

**ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

1. DENOMINATION

PRIMPERAN 10 mg/2 ml, solution injectable en ampoule.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de métoclopramide 10,50 mg
(quantité correspondante en chlorhydrate de métoclopramide anhydre 10,00 mg)

Excipient : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables
pour une ampoule de 2 ml.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique des nausées et vomissements chez l'adulte.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par les antimétoprokinétiques chez l'adulte et l'enfant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie IM ou IV.
Une ampoule contient 10 mg de métoclopramide anhydre.

Traitement symptomatique des nausées et vomissements non induits par les antimétoprokinétiques :

RESERVE A L'ADULTE

Adulte : ½ à 1 ampoule par prise, 3 fois par jour.

Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par les antimétoprokinétiques :

Adulte : selon le caractère plus ou moins émetteur de la thérapie anticancéreuse, la posologie par 24 heures est de 2 à 10 mg/kg :

- soit répartie en plusieurs injections intraveineuses directes ou perfusions de 15 minutes,
- soit administrée sous forme de bolus de 2 - 3 mg/kg en perfusion de 15 minutes avant la chimiothérapie, suivie d'une perfusion de 0,5 mg/kg/h sur 6 - 8 heures.

Enfant : la dose usuelle est de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour (aucune étude de recherche de dose n'est versée au dossier).

4.3 Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au métoclopramide ou à l'un de ses composants.
- Lorsque la stimulation de la motricité gastro-intestinale présente un danger : en cas d'hémorragie gastro-intestinale, d'obstruction mécanique ou de perforation digestive.
- Chez les personnes ayant présenté précédemment une dyskinésie tardive aux neuroleptiques ou au métoclopramide.
- Chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome (sauf comme test d'épreuve) ; des accidents hypertensifs graves ayant été signalés chez ces patients avec des médicaments antidopaminergiques dont certains benzamides.
- En association avec les dopaminergiques et la sélégiline (voir rubrique 4.5).
- Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH cytochrome-b5 réductase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde spéciales

Seule la forme solution buvable à 2,6 mg/ml en gouttes est adaptée au nourrisson et à l'enfant.

Primperan est un antagoniste de la dopamine. Il peut entraîner des effets indésirables neurologiques à type de syndrome extrapyramidal en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune et/ou lorsque la posologie maximale est dépassée. Il est donc recommandé de respecter la posologie recommandée et un intervalle d'au moins six heures entre les prises (voir rubrique 4.2 et 4.8).

Ces réactions surviennent, en général, en début de traitement, entre 1 à 3 heures après la dernière prise. Elles peuvent apparaître après une seule administration. En cas d'apparition de ces symptômes extra-pyramidaux, il convient d'arrêter le métoclopramide. Ces effets sont, en général, complètement réversibles après l'arrêt du traitement, mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, benzodiazépines et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).

Un syndrome malin des neuroleptiques ayant été exceptionnellement décrit, la survenue d'une hyperthermie inexplicée ou associée à d'autres symptômes du syndrome malin (pâleur, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire) doit faire arrêter immédiatement le traitement.

En cas de vomissements abondants, il faut prévenir le risque de déshydratation. L'hydratation peut généralement se faire *per os* en utilisant des solutions « sucrées-salées » (solutions de réhydratation orale) données en petite quantité et de façon répétée.

Des cas de méthémoglobinémie, pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome-b5 réductase, ont été rapportés. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement, et les mesures appropriées doivent être prises.

Précautions d'emploi

Il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament chez les sujets épileptiques (augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises).

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé de réduire la posologie.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association contre-indiquée

+ **Dopaminergiques** (lévodopa, amantadine, apomorphine, bromocriptine, cabergoline, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, quinagolide, ropinirole) : antagonisme réciproque de la lévodopa, des agonistes dopaminergiques et des neuroleptiques.
Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

+ **IMAO B** (sélégiline) : antagonisme réciproque de la sélégiline (dopaminergique) avec le métoclopramide (neuroleptique anti-émétique).
Utiliser un antiémétique dénué d'effets extra-pyramidaux.

Association déconseillée

+ **Alcool** : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte

+ **Antihypertenseurs** (tous) : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).

+ **Autres déprimeurs du SNC** : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide, pizotifène : majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ **Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque** (bisoprolol, carvedilol, métoprolol) : effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ Prilocaine

Risque d'addition des effets méthémoglobinisants, en particulier chez le nouveau-né.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation de métoclopramide au cours de la grossesse n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, l'utilisation du métoclopramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de métoclopramide, et par analogie avec d'autres neuroleptiques, un syndrome extrapyramidal potentiel ne peut être exclu.

En conséquence, il semble raisonnable d'essayer de limiter les doses et les durées de prescription de produits pharmacologiquement similaires pendant la grossesse.

En cas de traitement prolongé et/ou à doses élevées et/ou proche du terme, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques du nouveau-né.

Allaitement

L'allaitement est possible si la prise de ce médicament reste ponctuelle, en cas de vomissements post-césarienne, par exemple, et que le nouveau-né est à terme et en bonne santé. En cas de prématurité ou d'utilisation de doses élevées ou prolongées, l'allaitement est déconseillé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Prévenir les utilisateurs de machine et les conducteurs de véhicule des risques de somnolence liés à l'emploi de ce médicament.

4.8 Effets indésirables

Système nerveux central et manifestations psychiatriques :

- Symptômes extrapyramidaux : risque de survenue majoré chez l'enfant, l'adulte jeune et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée : il s'agit de dystonies aiguës pouvant se manifester par des mouvements anormaux de la tête et du cou (spasmes faciaux, trismus, crises oculogyres, révulsion oculaire, protrusion de la langue, difficultés de déglutition, dysarthrie, torticolis), une hypertonie généralisée, voire un opisthotonos.
- Dyskinésie tardive : au cours du traitement prolongé, en particulier chez le sujet âgé.
- Somnolence, lassitude, vertiges, plus rarement céphalées, insomnies.
- Tendance dépressive.
- Exceptionnellement, syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4).

Troubles gastro-intestinaux

- Diarrhées et gaz intestinaux.

Troubles hématologiques

- De très rares cas de méthémoglobinémies, pouvant être dus à un déficit de la NADH cytochrome-b5 réductase, ont été rapportés, en particulier chez le nouveau-né (voir rubrique 4.4).
- De très rares cas de sulfhémoglobinémie ont été rapportés, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate.

Troubles endocriniens

- Hyperprolactinémie parfois symptomatique (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie) lors de traitements prolongés.
- Sudation modérée.

Troubles généraux

- Réactions allergiques dont réactions d'hypersensibilité immédiate : urticaire, oedème de Quincke, choc anaphylactique.

Troubles cardiovasculaires

- Hypotension, en particulier avec les formes injectables.
- De très rares cas de bradycardie et de bloc auriculo-ventriculaires ont été rapportés, en particulier avec la forme injectable.

4.9 Surdosage

Aucune létalité n'a été observée après absorption massive accidentelle de métoclopramide ou dans un but de suicide. Des troubles de conscience modérés ou un syndrome extrapyramidal peuvent s'observer.

Conduite à tenir :

En cas de symptômes extra-pyramidaux liés ou non à un surdosage, la thérapeutique est uniquement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, benzodiazépines et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte). On pourra renouveler leur administration afin de prévenir la récurrence des symptômes.

En cas de méthémoglobinémie, le bleu de méthylène à la dose de 1 mg/kg a été efficace en perfusion lente.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : STIMULANT DE LA MOTRICITE INTESTINALE.

Code ATC : A03FA01

(A : voies digestives et métabolisme)

Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques**Distribution**

Le métoclopramide est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est de 2,2 à 3,4 l/kg. Il se fixe peu aux protéines plasmatiques. Il passe à travers le placenta et dans le lait.

Métabolisme

Le métoclopramide est peu métabolisé.

Excrétion

Le métoclopramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre ou sulfoconjuguée. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1 Incompatibilités****6.2 Durée de conservation**

3 ans

6.3 Précautions particulières de conservation

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.

6.4 Nature et contenance du récipient

Ampoule bouteille en verre incolore de type I de 2 ml

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

318 257-9 : 2 ml en ampoule (verre incolore), boîte de 3 – Remb. Sec. Soc. 65% - Collect.

322 026.8 : 2 ml en ampoule (verre incolore), boîte de 3. (Non commercialisé)

308 616-6 : 2 ml en ampoule (verre incolore), boîte de 12 – Remb. Sec. Soc. 65% - Collect.

551 753.5 : 2 ml en ampoule (verre incolore), boîte de 60. (Non commercialisé)

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

sanofi-aventis France
1-13, boulevard Romain Rolland
75014 Paris

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

Juillet 2007/V1