ANSM - Mis à jour le : 19/11/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROKINYL L.P. 15 mg, gélule à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de métoclopramide..... 15 mg

qsp une gélule.

Excipient(s) à effet notoire : saccharose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PROKINYL L.P. 15 mg, gélule à libération prolongée est indiqué chez les adultes dans:

- la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques.
- la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie.
- le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse. Dans les crises migraineuses, le métoclopramide peut être utilisé en association avec des analgésiques oraux pour améliorer leur absorption.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE.

La dose recommandée est de 15 mg par prise, 1 à 2 fois par jour.

La dose journalière maximale recommandée est de 30 mg ou 0,5 mg/kg.

La durée du traitement maximale recommandée est de 5 jours.

Mode d'administration

Voie orale.

Un intervalle minimal de 12 heures entre 2 administrations doit être respecté, même en cas de vomissement ou de rejet de la dose (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Sujet âgé

Chez les sujets âgés, une diminution de la dose doit être envisagée, en tenant compte de la fonction rénale et hépatique et de la fragilité globale de l'état de santé.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ? 15 ml/min), la dose journalière doit être diminuée de 75%.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min), la dose doit être diminuée de 50% (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose doit être diminuée de 50% (voir rubrique 5.2).

D'autres formes pharmaceutiques/dosages peuvent être plus appropriés pour une utilisation dans ces populations.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionné à la rubrique 6.1.
- Lorsque la stimulation de la motricité gastro-intestinale présente un danger : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive.
- Chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome, en raison du risque d'épisodes d'hypertension sévère.
- Antécédent connu de dyskinésie tardive aux neuroleptiques ou au métoclopramide.
- Epilepsie (augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises).
- Maladie de Parkinson.
- En association avec la lévodopa ou les agonistes dopaminergiques (voir rubrique 4.5).
- Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH cytochrome-b5 réductase.
- Chez l'enfant de moins de un an en raison du risque augmenté de troubles extrapyramidaux (voir rubrique 4.4).
- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Troubles neurologiques

Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, et/ou quand des doses élevées sont utilisées. Ces réactions surviennent, en général, en début de traitement et peuvent apparaître après une seule administration. En cas d'apparition de ces symptômes extrapyramidaux, il convient d'arrêter immédiatement le métoclopramide. Ces effets sont, en général, complètement réversibles après l'arrêt du traitement, mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).

Un intervalle d'au moins 12 heures doit être respecté entre chaque prise (voir rubrique 4.2), même en cas de vomissements ou de rejet de la dose, afin d'éviter un surdosage.

Le traitement prolongé par métoclopramide peut entraîner des dyskinésies tardives, potentiellement irréversibles en particulier chez le sujet âgé. La durée du traitement ne doit pas être supérieure à 3 mois en raison du risque de dyskinésie tardive (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de signes cliniques de dyskinésie tardive, le traitement doit être arrêté.

Un syndrome malin des neuroleptiques a été décrit avec le métoclopramide en association avec des neuroleptiques ou en monothérapie (voir rubrique 4.8). Le métoclopramide doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques et un traitement approprié doit être mis en œuvre.

Une attention particulière sera apportée chez les patients ayant des pathologies neurologiques sous-jacentes et chez les patients traités par d'autres médicaments ayant une action centrale (voir rubrique 4.3).

Les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent également être exacerbés par le métoclopramide.

Méthémoglobinémie

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 (tel que le traitement par le bleu de méthylène).

Troubles cardiaques

Des effets indésirables cardiovasculaires graves incluant des cas de bradycardie sévère, de collapsus cardio-vasculaire, d'arrêt cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés lors de l'administration de métoclopramide par voie injectable, en particulier par voie intraveineuse (voir rubrique 4.8).

Le métoclopramide doit être administré avec précaution, en particulier par voie intraveineuse chez les sujets âgés, les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque (incluant un allongement de l'intervalle QT), les patients présentant un déséquilibre de la balance électrolytique, une bradycardie et ceux prenant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

L'injection intraveineuse doit se faire sous forme de bolus lent (sur une durée d'au moins 3 minutes) afin de réduire le risque d'effets indésirables (ex : hypotension artérielle, akathisie).

Insuffisance rénale et hépatique

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est recommandé de diminuer la posologie (voir rubrique 4.2).

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

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Associations contre-indiquées

Antagonisme réciproque entre les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa et le métoclopramide (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du métoclopramide

Associations à prendre en compte

En raison de l'effet prokinétique du métoclopramide, l'absorption de certains médicaments peut être modifiée.

Anticholinergiques et dérivés morphiniques

Antagonisme réciproque entre les anticholinergiques et dérivés morphiniques et le métoclopramide sur la motricité digestive.

Dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, anxiolytiques, antihistaminiques sédatifs H1, antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés)

Addition des effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central et du métoclopramide.

Neuroleptiques

Risque d'addition des effets sur la survenue de troubles extrapyramidaux.

Médicaments sérotoninergiques

Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec les médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS.

Digoxine

Le métoclopramide peut diminuer la biodisponibilité de la digoxine. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la digoxine est nécessaire.

Ciclosporine

Le métoclopramide augmente la biodisponibilité de la ciclosporine (Cmax augmentée de 46% et exposition systémique augmentée de 22%). Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de la ciclosporine est nécessaire. La conséquence clinique est incertaine.

Mivacurium and suxaméthonium

L'injection de métoclopramide peut prolonger la durée du blocage neuromusculaire, par inhibition de la cholinestérase plasmatique.

Inhibiteurs puissants du CYP2D6

Augmentation des paramètres d'exposition au métoclopramide en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la fluoxétine et la paroxétine. Bien que la pertinence clinique soit inconnue, une surveillance des effets indésirables est requise.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre important de données chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni foetotoxique. Pour des raisons pharmacologiques (par analogie avec d'autres neuroleptiques), si le métoclopramide est administré en fin de grossesse, un syndrome extrapyramidal néonatal ne peut être exclu. S'il est utilisé, une surveillance du nouveau-né doit être mise en œuvre.

Allaitement

Le métoclopramide passe faiblement dans le lait maternel. Des effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peuvent être exclus. Par conséquent, le métoclopramide n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une interruption du traitement pendant l'allaitement doit être envisagée.

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

PROKINYL L.P. 15 mg a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le métoclopramide peut entraîner une somnolence, des étourdissements, une dyskinésie et des dystonies qui peuvent affecter la vision et également interférer avec la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par système-organe. Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000 à 1/100) ; rare (? 1/10000 à 1/1000) ; très rare (1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Fréquence indéterminée	Méthémoglobinémie, pouvant être due à un déficit de la NADH cytochrome-b5 réductase, en particulier chez le nouveau-né (voir rubrique 4.4) Sulfhémoglobinémie, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate
Affections cardiaques		
	Peu fréquent	Bradycardie, en particulier avec la voie intraveineuse
	Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, survenant rapidement après l'administration par voie injectable, et pouvant faire suite à une bradycardie (voir rubrique 4.4) ; bloc auriculo-ventriculaire, pause sinusale en particulier avec la voie intraveineuse ; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ; Torsades de Pointes

Affections endocriniennes*

Peu fréquent	Aménorrhée, Hyperprolactinémie
Rare	Galactorrhée
Fréquence indéterminée	Gynécomastie

Affections gastro-intestinales

Fréquent	Diarrhée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent	Asthénie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique (incluant le choc anaphylactique) en particulier avec la voie intraveineuse

Affections du système nerveux

Très fréquent	Somnolence
Fréquent	Troubles extrapyramidaux (en particulier chez les enfants et les jeunes adultes et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique) (voir rubrique 4.4), syndrome parkinsonien, akathisie
Peu fréquent	Dystonie (y compris troubles de la vision et crise oculogyre), dyskinésie, troubles de la conscience
Rare	Convulsion en particulier chez les patients épileptiques
Fréquence indéterminée	Dyskinésie tardive pouvant être persistante, au cours ou après un traitement prolongé, en particulier chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4), syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4)

Affections psychiatriques

	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	Hallucination
	Rare	Etat confusionnel
Affections vasculaires		
	Fréquent	Hypotension, en particulier avec la voie intraveineuse
	Fréquence indéterminée	Tension artérielle très élevée. Choc, syncope après utilisation de la forme injectable. Crise hypertensive chez les patients ayant un phéochromocytome (voir rubrique 4.3)

* Affections endocriniennes pendant un traitement prolongé en relation avec une hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie).

Les effets suivant, parfois associés, surviennent plus fréquemment lors de l'utilisation de doses élevées :

- Symptômes extrapyramidaux : dystonie aigüe et dyskinésie, syndrome parkinsonien, akathisie, y compris après l'administration d'une dose unique du médicament, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes (voir rubrique 4.4).
- Somnolence, troubles de la conscience, confusion, hallucination.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Des symptômes extrapyramidaux, une somnolence, des troubles de la conscience, une confusion, des hallucinations, voire un arrêt cardio-respiratoire peuvent survenir.

Conduite à tenir

En cas de symptômes extrapyramidaux liés ou non à un surdosage, le traitement est uniquement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte).

Un traitement symptomatique et une surveillance continue des fonctions cardiovasculaire et respiratoire doivent être mis en œuvre en fonction de l'état clinique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : STIMULANT DE LA MOTRICITE INTESTINALE, code ATC : A03FA01 (A : voies digestives et métabolisme)

Mécanisme d'action

Métoclopramide : neuroleptique antagoniste de la dopamine

Effets pharmacodynamiques

Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques. Il augmente l'amplitude des ondes de contractions œsophagiennes, le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, la vitesse de vidange gastrique. Il normalise le péristaltisme gastroduodénal et augmente le péristaltisme du grêle.

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.

Les microgranules à libération prolongée permettent par rapport à la forme galénique classique :

? d'obtenir des concentrations maximales plus basses et atteintes en des temps plus tardifs ;

de maintenir 12 heures après la prise des concentrations plasmatiques de métoclopramide supérieures de 50%.

Biotransformation

Le métoclopramide est peu métabolisé.

Élimination

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.

Insuffisance rénale :

La clairance du métoclopramide est diminuée jusqu'à 70% chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, alors que la demi-vie d'élimination plasmatique est augmentée (environ 10 heures pour une clairance de la créatinine de 10-50 mL/minute et de 15 heures pour une clairance de la créatinine 10 mL/minute).

Insuffisance hépatique

Une accumulation du métoclopramide a été observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique, associée à une diminution de 50% de la clairance plasmatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Copolymères d’acrylate d’éthyle, de méthacrylate de méthyle et de chlorure de triméthylamonioéthylméthacrylate (1:2:0,1) (solution à 12,5%) (EUDRAGIT RS 12,5), talc, citrate de triéthyle, microgranules neutres (saccharose ; amidon de maïs).

Composition de l’enveloppe de la gélule : gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRES TECHNI-PHARMA
7, RUE DE L’INDUSTRIE
BP 717
MC 98014 MONACO CEDEX
MONACO

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

34009 329 758 4 6 : 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I