

AVIS DE LA COMMISSION

21 février 2001

21 mars 2001

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans
par arrêté du 25 juillet 1997 – (J.O. du 5 août 1997)

PREPULSID 10 mg, comprimé sécable – B/40

PREPULSID ADULTES 1 mg/ml, suspension buvable en flacon – 200 ml

**PREPULSID ENFANTS ET NOURRISSONS 1 mg/ml, suspension buvable en flacon –
100 ml**

Laboratoires JANSSEN-CILAG

Cisapride

Liste I

Date de l'AMM : 20 avril 1988
restriction d'indication : 19 juillet 2000

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables
aux assurés sociaux.

I B CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif :

Cisapride.

Indications thérapeutiques :

PREPULSID ENFANTS ET NOURRISSONS 1 mg/ml, suspension buvable (flacon 100 ml)

RESERVE A L'ENFANT

- **chez le nouveau-né** (jusqu'à 28 jours) : en cas de résistance aux traitements usuels (épaississants de l'alimentation, traitements médicamenteux), traitement du reflux gastro-oesophagien compliqué (de pathologie respiratoire ou ORL ou d'œsophagite ulcérée).
- **chez le nourrisson et le petit enfant jusqu'à 36 mois** : en cas de résistance aux traitements usuels (épaississants de l'alimentation, traitements médicamenteux), traitement du reflux gastro-oesophagien compliqué (de pathologie respiratoire ou ORL, d'œsophagite ulcérée ou de troubles de la croissance).

PREPULSID ADULTES 1 mg/ml, suspension buvable en flacon – 200 ml et PREPULSID 10 mg, comprimé sécable – B/40

Traitement de la gastroparésie symptomatique prouvée de manière objective (de préférence par mesure isotopique de la vidange gastrique) en cas d'échec des autres traitements médicamenteux.

Posologie :

PREPULSID ENFANTS ET NOURRISSONS 1 mg/ml, suspension buvable (flacon 100 ml)

Le cisapride sera administré 15 minutes au moins avant les repas, et au coucher lorsqu'une quatrième prise est nécessaire.

Cette présentation est réservée à l'enfant.

La dose est de 0.2 mg/kg (soit 1 ml/5 kg) par prise, 3 ou 4 fois par jour, sans dépasser 0.8 mg/kg/j.

Cette dose par prise nécessite l'utilisation de la mesurette graduée en kg. En pratique, chaque graduation de la mesurette correspond à la dose à administrer pour 1 kg et par prise, par exemple, la graduation 4 correspond à la dose à administrer, par prise, à un enfant de 4 kg.

Le cisapride ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse.

PREPULSID 10 mg, comprimé sécable – B/40

Cette présentation est réservée à l'adulte. Pour l'enfant, il faut utiliser la forme PREPULSID ENFANTS ET NOURRISSONS 1 mg/ml, suspension buvable en flacon avec mesurette graduée.

Le cisapride sera accompagné d'un verre d'eau, 15 minutes au moins avant les repas.
Le cisapride ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse.

En règle générale :

Troubles liés à un retard de l'évacuation gastrique (gastroparésie) : 30 mg par jour, soit 1 comprimé 3 fois par jour.

PREPULSID ADULTES 1 mg/ml, suspension buvable en flacon – 200 ml

Cette présentation est réservée à l'adulte. Pour l'enfant, il faut utiliser la forme PREPULSID ENFANTS ET NOURRISSONS 1 mg/ml, suspension buvable en flacon avec mesurette graduée.

Le cisapride sera administré au moins 15 minutes au moins avant les repas, à raison de 30 mg par jour, soit 2 cuillères mesure 3 fois par jour.

1 cuillère mesure contient 5 mg de cisapride.

Le cisapride ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

Avis précédents du 10 mai 1989, du 20 octobre 1993 et du 19 mars 1997

III - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION
--

Classement dans la classification ATC 2000 :

A	:	Voies digestives et métabolisme
03	:	Antispasmodiques, anticholinergiques et stimulant de la motricité intestinale
F	:	Stimulants de la motricité intestinale
A	:	Stimulants de la motricité intestinale
02	:	cisapride

Classement dans la nomenclature ACP :

A	:	Appareil digestif et métabolisme
AG	:	Gastroentérologie
C9	:	Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux
P3	:	Stimulants de la motricité digestive

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus (Présentations adaptées aux nouveau-nés, nourrissons et enfants jusqu'à 36 mois)

Médicaments de comparaison

PERIDYS 10 mg, suspension buvable

MOTILIUM suspension buvable

Ces 2 spécialités sont indiquées en traitement de 1^{ère} intention.

Médicaments à même visée thérapeutique

GAVISCON suspension buvable pour nourrisson et nouveau-né

MOPRAL 10 mg (chez l'enfant de plus de 1 an)

TAGAMET 200 mg, comprimé effervescent

CIMETIDINE MERCK 200 mg, comprimé effervescent*

(*ces spécialités ont des indications plus larges que celles de TAGAMET)

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Actualisation des données

Les indications thérapeutiques de ces spécialités ont été modifiées et réduites à une population très limitée suite à une révision de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité.

Les effets indésirables cardiaques rapportés avec PREPULSID (troubles du rythme) peuvent être graves mais de fréquence rare et surviennent le plus souvent en présence de facteurs de risques (l'association à des médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de cisapride et ainsi majorer le risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme cardiaque graves (torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire).

Contre-indications

- Associations aux formes orales et parentérales
- Médicaments inhibiteurs enzymatiques puissants du cytochrome P450 3A4 (antifongiques azolés, macrolides, antiprotéases, néfazodone).
- Associations aux médicaments donnant des torsades de pointes et/ou prolongant l'intervalle QT.
- Association au diphémanil
- Hypokaliémie ou hypomagnésémie connue
- Bradycardie cliniquement significative
- Syndrome du QT long congénital ou antécédents familiaux de syndrome du QT long congénital.

Mises en garde

Avant toute prescription, il est indispensable de prendre en compte et d'évaluer le risque potentiel de troubles du rythme cardiaque pouvant être grave, voire mortels.

Le rapport bénéfice risque d'un traitement par cisapride doit être évalué chez les patients présentant, ou susceptibles de présenter les facteurs favorisant de troubles du rythme cardiaque suivant :

- antécédents de maladie cardiaque (arythmie ventriculaire grave, bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré, dysfonctionnement sinusal, insuffisance cardiaque, cardiopathie)
- antécédents familiaux de mort subite, insuffisance rénale (en particulier, en cas de dialyse chronique)
- broncho-pneumopathie chronique obstructive grave
- insuffisance respiratoire
- facteurs favorisant la survenue de désordres électrolytiques

Chez ces patients, un ECG, un bilan électrolytique sérique (potassium et magnésium) et un bilan de la fonction rénale devront être réalisés avant traitement et le cisapride sera administré sous contrôle médical approprié. Le cisapride ne devra pas être prescrit chez les patients présentant un intervalle QTc > 450 msec ou des désordres électrolytiques non corrigés.

En raison de la présence de saccharose ce médicament est contre indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase isomaltase.

Précaution d'emploi

Ce médicament contient 0,39 mg/ml de sodium : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé stricte.

Associations contre-indiquées

Le cisapride est métabolisé principalement par le CYP3A4 ; l'administration concomitante, par voie orale ou parentérale, de médicaments inhibiteurs de ce cytochrome peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de cisapride et ainsi majorer le risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme cardiaque grave, incluant tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes.

Stratégie thérapeutique

Le rapport bénéfice risque de cette spécialité est actuellement en cours de réévaluation au sein de l'union Européenne.

En l'attente des résultats de cette réévaluation, PREPULSID dans ses indications révisées doit être actuellement considéré uniquement comme un médicament de recours dans des situations graves en cas d'échec des autres traitements:

- chez le nouveau né, le nourrisson et chez le petit enfant jusqu'à 36 mois dans le RGO compliqué (notamment en cas de situations préoccupantes : vomissements importants, amaigrissements)
- chez l'adulte dans le traitement de la gastroparésie

Réévaluation du service médical rendu

PREPULSID ENFANTS ET NOURRISSONS 1 mg/ml, suspension buvable (flacon 100 ml)

L'affection concernée par ces spécialités peut présenter un caractère de gravité.

Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un médicament de recours.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses en 1ère intention

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est modéré.

PREPULSID ADULTES 1 mg/ml, suspension buvable en flacon – 200 ml et PREPULSID 10 mg, comprimé sécable – B/40

L'affection concernée par ces spécialités peut présenter un caractère de gravité.

Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un médicament de recours.

Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses en 1ère intention

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est faible.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans la nouvelle indication thérapeutique et la posologie de l'AMM.

Bien que les pratiques ne soient pas superposables aux USA et en France, la Commission attire l'attention sur l'apparente inefficacité des mises en garde effectuées sur l'utilisation de PREPULSID comme ceci vient d'être souligné dans une publication (JAMA décembre 2000, vol 284, p 3036). En tout état de cause, la Commission estime nécessaire de mettre en place des études mesurant l'impact de la diffusion d'informations de mise en garde concernant le bon usage des spécialités.

Taux de remboursement : 35%