

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

CYTOTEC 200 µg, comprimés

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 328 786 42)

Laboratoire PFIZER

DCI	misoprostol
Code ATC (2014)	A02BB01 (Prostaglandines)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence par la Direction Générale de la Santé et la Direction de la Sécurité Sociale en application de l'article R-163-19 du Code de la Sécurité Sociale. Renouvellement de l'inscription.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. »

SMR	Reste faible
Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité CYTOTEC est un traitement de deuxième intention dans le traitement préventif des lésions et des complications gastroduodénales induites par les AINS chez les sujets à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable, en cas de contre-indications ou d'intolérance aux IPP.
Recommandations	La Commission insiste sur le respect des conditions de prescription préconisées dans l'AMM de CYTOTEC, notamment l'indication thérapeutique, la posologie, et la voie d'administration (voie orale).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 6 mai 1986	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2014 A A02 A02B A02BB A02BB01	Voie digestive et métabolisme Médicaments pour les troubles de l'acidité Médicaments de l'ulcère gastroduodénal et du reflux gastro-œsophagien Prostaglandines misoprostol

02 CONTEXTE

La Commission a rendu en 2006 un avis favorable au maintien de l'inscription de CYTOTEC sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, dans la seule indication : « Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS) chez lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable » (SMR faible, avis du 18 janvier 2006). Dans ce même avis, la Commission avait en effet estimé que le SMR de CYTOTEC était insuffisant dans ses autres indications.

Lors de la dernière réévaluation en 2011¹, suite à une saisine de la HAS par la Direction de la Sécurité Sociale², la commission de la Transparence avait jugé dans son avis que le SMR restait faible dans la seule indication remboursée et qui fait l'objet de la présente évaluation.

La présente réévaluation du SMR de CYTOTEC fait suite à une saisine de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de la Sécurité Sociale, d'une part, et aux événements vasculaires rapportés en lien avec le mésusage dont ce médicament fait l'objet, d'autre part.

Pour rappel, le misoprostol a l'AMM en gynécologie-obstétrique pour les spécialités GYMISO 200 µg et MISOONE 400 µg par voie orale uniquement, dans l'interruption médicale de grossesse au plus tard au 49^{ème} jour, en association à la mifépristone. La spécialité GYMISO a de plus une indication dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse (au 1^{er} trimestre). La spécialité CYTOTEC est utilisée hors AMM dans les indications actuelles de GYMISO et MISOONE ou dans d'autres indications gynéco-obstétricales, ou encore à des doses, durées et voies d'administration différentes (voies intra-vaginales notamment) de celles mentionnées dans l'AMM.

En parallèle, le laboratoire a demandé le renouvellement d'inscription de sa spécialité sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

¹ Avis de la Commission de la transparence du 19 octobre 2011 pour CYTOTEC.

² Saisine à la demande de la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le service médical rendu par les spécialités dont le taux de participation de l'assuré a été modifié sur la base d'un SMR faible apprécié par la Commission de la transparence avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 5 janvier 2010²).

Depuis la dernière réévaluation, le RCP a fait l'objet de modifications (cf. rubriques « 9.2 Tolérance » et « Annexe ») datant du 9 septembre 2013. Celles-ci sont également présentées dans cet avis.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif ;
- Traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS, en se limitant aux sujets chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable ;
- **Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. »**

04 POSOLOGIE

« Le CYTOTEC (misoprostol) comprimé sécable 200 µg est destiné à la voie orale uniquement et ne doit pas être administré par toute autre voie d'administration.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau.

Posologie

[...]

Traitement préventif des lésions et complications gastroduodénales : 1/2 comprimé à 200 µg 4 fois par jour, ou un comprimé à 200 µg 2 fois par jour, soit 400 µg par jour pendant 10 jours ; puis, si cette dose est bien tolérée, 1 comprimé à 200 µg 4 fois par jour, soit 800 µg par jour. En cas d'intolérance (diarrhée) à la dose élevée, la dose de 400 µg par jour doit être poursuivie.

Fréquence d'administration

En fonction de l'indication, la posologie est à répartir en 2 à 4 prises par jour, de préférence pendant un repas et si nécessaire au coucher.

Enfants

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{3,4,5}

Les lésions digestives hautes induites par les AINS comportent, outre les ulcères pouvant se compliquer d'hémorragie ulcéreuse ou de perforation, des lésions de gastrite, ulcérées ou non, pouvant elles aussi entraîner des hémorragies digestives. La prévention des complications ulcéreuses liées aux AINS repose en premier lieu sur l'évaluation correcte de l'indication. En cas de nécessité de poursuivre un traitement par AINS (y compris aspirine à dose > 300 mg par jour), il convient toujours de prescrire ce médicament à la posologie la plus faible et pendant la durée la plus courte compatible avec l'effet recherché.

La prescription d'un antisécrétoire gastrique en association au traitement par AINS, dans l'objectif de prévenir des lésions digestives et leurs complications, peut être justifiée dans les situations de risque clairement identifiées, notamment : sujet de plus de 65 ans, antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal (une infection à *Helicobacter pylori* doit alors être recherchée et traitée).

Dans ces situations à risque, un traitement préventif peut être associé pendant la durée du traitement anti-inflammatoire.

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont le traitement de choix (lansoprazole 15 mg/j, oméprazole 20 mg/j, ésoméprazole 20 mg/j, pantoprazole 20 mg/j), utilisés à demi-dose (sauf pour l'oméprazole) ; il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire à les prescrire à pleine dose. La tolérance des IPP est bonne mais leur utilisation doit être raisonnée et tenir compte des données actuelles résultant des essais cliniques effectués dans divers domaines de la pathologie digestive haute. Il n'est pas recommandé de prolonger leur prescription après arrêt des AINS. La prescription d'IPP en prévention des lésions induites par les AINS chez des malades de plus de 65 ans ou ayant des facteurs de risque, ne peut se faire sans endoscopie préalable. Il convient également de prendre en compte la possibilité d'interaction médicamenteuse avec le clopidogrel.

- Plus rarement, un recours au misoprostol peut être envisagé, à la dose initiale de 100 µg quatre fois par jour pendant 10 jours puis, s'il est bien toléré, 200 µg quatre fois par jour. Le misoprostol n'a plus qu'une place mineure dans la prévention des lésions et des complications gastroduodénales liées aux AINS. En effet, il a été démontré une meilleure efficacité à la dose maximale de 800 µg par jour, dose mal tolérée (douleurs abdominales, diarrhées). Les recommandations de l'Afssaps de 2007 sur les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte soulignent également que cette mauvaise tolérance, avec comme corollaire une mauvaise observance thérapeutique, fait que le misoprostol n'est pas recommandé en première intention dans la prévention des lésions digestives induites par les AINS. Dans cette indication, les IPP possèdent un meilleur rapport efficacité/effets indésirables. De plus, d'après les données d'utilisation de CYTOTEC dans cette indication, il semble que le besoin soit couvert par les IPP.

L'utilisation d'un antisécrétoire ne doit pas dispenser de poser avec précision la question du rapport bénéfice-risque de la prescription d'un AINS.

³ ANSM. Rappel des règles de bon usage des AINS. Juillet 2013. Site ANSM. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf [accédé le 25/09/2015]

⁴ AFSSAPS. Recommandations de bonnes pratiques. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Site SNFGE. www.snfge.org/download/file/fid/341. [accédé le 25/09/2015].

⁵ Avis de la Commission de la transparence du 7 janvier 2009. Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de CYTOTEC, analogue de la prostaglandine, sont les médicaments anti-sécrétoires gastriques indiqués dans la prévention des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. Il s'agit des inhibiteurs de la pompe à protons.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge
INEXIUM (ésoméprazole) <i>Astrazeneca</i> et ses génériques	Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien doit être poursuivi : prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.	15/02/2002 (RI**)	Important	Oui
LANZOR (lanzoprazole) <i>Sanofi-Aventis</i> et ses génériques	Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque nécessitant un traitement continu par AINS.	17/10/2012 (RI)	Important	Oui
OGAST (lanzoprazole) <i>Takeda</i> et ses génériques		7/11/2012 (RI)	Important	Oui
OGASTORO (lanzoprazole) <i>Takeda</i> et ses génériques		7/11/2012 (RI)	Important	Oui
MOPRAL (oméprazole) <i>Astra Zeneca</i> et ses génériques	Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque.	16/09/2015 (RI)	Important	Oui
ZOLTUM (oméprazole) <i>Astra Zeneca</i> et ses génériques		16/09/2015 (RI)	Important	Oui
EUPANTOL (pantoprazole) <i>Takeda</i> et ses génériques	Prévention des ulcères gastroduodénaux induits par les AINS non sélectifs chez des patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS.	09/05/2012 (RI)	Important	Oui
INIPOMP (pantoprazole) <i>Takeda</i> et ses génériques	Traitement préventif des ulcères gastroduodénaux induits par les AINS non sélectif chez les patients à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire doit être poursuivi.	09/05/2012 (RI)	Important	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

** RI : renouvellement d'inscription

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité CYTOTEC possède une AMM en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni, où elle est prise en charge.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seul l'historique des évaluations de l'indication concernée par cette réévaluation est présenté ci-dessous⁶.

Date de l'avis (motif de la demande)	25/04/1990 et 23/05/1990 Extension d'indication
Indication	Traitement préventif des lésions gastriques induites par les AINS chez les patients à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire de durée prolongée est jugé indispensable.
SMR/AMSR	Non applicable

Date de l'avis (motif de la demande)	18/11/1992 Renouvellement d'inscription
SMR/AMSR	Non applicable

Date de l'avis (motif de la demande)	19/03/1997 et 23/04/1997 Renouvellement d'inscription
Indication	Nouveau libellé d'AMM : Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable
SMR (libellé)	« Le SMR de CYTOTEC justifie le maintien de la prise en charge. »
ASMR (libellé)	« Dans le cadre de l'extension de ces indications, compte tenu - d'une part : de l'efficacité du produit sur la réduction significative du risque de complications graves - d'autre part : de l'incertitude de son efficacité à la seule posologie de 400 µg par jour, de sa tolérance peu satisfaisante notamment au plan digestif, limitant son utilisation à la posologie de 800 µg, cette spécialité présente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à la stratégie thérapeutique actuellement préconisée. »

Date de l'avis (motif de la demande)	13/09/2000 Renouvellement d'inscription
SMR	Important

⁶ La spécialité CYTOTEC a l'AMM dans d'autres indications que celle évaluée dans cet avis : traitement de l'ulcère duodénal évolutif ou gastrique, et traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS (se limitant aux sujets chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable). Lors de l'examen de son renouvellement d'inscription le 18 janvier 2006, la Commission a estimé que le SMR de CYTOTEC était insuffisant dans ces indications.

Date de l'avis (motif de la demande)	18/01/2006 Renouvellement d'inscription
SMR (libellé)	« Les complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS) peuvent engager le pronostic vital. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen. Dans cette indication, les IPP possèdent un meilleur rapport efficacité/effets indésirables et représentent le traitement de choix. La tolérance de cette spécialité est peu satisfaisante, notamment digestive, limitant son utilisation à la posologie de 800 µg. Il existe des alternatives médicamenteuses. Le service médical rendu par cette spécialité est faible. »

Date de l'avis (motif de la demande)	19/10/2011 Renouvellement d'inscription et réévaluation du SMR.
SMR	« ► Les complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS) peuvent engager le pronostic vital. ► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif. ► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen. ► Une prévention des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens est recommandée chez les patients pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. La prise en compte des facteurs de risque repose sur : - l'âge (>65 ans) - les antécédents d'ulcère gastroduodénal - la pertinence de la prescription d'AINS compte-tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques. La stratégie thérapeutique repose sur l'utilisation des IPP qui possèdent un meilleur rapport efficacité/effets indésirables sur l'incidence des ulcères endoscopiques. Le misoprostol n'a plus qu'une place mineure dans la prévention des lésions et des complications gastroduodénales liées aux AINS. En effet, le misoprostol n'a démontré son efficacité sur la prévention des complications gastroduodénales graves qu'à la dose de 800 µg/jour qui est mal tolérée (diarrhée, douleurs abdominales). Les recommandations de l'Afssaps 2007 sur les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte soulignent également que cette mauvaise tolérance, avec comme corollaire une mauvaise observance thérapeutique, fait que le misoprostol n'est pas recommandé en première intention dans la prévention des lésions digestives induites par les AINS. Dans cette indication, les IPP possèdent un meilleur rapport efficacité/effets indésirables et représentent le traitement de choix. ► Il existe des alternatives médicamenteuses. Le service médical rendu par CYTOTEC reste faible dans cette indication de l'AMM. »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Depuis la dernière réévaluation de CYTOTEC par la Commission⁷ le 19 octobre 2011, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Pour rappel, dans le cadre de cette dernière réévaluation en 2011, la Commission avait examiné une revue systématique de la littérature réalisée par la collaboration Cochrane⁸. Les résultats de cette revue sont rappelés ci-après compte tenu de leur pertinence.

Revue systématique Cochrane (2011) évaluée dans l'avis de la Commission du 19/10/2011

La collaboration Cochrane a effectué une revue des essais randomisés comparatifs évaluant le misoprostol, les anti-H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans la prévention des lésions gastro-intestinales hautes chez des patients traités de façon chronique par AINS. Les articles ont été sélectionnés sur une période allant de 1966 à 2009. Ont été inclus dans cette revue 41 essais cliniques, dont 23 avaient évalué l'efficacité à long terme du misoprostol entre autres chez des patients traités par AINS pour une pathologie rhumatologique.

Résultats d'efficacité du misoprostol versus placebo

L'analyse groupée de 11 études (n=3 641) versus placebo a montré que le misoprostol réduisait significativement le risque de survenue d'ulcères endoscopiques gastriques (RR=0,26 ; IC 95 % : [0,17;0,39]), et duodénaux (RR=0,42 ; IC 95 % : [0,22;0,81]) après au moins trois mois de traitement. La réduction absolue de ce risque était respectivement de 12 et 3 % par rapport au placebo. La dose de 800 µg de misoprostol était associée au risque le plus faible (RR=0,18 ; IC 95 % : [0,12;0,27]), par rapport à celle de 400 µg/jour (RR=0,43 ; IC 95 % : [0,28;0,67]).

L'étude MUCOSA publiée par Silverstein et al.⁹, retenue dans cette revue, a inclus 8 843 patients dont 4 404 traités par misoprostol pendant 6 mois, et à la dose de 800 µg/j pour 67 % d'entre eux ; l'analyse des résultats de cette étude a montré une diminution du risque de survenue de complications digestives (hémorragie, sténose, perforation) (RR=0,60 ; IC 95 % : [0,36;0,98]).

Résultats d'efficacité du misoprostol versus inhibiteurs de la pompe à protons

Dans cette revue systématique, trois études publiées ont évalué l'efficacité du misoprostol par rapport aux IPP. Leur hétérogénéité n'a pas permis une analyse groupée fiable des données.

L'étude de Hawkey et al.¹⁰ a comparé le misoprostol 400 µg/j à l'oméprazole 20 mg/j et à un placebo, en termes de prévention de récurrence d'ulcère sous AINS, chez 725 patients ayant obtenu la guérison de leur ulcère après une première phase de 8 semaines de traitement par oméprazole 20 ou 40 mg/j ou misoprostol 800 µg/j. A l'issue de la première phase de traitement de l'ulcère, les patients étaient de nouveau randomisés pour une phase de prophylaxie secondaire de 6 mois. L'existence d'une période de transition entre les deux phases est inconnue. Le taux d'échec du traitement en phase de prophylaxie à 6 mois (défini comme la récurrence d'ulcères, d'au moins 10

⁷ Avis de la Commission pour le renouvellement d'inscription et la réévaluation du SMR de CYTOTEC du 19 octobre 2011.

⁸ Rostom A, Dube C, Wells G et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6.

⁹ Silverstein F, Graham D, Senior J et al. Misoprostol reduces gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1995;123:241-9.

¹⁰ Hawkey C, Karrasch J, Szczepanski L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 1998;338:727-34.

érosions gastriques ou duodénales, de symptômes modérés de dyspepsie, ou d'effets indésirables entraînant l'arrêt de l'étude) au décours de cette phase de prophylaxie secondaire, a été inférieur sous oméprazole 20 mg/j (39 %) par rapport au misoprostol 400 µg/j (52 %) ($p=0,001$) ; le pourcentage d'arrêt d'étude était d'environ 17 % sous misoprostol, de 12 % sous oméprazole, et de 10 % sous placebo, principalement pour effets indésirables (8 %, 4 % et 2 % respectivement).

L'étude de Graham *et al.*¹¹ a comparé le misoprostol 800 µg/j au lansoprazole 15 ou 30 mg/j et à un placebo, en termes de prévention d'une récurrence d'ulcère gastrique sous AINS sur 12 semaines, chez 537 patients avec antécédents d'ulcères dont environ 40 % avaient déjà reçu un traitement par antisécrotoire gastrique dans les 8 semaines précédentes. Le pourcentage de patients avec une récurrence d'ulcère gastrique à 12 semaines a été de 49 % sous placebo, 7 % sous misoprostol 800 µg et de 18 et 20 % sous lansoprazole 30 et 15 mg. Il est à noter que le pourcentage d'arrêt d'étude était supérieur dans le groupe misoprostol avec 17 %, identique au groupe placebo, versus 10 et 14 % pour chacun des dosages de lansoprazole. Ainsi après avoir considéré ces arrêts comme des échecs de traitement, aucune différence entre les deux traitements n'a été retrouvée.

L'étude de Stupnicki *et al.*¹² a comparé le misoprostol 400 µg/j au pantoprazole 20 mg/j, en termes d'échec de traitement sur 6 mois chez 515 patients à risque d'ulcères. Le pourcentage de patients ayant eu un échec thérapeutique sur 6 mois a été de 11 % sous pantoprazole et de 30 % sous misoprostol. Le pourcentage d'arrêt prématuré de l'étude pour effets indésirables a été de 5 % sous pantoprazole et 13 % sous misoprostol.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

Pour rappel, les données issues de la revue systématique Cochrane réalisée en 2011 et précédemment évaluée, montraient une augmentation du risque de diarrhées sous misoprostol versus placebo ($RR=2,36$; IC 95 % [2,01;2,77]), de douleurs abdominales ($RR=1,36$; IC 95 % [1,20;1,55]) et de nausées ($RR=1,26$; IC 95 % [1,07;1,48])⁸.

Après analyse des doses, il s'avérait que le risque était augmenté à la dose de 600 et 800 µg/jour. Dans l'étude MUCOSA notamment, 42 % des patients sous misoprostol 800 µg/jour ont arrêté l'étude prématurément, le plus fréquemment en raison de diarrhées ou douleurs abdominales, rapportées par 17 % des patients (722 sur 4 404)⁹.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2008 au 30 juin 2014). Au 30 juin 2014, le rapport cumulatif des cas indiquait un cumul de 7 426 cas ayant rapporté spontanément 13 128 événements indésirables, dont 1 106 étaient des diarrhées, 944 des douleurs abdominales et 488 des nausées.

Il est fait mention dans le dernier PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2011 au 30 juin 2014, de 18 décès rapportés dont 16 dans le cadre d'une utilisation hors AMM : il s'agissait d'une infection ou d'un choc septique ($n=4$), de rupture utérine ($n=4$), d'un arrêt cardiaque ($n=1$). Une utilisation hors AMM a par ailleurs été rapportée pour 512 cas sur cette période : 254 cas avaient pour indication une interruption volontaire de grossesse, 79 cas un déclenchement du travail et 179 cas un usage gynécologique.

¹¹ Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR *et al.* Ulcer prevention in long term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind randomized, multicenter, active and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Archives of Internal Medicine* 2002;162:169–75.

¹² Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro Pet *al.* Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion* 2003;68:198-208.

9.2.3 Données issues de l'enquête de pharmacovigilance (2012/2013)¹³

Suite à la réunion du Comité Technique de Pharmacovigilance du 7 février 2012 au sujet du risque d'effets indésirables coronariens en lien avec l'utilisation du misoprostol dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG), l'ANSM a souhaité qu'une enquête de pharmacovigilance relative aux événements vasculaires (cérébraux et coronariens) soit mise en place.

A l'issue de l'enquête de pharmacovigilance, 12 effets indésirables vasculaires ont été retenus en France : 2 cas d'infarctus du myocarde (2 IDM, dont 1 dans une indication d'IVG), 7 cas d'angor ou de douleurs angineuses, 1 cas de douleur thoracique, 2 cas d'accidents ischémiques transitoires (2 AIT, dont 1 dans une indication d'IVG). Sur le plan international, parmi les 51 effets indésirables vasculaires retenus figuraient 20 cas d'IDM (dont 4 lors d'une IVG), 12 cas d'angor/angor instable (dont 1 dans une indication gynécologique), 14 cas d'AVC (dont 3 lors d'une IVG/fausses couches spontanées) et 1 cas d'AIT. Les cas d'IDM avaient été rapportés chez des femmes avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (tabac).

Les conclusions suivantes de l'enquête ont été présentées lors de la réunion du Comité Technique de Pharmacovigilance du 21 mai 2013 :

« Cette enquête a conclu à l'existence d'un risque d'effet indésirable vasculaire essentiellement coronaire, mais également cérébral, lors de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG. Ces effets sont rares, potentiellement graves, mais évitables car survenant en présence de facteurs de risque cardiovasculaires et lors d'une surexposition liée à l'utilisation hors AMM (double posologie par voie vaginale). Ceci justifie l'ajout de cet effet indésirable et d'une mise en garde dans le RCP de GYMISO et de CYTOTEC, similaires à celles qui existent déjà pour le géméprost. Par ailleurs, un avis des sociétés savantes semble nécessaire afin de connaître les raisons du non-respect de la posologie et de la voie d'administration préconisée pour le misoprostol dans l'IVG et d'envisager des recommandations d'utilisation. »

9.2.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe) en date du 09 septembre 2013, notamment concernant les rubriques suivantes :

Rubrique « 4.3. Contre-indications »

Les contre-indications chez la femme enceinte ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace ont été reformulées.

Rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

En ce qui concerne les femmes enceintes ou en âge de procréer, le RCP mentionne les mises en garde suivantes :

« Le CYTOTEC (misoprostol) est **contre-indiqué chez les femmes enceintes** car il peut induire des avortements, des malformations congénitales, des morts fœtales et des naissances prématurées (voir rubrique 4.3 du RCP). Des cas de rupture utérine et d'hémorragies ont été rapportés lors d'administration du CYTOTEC par voie vaginale.

Chez la femme en âge de procréer, une grossesse doit être exclue avant le début du traitement par misoprostol. Les patientes doivent être informées de l'importance d'une contraception efficace durant la période de traitement. En cas de suspicion de grossesse, le traitement par misoprostol doit être arrêté (voir rubriques 4.3, 4.6 et 4.8 du RCP). »

Les mises en garde du RCP ont été complétées chez les patients avec des affections gastro-intestinales :

¹³ Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013033. p 12-14. Site ANSM. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/47860dababd65356aee23a7c82974954.pdf [accédé le 25/09/2015]

« Des cas de saignements, d'ulcérations et de perforations gastro-intestinales ont été rapportés chez des patients traités par AINS, et recevant du misoprostol. Les médecins et les patients doivent rester vigilants face à de possibles ulcérations, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux. Si nécessaire, une endoscopie et une biopsie doivent être effectuées avant le traitement afin de s'assurer de l'absence d'une tumeur maligne dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Ces examens ou tout autre examen jugé nécessaire par le médecin doivent être réalisés à intervalles réguliers dans le cadre d'un suivi. La réponse symptomatique au misoprostol ne permet pas d'écarter la présence d'une tumeur gastrique maligne.

CYTOTEC doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des affections qui les prédisposent à des diarrhées, telles que des maladies inflammatoires intestinales.

Afin de réduire le risque de diarrhée, le misoprostol doit être pris pendant les repas. »

« Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée). »

Enfin, les modifications des mises en garde dans le RCP concernent le risque cardiovasculaire :

« CYTOTEC doit être utilisé avec précaution chez des patients pour lesquels une déshydratation serait dangereuse. Une surveillance particulière est recommandée chez ces patients.

Les résultats des études cliniques indiquent que le misoprostol n'entraîne pas d'hypotension aux doses efficaces dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux. Cependant, le misoprostol doit être utilisé avec précaution en présence de pathologie où l'hypotension peut entraîner des complications sévères (par exemple maladie cérébro-vasculaire, maladie de l'artère coronaire ou maladie vasculaire périphérique sévère dont l'hypertension).

Des accidents cardio-vasculaires graves potentiellement mortels (infarctus du myocarde et/ou spasmes coronaires et/ou accidents vasculaires cérébraux), ont été rapportés avec des prostaglandines, y compris le misoprostol, en particulier lors de l'utilisation d'une posologie élevée. Les facteurs de risque cardiovasculaires (et notamment le tabagisme chronique et /ou récent, ...) seront pris en considération.

Rubrique « 4.6. Grossesse et allaitement »

La contre-indication chez la femme enceinte a été développée avec en particulier l'ajout d'un risque d'augmentation de malformations congénitales, associé à l'exposition au misoprostol au premier trimestre.

Rubrique « 4.8 Effets indésirables »

Les effets indésirables identifiés, selon leur fréquence, sont les suivants :

- Très fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) : diarrhées et rash cutané ;
- Fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : sensation vertigineuse, céphalées, douleurs abdominales, constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, vomissements ;
- Peu fréquents ($\geq 1/1\,000$, $< 1\%$) : hémorragie vaginale (dont saignement vaginal post-ménopausique), saignements inter-menstruels, troubles menstruels et spasme utérin, fièvre ;
- Rares ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) : ménorragie, dysménorrhée ;
- Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique, embolie amniotique, contractions utérines anormales, mort fœtale, avortement incomplet, naissance prématurée, rétention placentaire, rupture utérine, perforation utérine, hémorragie utérine, malformations congénitales, spasmes coronaires, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, frissons.

« De rares cas de diarrhées profondes entraînant une déshydratation sévère ont été rapportées. »

09.3 Données d'utilisation

9.3.1 Données extrapolées IMS-EPPM

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), CYTOTEC a fait l'objet de 61 852 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données, et la voie d'administration utilisée pour CYTOTEC n'est pas connue. Il faut cependant souligner qu'environ 6 % des prescriptions de CYTOTEC ont été réalisées dans des indications en

gastro-entérologie et que plus de 86 % étaient réalisées dans des indications gynéco-obstétricales, dont au moins 40 % d'interruptions médicales de grossesse estimées. La posologie moyenne journalière était de 2,7 comprimés, avec 81 % de patients prenant 2 comprimés ou moins par jour.

9.3.2 Données issues de l'enquête d'utilisation des prostaglandines (2013)¹⁴

En complément de l'enquête de pharmacovigilance (voir rubrique « 9.2.3 Données issues de l'enquête de pharmacovigilance (2012/2013) »), une enquête d'utilisation des prostaglandines dans les IVG et fausses couches spontanées (FCS) a été réalisée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Tours, Bordeaux et Clermont-Ferrand dans les trois régions correspondantes.

Cette enquête a été réalisée via un questionnaire envoyé aux médecins pratiquant des IVG. Le taux de réponse a été de 67 %. Parmi les praticiens qui ont répondu, 8% utilisaient GYMISO, 76% CYTOTEK et 16% utilisaient l'un ou l'autre. Dans l'IVG médicamenteuse, 46% des praticiens utilisaient le misoprostol conformément à l'AMM ; ce pourcentage était de 30 % dans l'indication de l'IVG chirurgicale au cours du 1er trimestre. Les autres utilisations citées par les praticiens ont été la FCS (74%), l'interruption médicale de grossesse (70%), l'IVG médicamenteuse au-delà du 49^{ème} jour d'aménorrhée (28%) et la pose d'un dispositif intra-utérin (12%).

Face à ce mésusage, aussi bien dans l'indication que dans les conditions d'utilisation de CYTOTEK (voies d'administration et doses), l'ANSM a publié un point d'information de « Mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du CYTOTEK (misoprostol) dans le déclenchement de l'accouchement »¹⁵ qui rappelle l'absence de données de sécurité d'emploi présageant d'un rapport bénéfice/risque favorable du CYTOTEK dans cette indication, ainsi que l'existence de recommandations professionnelles publiées par la HAS en avril 2008 rappelant les conditions qui permettent un déclenchement artificiel du travail et les méthodes à utiliser¹⁶. Une fiche de bon usage a par ailleurs été publiée en mars 2015 par la HAS sur les protocoles d'IVG¹⁷.

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR de CYTOTEK, le laboratoire n'a fourni aucune donnée d'efficacité supplémentaire.

Les résultats de la revue systématique de la Cochrane de 2011, déjà examinée lors de la réévaluation du 19 octobre 2011, ont été rappelés dans cet avis. L'analyse groupée de 11 études incluses dans cette revue montrent que le misoprostol à 800 µg/j réduit le risque de survenue d'ulcères gastro-duodénaux et de leurs complications en lien avec la prise d'AINS par rapport au placebo. De plus faibles doses de misoprostol sont moins efficaces dans la prophylaxie de survenue de ces ulcères, et leur efficacité sur les complications des ulcères n'est pas connue.

Deux études ont comparé le misoprostol à un IPP (pantoprazole, oméprazole). Le nombre d'échecs de traitement en termes de survenue d'ulcère ou d'érosion mais aussi d'arrêt prématuré

¹⁴ Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé. Compte-rendu de la séance n°3 du 28 mai 2013. Site ANSM [accédé le 25/09/2015]

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5b513d152a18427597e7f8211312805d.pdf

¹⁵ ANSM. Mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du Cytotec (misoprostol) dans le déclenchement de l'accouchement et toute autre utilisation gynécologique - Point d'information. Site ANSM. [accédé le 25/09/2015]

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-sur-les-risques-potentiels-lies-a-l-utilisation-hors-AMM-du-Cytotec-misoprostol-dans-le-declenchement-de-l'accouchement-et-toute-autre-utilisation-gynecologique-Point-d-information>

¹⁶ HAS. Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée. Site HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/declenchement_artificiel_du_travail_-_recommandations.pdf [accédé le 25/09/2015]

¹⁷ HAS. Bon usage du médicament. Interruption médicale de grossesse. Protocoles à respecter. Site HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bum_ivg_v2.pdf [accédé le 25/09/2015]

du traitement en raison d'événement indésirable sous misoprostol a été supérieur à celui observé sous pantoprazole ou oméprazole ; la fréquence d'arrêts prématurés pour effets indésirables a été de 13 et 8 % sous misoprostol et de 5 et 4 % sous IPP.

Une troisième étude comparative a étudié le taux de récurrences d'ulcères gastriques et a montré que ce taux était moins important sous misoprostol que sous lansoprazole. Cependant compte tenu du nombre important d'arrêts prématurés dans le groupe misoprostol et après avoir considéré ces arrêts comme des échecs de traitement, aucune différence entre les deux traitements n'a été retrouvée.

En termes de tolérance, des troubles gastro-intestinaux sont plus fréquemment observés à la dose 800 µg. Des effets indésirables vasculaires essentiellement coronaires et cérébraux sont rares mais ont été observés en présence de facteurs de risque cardiovasculaires, lors d'un surdosage lié à une utilisation hors AMM (double posologie par voie vaginale). Il s'agit d'effets indésirables évitables.

Malgré l'absence d'essai clinique randomisé comparatif ayant évalué l'efficacité des IPP dans la prévention de survenue des complications des ulcères gastroduodénaux, le rapport efficacité/effets indésirables des IPP reste supérieur à celui du misoprostol dans le traitement préventif des lésions gastroduodénales ou des complications gastroduodénales graves induites par les AINS. Les recommandations françaises qui préconisent le recours aux IPP en première intention dans cette indication sont en accord avec ces résultats¹⁸.

09.5 Programme d'études

Sans objet.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prescription d'un antisécrétoire gastrique en association au traitement par AINS, dans l'objectif de prévenir des lésions digestives et leurs complications, peut être justifiée dans les situations de risque clairement identifiées, notamment : sujet de plus de 65 ans, antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal (une infection à *Helicobacter pylori* doit alors être recherchée et traitée)¹⁸.

Dans ces situations à risque, un traitement préventif gastroprotecteur peut être associé pendant la durée du traitement anti-inflammatoire. La stratégie thérapeutique repose sur l'utilisation des IPP en première intention car ils possèdent un meilleur rapport efficacité/effets indésirables que le misoprostol dans le traitement préventif des lésions gastroduodénales. En effet, le misoprostol a démontré sa meilleure efficacité dans la prévention des lésions gastroduodénales et des complications gastroduodénales graves induites par des AINS à la dose maximale de 800 µg par jour par rapport aux doses de 400 et 600 µg par jour, mais la dose de 800 µg est mal tolérée (douleurs abdominales, diarrhées). Les recommandations de l'Afssaps de 2007 sur les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte soulignent également que cette mauvaise tolérance, avec comme corollaire une mauvaise observance thérapeutique fait que le misoprostol n'est pas recommandé en première intention.

Ainsi CYTOTEC est un traitement de deuxième intention dans le traitement préventif des lésions et des complications gastro-duodénales induites par les AINS chez les sujets à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable, en cas de contre-indications ou d'intolérance aux IPP.

¹⁸ AFSSAPS. Recommandations de bonnes pratiques. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Site SNFGE. www.snfge.org/download/file/fid/341. [accédé le 25/09/2015].

L'utilisation d'un antisécrétoire ne doit pas dispenser de poser avec précision la question du rapport bénéfice-risque de la prescription d'un AINS. De plus, il convient toujours de prescrire ce médicament à la posologie la plus faible et pendant la durée la plus courte compatible avec l'effet recherché.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'intolérance aux AINS) peuvent engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▶ La spécialité CYTOTEC est un traitement de deuxième intention dans le traitement préventif des lésions et des complications gastroduodénales induites par les AINS chez les sujets à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable, en cas de contre-indications ou d'intolérance aux IPP.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (les anti-H2) en cas de contre-indications ou d'intolérance aux IPP, de moindre efficacité cependant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CYTOTEC reste faible dans l'indication « Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. »

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable », et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

▶ Conditionnements

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

▶ Autres demandes

La Commission insiste sur le respect des conditions de prescription préconisées dans l'AMM de CYTOTEC, notamment l'indication thérapeutique, la posologie, et la voie d'administration (voie orale).

Tableau comparatif des modifications du RCP de CYTOTEC

RCP en vigueur lors de la réévaluation (19/10/2011)	Dernier RCP en vigueur (09/09/2013)
4.2. Posologie et mode d'administration [...] <u>Fréquence d'administration</u> En fonction de l'indication, la posologie est à répartir en 2 à 4 prises par jour, après un repas et si nécessaire au coucher.	4.2. Posologie et mode d'administration Ajout de l'encadré : ATTENTION Le CYTOTEC (misoprostol) comprimé sécable 200 µg est destiné à la voie orale uniquement et ne doit pas être administré par toute autre voie d'administration. [...] <u>Fréquence d'administration</u> En fonction de l'indication, la posologie est à répartir en 2 à 4 prises par jour, de préférence pendant un repas et si nécessaire au coucher.
4.3. Contre-indications ✓ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou à d'autres prostaglandines. ✓ Femme en période d'activité génitale en l'absence de contraception Ce médicament ayant une puissante activité sur la contractilité du muscle utérin, il peut entraîner une interruption de grossesse. L'utilisation de misoprostol chez la femme enceinte est donc contre indiquée.	4.3. Contre-indications ✓ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou à d'autres prostaglandines. ✓ Chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace. ✓ Chez la femme enceinte, ou dont la grossesse n'est pas exclue ou envisageant une grossesse, le misoprostol ayant une puissante activité sur la contractilité du muscle utérin, et pouvant entraîner une interruption de grossesse (voir rubriques 4.4, 4.6 et 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sous AINS, il convient de surveiller particulièrement l'apparition d'une symptomatologie digestive, en raison de la gravité possible des manifestations gastro-intestinales. Le misoprostol ne permet pas de s'en protéger totalement.

En cas d'effets gastroduodénaux, il convient si cela est possible, d'interrompre le traitement anti-inflammatoire.

Dans une étude contrôlée versus placebo, portant sur plus de 8800 patients suivis pendant 6 mois, le misoprostol à 800 microgrammes entraîne une diminution significative des complications gastroduodénales graves liées aux AINS (25 complications chez 4404 patients traités par misoprostol et 42 complications chez 4439 patients sous placebo).

En cas d'ulcère gastrique, il est recommandé de vérifier la bénignité de la lésion avant traitement.

Contrairement aux autres prostaglandines du type E, le misoprostol n'entraîne pas d'hypotension aux doses thérapeutiques. Le misoprostol devra cependant être prescrit avec précaution dans les affections où l'apparition d'une hypotension peut provoquer des complications.

Une surveillance particulière est recommandée chez les patients susceptibles de présenter des diarrhées (tels que les patients présentant des maladies inflammatoires intestinales) ou à une déshydratation.

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ATTENTION

Le CYTOTEC (misoprostol) est **contre indiqué chez les femmes enceintes** car il peut induire des avortements, des malformations congénitales, des morts fœtales et des naissances prématurées (voir rubrique 4.3). Des cas de rupture utérine et d'hémorragies ont été rapportés lors d'administration du CYTOTEC par voie vaginale.

Chez la femme en âge de procréer une grossesse doit être exclue avant le début du traitement par misoprostol. Les patientes doivent être informées de l'importance d'une contraception efficace durant la période de traitement. En cas de suspicion de grossesse, le traitement par misoprostol doit être arrêté (voir rubriques 4.3, 4.6 et 4.8).

Des cas de saignements, d'ulcération et de perforation gastro-intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par AINS, et recevant du misoprostol. Les médecins et les patients doivent rester vigilants face à de possibles ulcérations, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux. Si nécessaire, une endoscopie et une biopsie doivent être effectuées avant le traitement afin de s'assurer de l'absence d'une tumeur maligne dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Ces examens ou tout autre examen jugé nécessaire par le médecin doivent être réalisés à intervalles réguliers dans le cadre d'un suivi.

La réponse symptomatique au misoprostol ne permet pas d'écarter la présence d'une tumeur gastrique maligne.

CYTOTEC doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des affections qui les prédisposent à des diarrhées, telles que des maladies inflammatoires intestinales.

Afin de réduire le risque de diarrhée, le misoprostol doit être pris pendant les repas.

CYTOTEC doit être utilisé avec précaution chez des patients pour lesquels une déshydratation serait dangereuse. Une surveillance particulière est recommandée chez ces patients.

Les résultats des études cliniques indiquent que le misoprostol n'entraîne pas d'hypotension aux doses efficaces dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux. Cependant, le misoprostol doit être utilisé avec précaution en présence de pathologie où l'hypotension peut entraîner des complications

	sévères (par exemple maladie cérébro-vasculaire, maladie de l'artère coronaire ou maladie vasculaire périphérique sévère dont l'hypertension). Des accidents cardio-vasculaires graves potentiellement mortels (infarctus du myocarde et/ou spasmes coronaires et/ou accidents vasculaires cérébraux), ont été rapportés avec des prostaglandines, y compris le misoprostol, en particulier lors de l'utilisation d'une posologie élevée. Les facteurs de risque cardiovasculaires (et notamment le tabagisme chronique et /ou récent, ...) seront pris en considération. Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Les études d'interactions du misoprostol avec plusieurs AINS n'ont démontré aucun effet cliniquement significatif sur la cinétique de l'ibuprofène, du diclofénac, du piroxicam, de l'aspirine, du naproxène ou de l'indométacine.
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais une fœtotoxicité à doses élevées. En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif du misoprostol lorsqu'il est administré pendant la grossesse dans le cadre d'une prescription par voie orale. Cependant, quelques cas de grossesses exposées dans le cadre d'une utilisation à visée abortive (voie orale et/ou vaginale) évoquent un effet délétère du misoprostol utilisé dans ces conditions : anomalies des membres, de la mobilité fœtale et des paires crâniennes (hypomimie, anomalies de la succion, de la déglutition et des mouvements oculaires). A ce jour, la possibilité d'un risque malformatif n'est pas à exclure. Par ailleurs, des cas de souffrances fœtales aiguës, d'hypercinésies utérines, d'hypertonies utérines et de ruptures utérines ont été décrits lors de l'utilisation du misoprostol dans l'induction du travail à terme chez l'enfant viable (voir rubrique 4.8). En Conséquence, l'utilisation du misoprostol est contre indiquée tout au long	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Le misoprostol est contre indiqué chez les femmes enceintes (tout au long de la grossesse) car il induit notamment des contractions utérines et peut entraîner des avortements, des malformations congénitales, des morts fœtales et des naissances prématurées. L'exposition au misoprostol durant le premier trimestre de la grossesse est associée à une augmentation significative de l'incidence de malformations congénitales spécifiques : séquence de Mœbius (paralysie des VIèmes et VIIèmes, voire Vèmes nerfs crâniens, entraînant une hypomimie, des anomalies de la succion, de la déglutition et des mouvements oculaires), des anomalies des membres (anomalies réductionnelles, arthrogrypose, pieds bots, ...) et des hydrocéphalies. L'incidence de ce tableau malformatif est estimée à 2 % des grossesses exposées. Par ailleurs, des cas de souffrances fœtales aiguës, d'hypercinésies utérines, d'hypertonies utérines et de ruptures utérines ont été décrits lors de l'utilisation du misoprostol dans l'induction du travail à terme chez l'enfant viable (voir rubrique 4.8). Le risque de rupture utérine augmente avec l'âge gestationnel et un

de la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse en cas de prise par mégarde de misoprostol au début de celle-ci, mais doit conduire, dans ce contexte, à une grande prudence et à une surveillance périnatale orientée (échographie des organes cibles). Allaitement En l'absence de données concernant le passage du misoprostol dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter au cours de l'allaitement.	antécédent de chirurgie utérine, y compris un accouchement par césarienne. Une grande multiparité apparaît aussi comme un risque de rupture utérine. Allaitement Le misoprostol est rapidement métabolisé chez la mère en acide de misoprostol, biologiquement actif et excrété dans le lait maternel. Ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement car l'acide de misoprostol peut entraîner des effets indésirables, tels que des diarrhées, chez les enfants allaités.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Prévenir les patients de l'apparition de possibles vertiges	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Le misoprostol peut entraîner l'apparition de vertiges. Les patients doivent être prudents en conduisant ou en utilisant des machines.
4.8. Effets indésirables Affections congénitales, familiales et génétiques : Des cas de malformations congénitales ont été rapportés lorsque le misoprostol est administré chez les femmes enceintes. Affections du système nerveux : Céphalées, vertiges. Affections gastro-intestinales : Flatulences, constipation, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées (transitoires et modérées). L'effet indésirable le plus fréquemment signalé au cours des essais cliniques a été une diarrhée modérée, cédant même en cas de poursuite du traitement. L'incidence de la diarrhée augmente lors de l'administration en deux prises quotidiennes, il convient alors de réduire temporairement la posologie ou de fractionner la dose administrée en 4 prises. Affections gravidiques, puerperales ou périnatales : Contractions utérines anormales, rétention placentaire, embolie amniotique, avortement incomplet, naissance prématurée, mort fœtale. Des cas de rupture utérine ont été rapportés lors de l'utilisation de	4.8. Effets indésirables Les effets indésirables ci-dessous sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquence : Très fréquent (> 1/10), fréquent (2:1/100 à <1/10), peu fréquent (>1/1 000 à 1/100), rare (>1/10 000 à <1/1 000), très rare (<1/10,000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau page 3 du RCP De rares cas de diarrhées profondes entraînant une déshydratation sévère ont été rapportés. <u>Essais cliniques :</u> Dans des essais cliniques, plus de 15000 sujets et patients ont reçu au moins une dose de misoprostol. Les effets indésirables rapportés impliquaient principalement le système gastro-intestinal. Les diarrhées et les douleurs abdominales rapportées étaient dose-dépendantes, elles sont apparues en général en début du traitement et se sont résolues spontanément. De rares cas de diarrhées profondes entraînant une déshydratation sévère ont été rapportés.

misoprostol dans l'interruption de grossesse ou l'induction du travail. <u>Affection des organes de reproduction et du sein :</u> Des cas de dysménorrhée, de saignements intermenstruels, d'hémorragie vaginale (dont saignement vaginal post ménopausique), de ménorragie, d'hémorragie utérine, de spasme utérin et de troubles menstruels ont été décrits.	Le profil des effets indésirables rapportés avec une incidence >1% était similaire pour les essais cliniques de durée moyenne (4 à 12 semaines) et les essais cliniques à long terme (jusqu'à un an). La sécurité d'emploi de l'administration à long terme du misoprostol (plus de 12 semaines) a été démontrée dans plusieurs études dans lesquelles les patients étaient traités en continu pendant une période allant jusqu'à un an. La biopsie gastrique n'a révélé aucun changement indésirable ou inhabituel de la morphologie de la muqueuse gastrique. <u>Populations particulières :</u> Il n'y a pas de différence significative du profil de sécurité d'emploi du misoprostol chez les patients âgés (≥ 65 ans) par rapport aux patients plus jeunes. L'utilisation du misoprostol dans la population pédiatrique n'a pas encore été évaluée. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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: www.ansm.sante.fr
4.9. Surdosage Symptômes liés à un surdosage en misoprostol : fièvre, troubles tensionnels; nausées ; crampes abdominales et tremblements. Transferts immédiats en milieu hospitalier : évacuation rapide du produit ingéré et traitement symptomatique.	4.9. Surdosage <u>Signes et symptômes du surdosage</u> La dose toxique du misoprostol chez l'homme n'a pas été déterminée. Les signes cliniques qui peuvent indiquer un surdosage sont : sédation, tremblements, convulsions, dyspnée, douleurs abdominales, diarrhée, fièvre, palpitations, hypotension ou bradycardie. <u>Traitement du surdosage</u> Le misoprostol est métabolisé comme un acide gras, il est donc peu probable que la dialyse soit un traitement approprié du surdosage. En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.