



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
2 mars 2016

*DL-lysine (acétylsalicylate de), métoclopramide (chlorhydrate de)*

### MIGPRIV, poudre pour solution buvable en sachet

B/6 (CIP : 34009 336 897 6 6)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC (2014)	N02BA01 (acide salicylique et dérivés) A03FA01 (stimulants de la motricité intestinale)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription Modifications du RCP</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<b>« Traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés (nausées, vomissements) chez l'adulte »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	08/12/1993 (procédure nationale) Rectificatif : 06 /02/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	A : Voies digestives et métabolisme A03 : Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux A03F : Stimulants de la motricité intestinale A03FA : Stimulants de la motricité intestinale A03FA01 : métoclopramide  N : Système nerveux N02 : Analgésiques N02B : Autres antalgiques et antipyrétiques N02BA : Acide salicylique et dérivés N02BA01 : acide salicylique

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/07/2010 (JO du 01/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 28 avril 2010, la Commission a considéré que le SMR de MIGPRIV restait important dans l'indication de l'AMM.

La composition unitaire est de 900 mg d'acide acétylsalicylique et de 10 mg de métoclopramide. La Commission de la Transparence a réévalué le service médical rendu du métoclopramide dans la prise en charge des nausées et vomissements et a conclu à un service médical rendu modéré dans son avis du 21 octobre 2015. Dans cet avis, la Commission a estimé que : " Au total, les données disponibles sont en faveur d'une efficacité du métoclopramide mais ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet attendu, ni son intérêt thérapeutique relatif dans les indications de l'AMM et à la posologie désormais recommandée, chez l'enfant et chez l'adulte. Les mesures de minimisation des risques prises par l'EMA visent à réduire le risque de survenue confirmée des effets indésirables graves neurologiques et cardiaques. "

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indication thérapeutique

« Ce médicament est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés (nausées, vomissements). MIGPRIV ne doit pas être utilisé en prophylaxie. »

## 03.2 Posologie

Prendre un sachet dès l'apparition des signes précurseurs de la crise.

Renouveler une fois, si nécessaire à condition de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre les deux prises.

En raison de la teneur en principes actifs de l'association, ne pas dépasser 3 sachets par 24 heures.

### Sujets âgés

Ne pas dépasser 2 sachets par 24 heures. Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé de réduire la posologie (voir rubrique 5.2).

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni la publication d'une méta-analyse<sup>1</sup> qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'aspirine, seule ou en association à un anti-émétique, dans la prise en charge de la crise de migraine chez l'adulte. Les résultats ont confirmé l'efficacité de l'association aspirine / métoclopramide versus placebo en termes de réduction de la douleur liée à la crise migraineuse.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant les périodes du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2010 et 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2011). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission (17 avril 2013), le RCP a été modifié, en particulier les rubriques « Contre-indications », « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » du RCP ont été modifiées le 6 avril 2015 (Cf. annexe). Il prend en compte les données de tolérance du RCP qui ont notamment conduit la Commission de Transparence à conclure récemment à un service médical rendu modéré pour les spécialités à base de métoclopramide (Cf. avis du 21 octobre 2015)

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), MIGPRIV a fait l'objet d'environ 58 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la crise de migraine et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>2</sup>.

MIGPRIV est un médicament du traitement de la crise de migraine qui ne doit être prescrit qu'en cas de nausées ou de vomissements associés à la crise.

---

<sup>1</sup> Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without antiemetic for acute migraine headaches in adults (review). Cochrane Database Syst Rev. 2013.30;4:CD008041

<sup>2</sup> Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Rev Neurol. 2013.169:14-29

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 avril 2010, la place de MIGPRIV dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## **05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

### **05.1 Service Médical Rendu**

- ▶ La migraine est une maladie handicapante en raison de la fréquence des crises, de leur durée, de leur intensité, des signes d'accompagnement digestifs et du retentissement sur la vie quotidienne, professionnelle, sociale et familiale.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de MIGPRIV est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.
- ▶ Il s'agit de traitement de 1<sup>ere</sup> intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MIGPRIV est modéré dans l'indication de l'AMM.**

### **05.2 Recommandations de la Commission**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 30%**

#### **▶ Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

#### **▶ Portée de l'avis**

**Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.**

Ancien RCP	RCP actuel
<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p><b>RESERVE A L'ADULTE.</b></p> <p><b>Posologie</b></p> <p>Prendre un sachet dès l'apparition des signes précurseurs de la crise. Renouveler une fois, si nécessaire, à condition de respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre les deux prises. En raison de la teneur en principes actifs de l'association, ne pas dépasser 3 sachets par 24 heures.</p> <p><u>Sujets âgés</u></p> <p>Ne pas dépasser 2 sachets par 24 heures. Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.</p> <p><u>En cas d'insuffisance rénale ou hépatique</u>, il est recommandé de réduire la posologie.</p>	<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p><b>RESERVE A L'ADULTE.</b></p> <p><b>Posologie</b></p> <p>Prendre un sachet dès l'apparition des signes précurseurs de la crise. Renouveler une fois, si nécessaire, à condition de respecter un intervalle d'au moins <b>6 heures</b> entre les deux prises. En raison de la teneur en principes actifs de l'association, ne pas dépasser 3 sachets par 24 heures.</p> <p><u>Sujets âgés</u></p> <p>Ne pas dépasser 2 sachets par 24 heures. Les prises doivent être espacées d'au moins <b>6 heures</b>.</p> <p><u>En cas d'insuffisance rénale ou hépatique</u>, il est recommandé de réduire la posologie (<b>voir rubrique 5.2</b>).</p>
<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p><b>Liées au métoclopramide</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfant de moins de 18 ans.</li> <li>• Situation où la stimulation gastro-intestinale présente un danger (hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive).</li> <li>• Antécédents de dyskinésies tardives aux neuroleptiques ou au métoclopramide.</li> <li>• Phéochromocytome connu ou suspecté, des accidents hypertensifs graves ayant été observés.</li> <li>• En association avec les médicaments antiparkinsoniens (lévodopa, agonistes dopaminergiques et la séléginine - voir rubrique 4.5).</li> <li>• Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH-cytochrome b5-réductase.</li> </ul>	<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p><b>Liées au métoclopramide</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfant de moins de 18 ans.</li> <li>• Situation où la stimulation gastro-intestinale présente un danger (hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive).</li> <li>• Antécédents de dyskinésies tardives aux neuroleptiques ou au métoclopramide.</li> <li>• Phéochromocytome connu ou suspecté, des accidents hypertensifs graves ayant été observés.</li> <li>• <b>Epilepsie (augmentation de la fréquence et de l'intensité de crises)</b></li> <li>• <b>Maladie de Parkinson,</b></li> <li>• En association avec la lévodopa, et les médicaments dopaminergiques (voir rubrique 4.5).</li> <li>• Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH-cytochrome b5-réductase.</li> </ul>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b>Liées à l'aspirine</b> (...)</p> <p><b>Liées au métoclopramide</b></p> <p>Le métoclopramide est un antagoniste de la dopamine. Il peut entraîner des effets indésirables neurologiques à type de syndrome extra-pyramidal en particulier chez le jeune adulte et/ou lorsque la</p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b>Liées à l'aspirine</b> (...)</p> <p><b>Liées au métoclopramide</b></p> <p>Le métoclopramide est un antagoniste de la dopamine. Il peut entraîner des effets indésirables neurologiques à type de syndrome extra-pyramidal en particulier chez le jeune adulte et/ou lorsque la</p>

Ancien RCP	RCP actuel
<p>posologie maximale est dépassée. Il est donc recommandé de respecter la posologie et l'intervalle entre les prises (voir rubriques 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 traitement. Ces effets sont complètement réversibles à l'arrêt du traitement mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines et /ou antiparkinsoniens anticholinergiques).</p> <p>(...) Des cas de méthémoglobinémies, 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 des mesures appropriées doivent être prises.</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>Il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament chez les sujets épileptiques, les benzamides abaissant le seuil épiléptogène (augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises).</p> <p>En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé de réduire la posologie.</p>	<p>posologie maximale est dépassée. Il est donc recommandé de respecter la posologie et l'intervalle entre les prises (voir rubriques 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 traitement. Ces effets sont, <b>en général</b>, complètement réversibles à l'arrêt du traitement mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines et /ou antiparkinsoniens anticholinergiques).</p> <p><b>Un intervalle d'au moins six 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.</b></p> <p>(...) Des cas de méthémoglobinémies, 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 des mesures appropriées doivent être prises <b>(tel que le traitement par le bleu de méthylène).</b></p> <p><b>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).</b></p> <p>En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est recommandé de diminuer la posologie <b>(voir rubrique 5.2).</b></p>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>	<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>
<p><b>LIEES A L'ASPIRINE</b> Associations déconseillées (...) -</p>	<p><b>LIEES A L'ASPIRINE</b> <b>Associations déconseillées</b> (...) <b>+ Anagrélide</b> <b>Majoration des évènements hémorragiques</b></p>
<p><b>Associations contre-indiquées</b></p> <p><b>+ Dopaminergiques</b> Antagonisme réciproque entre l'agoniste dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un anti-émétique dénué d'effets extrapyramidaux.</p> <p><b>+ Levodopa</b> Antagonisme réciproque entre la lévodopa et le neuroleptique. Utiliser un anti-émétique dénué d'effets extrapyramidaux.</p> <p><b>Associations déconseillées</b></p> <p><b>+ Consommation d'alcool</b> Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre</p>	<p><b>Associations contre-indiquées</b></p> <p><b>+ Dopaminergiques</b> Antagonisme réciproque entre l'agoniste dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un anti-émétique dénué d'effets extrapyramidaux.</p> <p><b>+ Levodopa</b> Antagonisme réciproque entre la lévodopa et le neuroleptique. Utiliser un anti-émétique dénué d'effets extrapyramidaux.</p> <p><b>+ Alcool (boisson ou excipient)</b> Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de</p>

Ancien RCP	RCP actuel
<p>dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p>	<p>machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p>
<p><b><u>Association faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b></p> <p><b>+ Lithium</b> Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.</p> <p><b><u>Associations à prendre en compte</u></b></p> <p><b>+ Antihypertenseurs</b> Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.</p> <p><b>+ Dérivés nitrés et apparentés</b> Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.</p> <p><b>+ Autres médicaments sédatifs</b> Il faut prendre en compte que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p><b>+ Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol), bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque</b> Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).</p> <p><b>+ Prilocaine</b> Risque d'addition des effets méthémoglobinisants, en particulier chez le nouveau-né.</p>	<p><b><u>Association faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b></p> <p><b>+ Lithium</b> Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.</p> <p><b><u>Associations à prendre en compte</u></b></p> <p><del><b>+ Antihypertenseurs</b> Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.</del></p> <p><del><b>+ Dérivés nitrés et apparentés</b> Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.</del></p> <p><b>+ Autres médicaments sédatifs</b> Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p><b>+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque</b> Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).</p> <p><b>+ Prilocaine</b> Risque d'addition des effets méthémoglobinisants, en particulier chez le nouveau-né.</p> <p><b>+ Orlistat</b></p> <p>Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat</p>
<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p>	<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p>

Ancien RCP	RCP actuel
<p><b><u>Grossesse</u></b></p>	<p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p><b>La présence d'aspirine conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse.</b></p>
<p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.</p> <p>Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool et également par la prise de médicaments dépresseurs du SNC.</p>	<p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>L'attention est appelée sur les risques de somnolence, d'étourdissements, de dyskinésie et de dystonie qui peuvent affecter la vision et également interférer avec la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p> <p>Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool et également par la prise de médicaments dépresseurs du SNC.</p>

Ancien RCP	RCP actuel
<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>Les effets secondaires suivants ont été observés avec l'association aspirine et métoprolopramide : acouphènes, asthénie, étourdissements, vertiges, raideurs musculaires, myalgies, somnolence, palpitations, diarrhées, ulcères digestifs, gastralgies, augmentation de la durée des règles. Compte tenu de la présence des deux principes actifs, les effets secondaires liés à chacun d'eux peuvent, en principe, être observés.</p> <p><b><u>Effets indésirables pouvant survenir avec l'aspirine</u></b></p> <p><i><u>Effets sur le système nerveux central :</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• céphalées, vertiges,</li> <li>• sensation de baisse de l'acuité auditive,</li> <li>• bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.</li> </ul> <p><i><u>Effets hématologiques :</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.</li> <li>• Hémorragies intracrâniennes.</li> </ul> <p><i><u>Effets gastro-intestinaux :</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs abdominales.</li> <li>• Hémorragies digestives patentes (hématémèse, mélaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée.</li> <li>• Ulcères gastriques et perforations</li> </ul>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>Les effets secondaires suivants ont été observés avec l'association aspirine et métoprolopramide : acouphènes, asthénie, étourdissements, vertiges, raideurs musculaires, myalgies, somnolence, palpitations, diarrhées, ulcères digestifs, gastralgies, augmentation de la durée des règles. Compte tenu de la présence des deux principes actifs, les effets secondaires liés à chacun d'eux peuvent, en principe, être observés.</p> <p><b><u>Effets indésirables pouvant survenir avec l'aspirine</u></b></p> <p><i><u>Affections du système nerveux</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• céphalées, vertiges,</li> <li>• sensation de baisse de l'acuité auditive,</li> <li>• bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.</li> </ul> <p><i><u>Affections hématologiques :</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.</li> <li>• Hémorragies intracrâniennes.</li> </ul> <p><i><u>Affections gastro-intestinales :</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs abdominales.</li> <li>• Hémorragies digestives patentes (hématémèse, mélaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée.</li> <li>• <b>œsophagites, colites</b>, ulcères ou perforations gastro-intestinales.</li> </ul>

Ancien RCP	RCP actuel
<p><u>Réaction d'hypersensibilité</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaire.</li> <li>• Réactions cutanées.</li> <li>• Réactions anaphylactiques.</li> <li>• Asthme.</li> <li>• Œdème de Quincke.</li> </ul> <p><u>Affections hépatobiliaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte du foie, principalement hépatocellulaire.</li> <li>• Augmentation des enzymes hépatiques.</li> </ul> <p><b><u>Effets indésirables pouvant survenir avec le métoclopramide :</u></b></p> <p><u>Troubles du système nerveux et manifestations psychiatriques:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptômes extrapyramidaux précoces : risque de survenue majoré chez l'enfant, l'adulte jeune et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique : il s'agit de dystonies et de dyskinésies 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 opisthonos (voir rubrique 4.4).</li> <li>• Syndrome parkinsonien, tremblements, akathisie.</li> <li>• Dyskinésies tardives : au cours du traitement prolongé, en particulier chez le sujet âgé ; il s'agit le plus souvent de dyskinésies bucco-faciales. Les extrémités et le tronc semblent être intéressés dans une moindre mesure. Les mouvements peuvent être de type choréo-athétosique (voir rubrique 4.4).</li> <li>• Somnolence, lassitude, hallucinations, confusion, vertiges, plus rarement céphalées, insomnies.</li> <li>• Cas isolés de dépression.</li> <li>• Convulsions en particulier chez les patients épileptiques (voir rubrique 4.4) ou présentant d'autres facteurs favorisants et/ou lors de surdosage.</li> <li>• Exceptionnellement, un syndrome malin des neuroleptiques.</li> </ul>	<p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• œdème pulmonaire non cardiogénique</li> </ul> <p><u>Affections du système immunitaire</u></p> <p><u>Réaction d'hypersensibilité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaire.</li> <li>• Réactions cutanées.</li> <li>• Réactions anaphylactiques.</li> <li>• Asthme.</li> <li>• Œdème de Quincke.</li> </ul> <p><u>Affections hépatobiliaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte du foie, principalement hépatocellulaire.</li> <li>• Augmentation des enzymes hépatiques.</li> </ul> <p><b><u>Effets indésirables pouvant survenir avec le métoclopramide :</u></b></p> <p><u>Affections du système nerveux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptômes extrapyramidaux précoces : risque de survenue majoré chez l'enfant, l'adulte jeune et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique : il s'agit de dystonies et de dyskinésies 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 opisthonos (voir rubrique 4.4).</li> <li>• Syndrome parkinsonien, tremblements, akathisie.</li> <li>• Dyskinésies tardives : au cours du traitement prolongé, en particulier chez le sujet âgé ; il s'agit le plus souvent de dyskinésies bucco-faciales. Les extrémités et le tronc semblent être intéressés dans une moindre mesure. Les mouvements peuvent être de type choréo-athétosique (voir rubrique 4.4).</li> <li>• Somnolence, lassitude, hallucinations, confusion, vertiges, plus rarement céphalées, insomnies.</li> <li>• Convulsions en particulier chez les patients épileptiques ou présentant d'autres facteurs favorisants et/ou lors de surdosage.</li> <li>• Exceptionnellement, un syndrome malin des neuroleptiques.</li> </ul>

Ancien RCP	RCP actuel
<p><u>Troubles gastro-intestinaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée, gaz intestinaux</li> </ul> <p><u>Troubles hématologiques:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De très rares cas de méthémoglobinémies pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome b5 réductase ont été rapportés (voir rubrique 4.4).</li> <li>• De très rares cas de sulfhémoglobinémies ont été rapportés, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate.</li> </ul> <p><u>Troubles endocriniens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperprolactinémie parfois symptomatique (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie).</li> </ul> <p><u>Troubles généraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lassitude</li> <li>• Vertiges.</li> <li>• De rares cas de céphalées, insomnies.</li> <li>• Réactions allergiques incluant un choc anaphylactique</li> <li>• Asthénie.</li> </ul> <p><u>Troubles cardiovasculaires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des cas d'hypotension ont pu être observés.</li> <li>• Des cas de bradycardie, de bloc sino-auriculaire ont été rapportés, en particulier avec la forme injectable du métoclopramide seul.</li> <li>• Cas d'arrêts cardiaques en particulier avec la forme injectable du métoclopramide seul.</li> </ul> <p><b>4.9. Surdosage</b></p> <p>Compte tenu de la posologie préconisée, un</p>	<p><u>Affections psychiatriques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hallucinations, confusion</li> <li>• Cas isolés de dépression.</li> </ul> <p><u>Affections gastro-intestinales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée, gaz intestinaux.</li> </ul> <p><u>Affections hématologique et du système lymphatique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De très rares cas de méthémoglobinémies pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome b5 réductase ont été rapportés (voir rubrique 4.4).</li> <li>• De très rares cas de sulfhémoglobinémies ont été rapportés, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate.</li> </ul> <p><u>Affections endocriniennes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperprolactinémie parfois symptomatique (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie).</li> </ul> <p><u>Affections du système immunitaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions allergiques incluant un choc anaphylactique</li> </ul> <p><u>Troubles généraux:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthénie, lassitude.</li> </ul> <p><u>Affections cardiaques et affections vasculaires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des cas d'hypotension ont pu être observés.</li> <li>• Des cas de bradycardie, de bloc sino-auriculaire ont été rapportés, en particulier avec la forme injectable du métoclopramide seul.</li> <li>• Cas d'arrêts cardiaques en particulier avec la forme injectable du métoclopramide seul.</li> <li>• Cas d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme</li> <li>• Cas de torsades de pointes.</li> </ul> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b> 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 : <a href="http://www.anism.sante.fr">www.anism.sante.fr</a>.</p> <p><b>4.9. Surdosage</b></p>

Ancien RCP	RCP actuel
<p>surdosage est improbable, même chez le sujet âgé. Cependant, en cas d'intoxication, les réactions toxiques sont principalement attribuables à l'aspirine.</p> <p><b><u>Lié à l'acide acétylsalicylique</u></b></p> <p><u>Symptômes cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, nausées sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.</li> <li>• Intoxication sévère : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.</li> </ul>	<p>Compte tenu de la posologie préconisée, un surdosage est improbable, même chez le sujet âgé. Cependant, en cas d'intoxication, les réactions toxiques sont principalement attribuables à l'aspirine.</p> <p><b><u>Lié à l'acide acétylsalicylique</u></b></p> <p><u>Symptômes cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, nausées sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.</li> <li>• Intoxication sévère : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.</li> </ul>
<p><u>Conduite d'urgence:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.</li> <li>• Décontamination digestive et administration de charbon activé.</li> <li>• Contrôle de l'équilibre acido-basique.</li> <li>• Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.</li> <li>• Traitement symptomatique.</li> </ul> <p><b><u>Lié au métopropramide</u></b></p> <p>Aucune létalité n'a été observée avec absorption massive accidentelle de métopropramide ou dans un but de suicide. Des symptômes extrapyramidaux, somnolence, troubles de conscience, confusion, hallucinations, convulsions peuvent survenir.</p> <p><u>Conduite d'urgence :</u></p> <p>En cas de symptômes extra-pyramidaux liés au non à un surdosage, la thérapeutique est uniquement</p>	<p><u>Conduite d'urgence:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.</li> <li>• Décontamination digestive et administration de charbon activé.</li> <li>• Contrôle de l'équilibre acido-basique.</li> <li>• Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.</li> <li>• Traitement symptomatique.</li> </ul> <p>Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.8). Cet effet indésirable peut être fatal en cas de surdosage.</p> <p><u>Symptômes :</u> détresse respiratoire avec notamment dyspnée, tachycardie.</p> <p><u>Conduite d'urgence :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisation en milieu hospitalier spécialisé</li> <li>• Traitement approprié tel que ventilation en décubitus ventral avec pression expiratoire positive, hémodialyse et inhalation de monoxyde d'azote. »</li> </ul> <p><b><u>Lié au métopropramide</u></b></p> <p><u>Symptômes cliniques</u></p> <p>Aucune létalité n'a été observée avec absorption massive accidentelle de métopropramide ou dans un but de suicide. Des symptômes extrapyramidaux, somnolence, troubles de conscience, confusion, hallucinations, convulsions voire un arrêt cardio-respiratoire peuvent survenir.</p> <p><u>Conduite d'urgence :</u></p>

Ancien RCP	RCP actuel
<p>symptomatique (benzodiazépines et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques). On pourra renouveler leur administration afin de prévenir la récurrence des symptômes.</p> <p>En cas de méthémoglobémie, le bleu de méthylène à la dose de 1 mg/kg a été efficace en perfusion lente.</p> <p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b></p>	<p>En cas de symptômes extra-pyramidaux liés au non à un surdosage, la thérapeutique est uniquement symptomatique (benzodiazépines et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques). On pourra renouveler leur administration afin de prévenir la récurrence des symptômes.</p> <p>Un traitement et une surveillance continue des fonctions cardiovasculaire et respiratoire doivent être mis en œuvre en fonction de l'état clinique.</p> <p>En cas de méthémoglobémie, le bleu de méthylène à la dose de 1 mg/kg a été efficace en perfusion lente.</p> <p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p><b><u>Métoclopramide</u></b></p> <p><b>Insuffisance rénale</b> 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 &lt;10 mL/minute).</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Une accumulation du métoclopramide a été observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique, associée à une diminution de 50% de la clairance plasmatique.</p>