAR-METOCLOPRAMIDE, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme

également les Renseignements pour le consommateur. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site web du fabricant [www.marcanpharma.com](http://www.marcanpharma.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-627-2261.

Le présent dépliant a été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc., 2, chemin Gurdwara, Suite 112, Ottawa, ON, K2E 1A2.

Dernière révision : le 6 juillet 2021