

MisoOne®

Composition

Principes actifs

Misoprostolum

Excipients

Cellulose microcristalline, hypromellose, carboxyméthylamidon sodique (type A), huile de ricin hydrogénée.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés.

Administration par voie orale.

1 comprimé contient 400 mcg de misoprostol.

Indications/Possibilités d'emploi

Interruption médicamenteuse d'une grossesse intra-utérine précoce pour des grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée chez les femmes adultes après administration de mifépristone.

Pour l'interruption de grossesse, la prescription et l'administration de la mifépristone et du misoprostol doivent satisfaire aux dispositions légales en vigueur, en particulier aux articles 119 et 120 du code pénal.

L'interruption médicamenteuse de grossesse ne peut être effectuée qu'en clinique ou dans un centre médical dans lesquels sont également pratiquées les interruptions chirurgicales de grossesse et qui disposent des moyens nécessaires pour les soins d'urgence. Le traitement doit être administré en présence du médecin.

Posologie/Mode d'emploi

Les comprimés MisoOne® sont destinés exclusivement à **une administration orale** et aucune autre voie d'administration ne doit être utilisée.

Les comprimés ont une barre de cassure. Le comprimé peut être divisé pour faciliter l'administration, mais pas pour le dosage d'une dose partielle

Le misoprostol doit être administré uniquement dans les établissements qui disposent de l'équipement nécessaire pour les soins d'urgence. Les patientes doivent rester sous surveillance médicale dans la clinique ou dans le centre médical pendant l'administration de l'analogue de la prostaglandine et les trois heures qui suivent.

Prendre 400 mcg de misoprostol en une seule dose 36 à 48 heures après l'administration d'une dose unique de 600 mg de mifépristone. Les informations concernant la posologie de la mifépristone figurent dans l'Information professionnelle de la mifépristone.

Une échographie utérine doit être effectuée avant l'administration de la mifépristone. La mifépristone et le misoprostol ne doivent pas être administrés en cas de doute sur l'existence ou la durée de la grossesse.

Des vomissements survenant dans les 30 minutes qui suivent l'administration peuvent réduire l'efficacité du misoprostol. Dans ce cas, la prise d'un nouveau comprimé de MisoOne® est recommandée.

Information à l'intention de la patiente

Cette méthode d'interruption de grossesse nécessite une participation active de la femme qui doit en être informée. Elle doit être notamment informée que les conditions suivantes doivent être remplies (voir également

« Mises en garde et précautions »):

- Association impérative de ce traitement à la mifépristone qui doit être prise 36 à 48 heures avant le misoprostol
- Examen de contrôle impératif dans un délai de 10 à 14 jours après la prise de mifépristone et de misoprostol afin de vérifier que l'expulsion a été complète
- Nécessité d'un recours à une interruption de la grossesse par une autre méthode en cas d'échec de la méthode.

Instructions posologiques particulières

Enfants et adolescents

Les données sur l'utilisation du misoprostol chez les adolescentes sont limitées. Une utilisation dans ce groupe de patientes n'est donc pas recommandée. Il n'existe pas d'indication chez les filles avant la ménarche.

Patients âgés

Il n'existe pas d'indication pour l'utilisation de MisoOne® après la ménopause.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation du misoprostol chez les patients dont la fonction hépatique est diminuée. Une utilisation n'est donc pas recommandée dans ce cas.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

MisoOne® n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. L'utilisation n'est donc pas recommandée, particulièrement en cas d'insuffisance rénale sévère.

Contre-indications

- Grossesse non confirmée par une échographie ou par des tests biologiques.
- Suspicion de grossesse extra-utérine.
- Grossesse > 49 jours d'aménorrhée.
- Contre-indications à la mifépristone.
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition.

Mises en garde et précautions

En raison de ses propriétés abortives, le misoprostol ne doit jamais être utilisé chez une femme enceinte et désirant mener cette grossesse à terme.

L'âge gestationnel doit être déterminé à partir de l'interrogatoire et de l'examen clinique de la patiente. Une échographie de l'utérus est recommandée dans tous les cas.

MisoOne® **doit être administré par voie orale EXCLUSIVEMENT**

- **à une dose ne dépassant pas 400 mcg**
- **suite à la prise préalable de 600 mg de mifépristone**
- **dans un intervalle de 36 à 48 heures après la prise de mifépristone.**

En cas de grossesse malgré la présence d'un dispositif intra-utérin, celui-ci sera retiré avant la prise de la mifépristone/du misoprostol.

Avant toute interruption médicamenteuse de grossesse en ayant recours au misoprostol et à la mifépristone, il convient de déterminer le groupe sanguin et le facteur Rhésus (voir également ci-dessous).

En raison des effets indésirables aigus potentiels du misoprostol, les patientes doivent être informées des symptômes possibles et devront avoir la possibilité de contacter à tout moment le centre médical par téléphone ou personnellement.

On indiquera précisément à la patiente qui contacter et où se rendre en cas de problème, notamment en cas de métrorragies très abondantes. Ceci est surtout valable en cas de saignements qui durent plus de 12 jours et/ou qui sont plus abondants que le flux menstruel normal.

L'expulsion de l'embryon a lieu dans 60 % des cas dans les 4 heures qui suivent la prise du misoprostol; dans les autres cas, l'expulsion a lieu habituellement dans les 24 à 72 heures qui suivent la prise du médicament. On recommandera à la patiente de ne pas trop s'éloigner du centre médical tant que l'expulsion complète n'aura pas été confirmée.

Examen de contrôle

Un examen de contrôle doit toujours avoir lieu dans un délai de 10 à 14 jours après l'administration de la mifépristone afin de vérifier par des moyens appropriés (examen clinique, échographie utérine et dosage des bêta HCG) que l'expulsion a été complète et que les métrorragies ont cessé (en dehors d'un saignement minime qui devrait s'arrêter après quelques jours). La persistance des métrorragies à ce stade peut indiquer un avortement incomplet ou une grossesse extra-utérine passée inaperçue. Les mesures appropriées doivent être prises le cas échéant.

En cas de saignements persistants (même légers) au moment de la visite de contrôle, leur disparition doit être contrôlée dans les jours qui suivent.

Dans 3 % des cas, l'expulsion peut déjà avoir eu lieu avant l'administration du misoprostol. Un examen de contrôle s'impose néanmoins, pour vérifier que l'expulsion a été complète et que la cavité utérine est vide.

Saignements

La patiente devra être informée du risque de survenue de métrorragies qui sont parfois abondantes ou qui peuvent durer longtemps (en moyenne environ 12 jours ou plus) après la prise de la mifépristone et du misoprostol. Les saignements surviennent dans la quasi-totalité des cas, mais ne sont pas la preuve d'une expulsion complète. Des saignements sévères ont été observés chez environ 5 % des patientes.

Les saignements durent en moyenne entre 9 et 16 jours. Chez un petit nombre de femmes, les spottings peuvent se poursuivre jusqu'aux prochaines règles.

Dans jusqu'à 1,4 % des cas, des saignements abondants nécessitant un curetage peuvent survenir lors d'une interruption médicamenteuse de grossesse.

Une prudence particulière s'impose chez les patientes souffrant de diathèse hémorragique (hypocoagulabilité incluse) ou d'anémie en raison du risque de saignements abondants. La décision d'avoir recours à la méthode médicamenteuse ou chirurgicale doit être prise conjointement avec les médecins spécialistes traitants, en fonction du type de trouble de la coagulation ou du degré d'anémie.

Échec de l'expulsion ou expulsion incomplète

L'efficacité de l'interruption médicamenteuse de grossesse diminue

- lorsque le schéma posologique autorisé n'est pas scrupuleusement suivi
- avec la parité.

Un risque de grossesse évolutive existe dans 1 % des cas d'interruption médicamenteuse de grossesse réalisée jusqu'au 49^{ème} jour d'aménorrhée avec une administration par voie orale. Ce risque rend l'examen de contrôle obligatoire afin de vérifier qu'une expulsion complète a eu lieu (voir ci-dessus).

Dans les rares cas d'une expulsion incomplète, une intervention chirurgicale ultérieure peut s'avérer nécessaire.

Risques cardiovasculaires

Des accidents cardiovasculaires rares, mais graves (infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère) ont été rapportés suite à une administration intra-vaginale et intramusculaire de doses élevées d'analogues de la prostaglandine, dont le misoprostol. Une prudence particulière est donc requise lors du traitement de femmes présentant une maladie cardiovasculaire pré-existante ou des facteurs de risque cardiovasculaires (p.ex. femmes souffrant d'obésité, d'hyperlipémie ou de diabète et les

fumeuses). Il ne faut pas recourir à une interruption de grossesse médicamenteuse chez les femmes de plus de 35 ans fumant plus de 10 cigarettes par jour.

Dans tous les cas, il faut tenir compte du risque cardiovasculaire lors de l'utilisation du misoprostol et de la mifépristone.

Infections

Des infections présumées ou confirmées telles que endométrite ou maladie inflammatoire pelvienne ont été rapportées chez <5 % des patientes suite à une interruption médicamenteuse de grossesse.

Des cas graves (partiellement avec issue fatale) de syndrome de choc toxique et de choc septique faisant suite à des infections par des pathogènes atypiques (*Clostridium sordellii* et *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, streptocoque du groupe A), ont été rapportés après une interruption de grossesse médicamenteuse réalisée par administration vaginale ou buccale non autorisée de comprimés de misoprostol. Dans la plupart des cas, les symptômes étaient non spécifiques (p.ex. malaise, maux de ventre, hypotension, œdèmes, leucocytose et hématicrite élevé) et les femmes n'avaient pas de fièvre. Même sans fièvre, une septicémie devrait donc être considérée en cas de symptômes généraux sévères. Le cas échéant, notamment en cas de leucocytose, un traitement antibiotique adéquat doit être instauré de manière précoce.

Rupture utérine

Une rupture utérine a été rapportée après l'administration de prostaglandine pour le déclenchement d'une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre ou le déclenchement du travail en raison de la mort fœtale in utero au cours du troisième trimestre. Des ruptures utérines se sont essentiellement produites chez les femmes multipares ou chez les femmes présentant une cicatrice de césarienne.

Allo-immunisation Rhésus

Une interruption médicamenteuse de grossesse nécessite la prévention de l'allo-immunisation Rhésus, et d'une manière générale, toutes les mesures habituellement prises lors d'une interruption de grossesse.

Tératogénicité

Si l'administration du misoprostol et de la mifépristone n'a pas entraîné d'interruption de grossesse, il existe un risque de malformations chez le fœtus (voir «Grossesse/Allaitement»). Ce risque est augmenté lorsque le schéma thérapeutique utilisé diffère de celui mentionné à la rubrique «Posologie/Mode d'emploi». L'exposition du fœtus au misoprostol ou à la mifépristone augmente notamment le risque d'apparition d'un syndrome de Mœbius et/ou d'un syndrome des brides amniotiques ainsi que d'anomalies du SNC (voir «Grossesse/Allaitement»).

Les patientes devront donc être informées que, compte tenu du risque d'échec de l'interruption médicamenteuse de grossesse et des risques encourus par le fœtus, elles devront impérativement se soumettre à un examen de contrôle afin de vérifier que l'expulsion a été complète.

Si, lors de l'examen de contrôle, on constate l'échec de la méthode (grossesse évolutive avec un embryon viable), une interruption de la grossesse par une autre méthode sera proposée à la patiente.

Si la patiente envisage la poursuite de sa grossesse, elle doit être informée du risque tératogène. En cas de poursuite de la grossesse, il est indispensable de procéder à une surveillance échographique étroite (en particulier des membres du fœtus et de la tête) dans un centre spécialisé.

Initiation de la contraception après l'interruption médicamenteuse de grossesse

Au cours des études cliniques, des grossesses se sont produites entre l'expulsion du fœtus et la réapparition des règles. Pour éviter une grossesse non désirée, il est recommandé d'initier immédiatement une méthode de contraception dès que l'interruption médicamenteuse de grossesse a été médicalement confirmée (c'est-à-dire dès le cycle suivant l'interruption de grossesse).

Autres précautions

En l'absence d'études spécifiques, l'association en administration séquentielle de la mifépristone et du misoprostol est déconseillée chez les patientes souffrant:

- d'insuffisance hépatique
- d'insuffisance rénale
- de malnutrition

Les précautions relatives à la mifépristone mentionnées dans l'Information professionnelle de la mifépristone doivent également être respectées.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Interactions

Interactions pharmacocinétiques

Le misoprostol est essentiellement métabolisé par le système d'oxydation des acides gras et n'altère pas le système enzymatique hépatique microsomal du cytochrome (P450).

Les antiacides peuvent diminuer la biodisponibilité du misoprostol.

Interactions pharmacodynamiques

L'efficacité du misoprostol peut théoriquement être diminuée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) du fait des propriétés inhibitrices des prostaglandines. La prise concomitante d'AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) doit par conséquent être évitée. En cas d'administration d'analgésiques, il faut de préférence utiliser des médicaments autres que les AINS.

Les antiacides contenant du magnésium peuvent aggraver les diarrhées causées par le misoprostol.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

En cas d'échec de l'interruption médicamenteuse de grossesse, c'est-à-dire de poursuite de la grossesse, des anomalies congénitales ont été observées avec une incidence d'env. 2 %. Ceci correspondait à un risque environ trois fois plus élevé par rapport au groupe de contrôle en cas d'exposition au misoprostol ou à une combinaison de mifépristone et de misoprostol. Les anomalies suivantes notamment ont été observées:

- syndrome de Moebius (paralysie faciale congénitale pouvant entre autres causer des problèmes de succion et de déglutition, avec ou sans malformations des membres)
- syndrome des brides amniotiques (entre autres fente palatine ainsi que malformations des membres telles que notamment pied bot, acheirie ou oligodactylie)
- anomalies crânielles et cérébrales telles que p.ex. anomalies du tube neural, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse ou anencéphalie.

Les femmes qui envisagent une interruption médicamenteuse de grossesse ou le cas échéant, ne souhaitent pas une deuxième procédure d'interruption de la grossesse, doivent être informées en détail des risques pour le fœtus en cas d'échec de l'interruption de grossesse (voir également «Mises en garde et précautions»).

Allaitement

Le misoprostol est rapidement métabolisé en acide de misoprostol qui passe dans le lait maternel et qui est biologiquement actif. Après l'administration associant la mifépristone et le misoprostol, l'allaitement doit être interrompu pendant 3 à 4 jours et le lait doit être pompé et jeté durant cette période.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée. Lors de l'administration associant le misoprostol et la mifépristone, des effets indésirables tels que réactions vagues et étourdissements ont toutefois été rapportés et peuvent altérer l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents du misoprostol sont les affections gastro-intestinales (p. ex. les nausées, les vomissements, les diarrhées) et les douleurs ou crampes abdominales.

Les effets indésirables observés dans le cadre des études cliniques et de la surveillance après mise sur le marché du misoprostol sont indiqués ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les indications des fréquences sont les suivantes: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$), très rares ($< 1/10'000$), fréquence inconnue (la fréquence exacte ne peut être déterminée sur la base des déclarations spontanées dans le cadre de la surveillance après mise sur le marché).

Infections et infestations

Fréquents: infections (p.ex. endométrite, affection pelvienne inflammatoire).

Très rares: choc toxique ou septique (voir «Mises en garde et précautions»).

Affections du système immunitaire

Très rares: angio-œdème

Fréquence inconnue: réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques.

Affections du système nerveux

Rares: céphalées, étourdissements.

Affections vasculaires

Rares: bouffées de chaleur, hypotension sévère, accidents cardiovasculaires sévères (infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires, essentiellement suite à une administration vaginale non autorisée, voir «Mises en garde et précautions»).

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausées (jusqu'à 40 % des cas), vomissements (jusqu'à 18,3 % des cas), diarrhées (jusqu'à 12,4 % des cas).

Fréquents: crampes abdominales légères à modérées, flatulences.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Occasionnels: éruptions cutanées atypiques.

Rares: érythème, urticaire, érythème noueux, nécrolyse épidermique toxique.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquence inconnue: dorsalgie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquents: contractions ou crampes utérines (dans 10-45% des cas) dans les premières heures qui suivent la prise de misoprostol.

Fréquents: saignements abondants (voir «Mises en garde et précautions»).

Rares: rupture utérine (voir « Mises en garde et précautions »).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rares: malaise, fièvre, frissons.

Effets indésirables chez l'enfant (à naître)

Fréquence inconnue: anomalies congénitales (voir «Mises en garde et précautions»)

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Signes et symptômes

Les symptômes liés à un surdosage de misoprostol pouvant survenir sont: hémorragies, douleurs abdominales, diarrhées, hypotension artérielle, bradycardie, fièvre, sédation, tremblements, convulsions, dyspnée et spasmes des artères coronaires. En outre, des hémorragies utérines sévères, des hémorragies gastro-intestinales, une défaillance rénale et une rhabdomyolyse aiguë, partiellement avec issue fatale, ont été rapportées après la prise d'une dose massive (12 mg de misoprostol).

Traitement

Il n'y a pas d'antidote spécifique. En cas de surdosage, il faut surveiller la patiente et, le cas échéant, administrer un traitement symptomatique, le maintien des fonctions vitales étant essentiel. Une diurèse forcée peut être envisagée, les métabolites du misoprostol étant essentiellement éliminés avec l'urine. En revanche, une dialyse n'est pas susceptible d'avoir un effet significatif.

Propriétés/Effets

Code ATC

G02AD06

Mécanisme d'action

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E₁ qui est utilisé en association avec la mifépristone pour l'interruption de grossesse jusqu'au 49^e jour d'aménorrhée.

Aux doses recommandées, le misoprostol provoque des contractions du myomètre et un relâchement du col utérin. Les propriétés utérotoniques du misoprostol devraient faciliter l'ouverture du col utérin et l'expulsion du fœtus.

Pharmacodynamique

Pas de données disponibles.

Efficacité clinique

Le taux de succès d'environ 95 % est obtenu quand 600 mg de mifépristone sont associés à 400 mcg de misoprostol par voie orale jusqu'au 49^e jour d'aménorrhée. En comparaison avec l'administration de la mifépristone seule, l'expulsion du fœtus est accélérée par la prise complémentaire de misoprostol.

Pharmacocinétique

Absorption

Le misoprostol est rapidement absorbé après administration orale, le pic des concentrations plasmatiques du métabolite actif (l'acide de misoprostol) étant atteint après 30 minutes environ.

La prise du misoprostol avec de la nourriture ne modifie pas la biodisponibilité de l'acide de misoprostol, mais elle réduit le pic de concentration plasmatique en raison de l'absorption plus lente.

Distribution

La liaison de l'acide de misoprostol libre aux protéines plasmatiques est inférieure à 90%.

Métabolisme

Le misoprostol est métabolisé rapidement et complètement en acide de misoprostol libre par les systèmes d'oxydation des acides gras, présents dans plusieurs organes du corps humain. L'acide de misoprostol est le principal métabolite pharmacologiquement actif dans le sang.

Élimination

La demi-vie d'élimination de l'acide de misoprostol est de 20 à 40 minutes, celle des métabolites inactifs de 90 minutes environ. Après administration orale de ³H-misoprostol, environ 73% de la radioactivité sont excrétés dans les urines et environ 15% dans les selles, principalement sous forme de métabolites polaires inactifs. Environ 56% de la substance radioactive totale sont éliminés dans les urines dans un délai de 8 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

La pharmacocinétique du misoprostol n'a pas été étudiée chez les adolescents et les patients dont la fonction hépatique ou rénale est diminuée.

Données précliniques

Les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicologie à dose répétée, de génotoxicité et de potentiel cancérigène.

À des doses élevées répétées chez le rat et le lapin, le misoprostol était fœtotoxique et embryotoxique. Aucun potentiel tératogène n'a été observé.

Après l'administration de doses uniques et de doses répétées dans des études chez le chien, le rat et la souris, en utilisant des multiples de la dose humaine, les résultats toxicologiques correspondaient aux effets pharmacologiques connus des prostaglandines de type E, avec comme principaux symptômes les diarrhées, les vomissements, la mydriase, les tremblements et l'hyperpyrexie.

L'administration intra-utérine, mais non l'administration intra-gastrique, de misoprostol chez le rat a significativement aggravé la mortalité résultant d'une infection utérine à *Clostridium sordellii*, et a diminué la clairance bactérienne *in vivo*.

Le misoprostol s'est avéré altérer l'homéostasie du calcium dans des cellules neuro-2α et contribuer à une fonction cellulaire anormale *in vitro*. Les déséquilibres de l'homéostasie du calcium peuvent potentiellement affecter le développement neuronal précoce.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 25°C.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

65378 (Swissmedic).

Présentation

MisoOne[®] 400 mcg, comprimés (avec une barre de cassure) : emballages de 1 comprimé. [A]

Titulaire de l'autorisation

Nordic Pharma GmbH, Zürich

Mise à jour de l'information

Mars 2020