RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CYTOTEC 200 microgrammes, comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 microgrammes de misoprostol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés par voie orale.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CYTOTEC est indiqué chez les adultes pour:

- Le traitement de l'ulcère gastrique et duodénal.
- Le traitement des ulcères induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pendant toute la durée du traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Le traitement de l'ulcère duodénal par voie orale nécessite 800 microgrammes par jour pendant 4 à 8 semaines:

- soit en 2 prises de 2 comprimés de CYTOTEC, la première prise le matin au petit-déjeuner, la seconde le soir au coucher.
- soit en 4 prises quotidiennes de 1 comprimé de CYTOTEC au moment des repas et au coucher.

- La dose utilisée dans le traitement de l'ulcère gastrique est de 200 microgrammes quatre fois par jour pendant 4 à 8 semaines, soit 1 comprimé de CYTOTEC au moment des repas et au coucher.

- Le traitement des ulcères induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens nécessite 400 à 800 microgrammes de misoprostol par jour à répartir en 2 ou 4 prises pendant toute la durée du traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être poursuivis selon les indications du médecin traitant. Si possible, prendre CYTOTEC en même temps que ces derniers.

Dose oubliée
Si le patient a oublié de prendre une dose, ne se sent pas bien ou vomit, la dose suivante de CYTOTEC peut être prise au moment prévu (tel que décrit dans la notice), mais il ne faut pas prendre de double dose pour compenser celle qui a été oubliée.

Populations spéciales
Personnes âgées
Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour les personnes âgées.

Atteinte de la fonction rénale
Il se peut que la posologie doive être diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de CYTOTEC n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration
Voie orale

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à d'autres prostaglandines.
- Les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubriques 4.4, 4.6 et 4.8)
- Les patientes qui sont enceintes, celles chez lesquelles une grossesse ne peut être exclue, ou les femmes qui prévoient une grossesse; en effet, le misoprostol augmente la tonicité utérine et les contractions pendant la grossesse, pouvant entraîner une expulsion partielle ou complète des produits de la conception (voir rubriques 4.4, 4.6 et 4.8). L'utilisation au cours de la grossesse a été associée à des anomalies congénitales.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez l'animal, les prostaglandines de type E peuvent être à l'origine d'une hypotension due à une vasodilatation périphérique.

Les résultats des études cliniques indiquent que le misoprostol ne provoque pas d'hypotension aux posologies efficaces pour favoriser la guérison d'ulcères gastriques et duodénaux. Le misoprostol doit toutefois être utilisé avec précaution en présence d'états pathologiques dans lesquels l'hypotension peut précipiter des complications sévères, par ex. une maladie cérébrovasculaire, une maladie de l'artère coronaire ou une maladie vasculaire périphérique grave, y compris une hypertension.

Des cas d'hémorragie, d'ulcération et de perforation gastro-intestinale ont été signalés chez des patients qui prenaient simultanément du misoprostol et des AINS. Les médecins et les patients doivent donc prendre garde aux ulcères, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux et, si approprié, une endoscopie et une biopsie doivent être effectuées avant l'utilisation afin de s'assurer de l'absence d'une maladie maligne dans les voies gastro-intestinales supérieures. Ces investigations et toutes les autres qui sont considérées nécessaires par le médecin doivent être répétées à des intervalles appropriés à des fins de suivi.
Une réaction symptomatique au misoprostol n'exclut pas la présence d'une tumeur maligne gastrique.
Les patients atteints d'une maladie qui s'accompagne de diarrhée, par exemple une inflammation intestinale chronique, ou de manière générale les patients atteints d'une maladie qui provoque une déshydratation générale dangereuse, doivent être suivis.
Afin de limiter le risque de diarrhée, CYTOTEC doit être pris avec de la nourriture et les anti-acides contenant du magnésium doivent être évités.

Chez les femmes en âge de procréer, une grossesse doit être exclue avant le début du traitement par CYTOTEC. Durant le traitement par CYTOTEC, elles doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces. Si une grossesse est suspectée, le traitement par CYTOTEC doit être interrompu (voir rubriques 4.3, 4.6 et 4.8).

Populations spéciales
Atteinte de la fonction rénale
Il se peut que la posologie doive être diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de CYTOTEC n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubriques 4.2 et 5.1).

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

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

Dans de rares cas, l'administration concomitante d'AINS et de misoprostol peut entraîner une augmentation des transaminases et un œdème périphérique.
Une étude portant sur l'interaction du misoprostol avec différents AINS ne révèle pas d'effet cliniquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'ibuprofène, du diclofénac, du piroxicam, de l'aspirine, du naproxène ou de l'indométacine. Le misoprostol n'interfère pas avec les effets favorables que les AINS exercent sur les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose.

CYTOTEC est métabolisé essentiellement par des systèmes d'oxydation des acides gras et n'a montré aucun effet indésirable sur le système enzymatique hépatique du cytochrome P450. Dans des études spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été démontrée avec l'antipyrine ou le diazépam. Une augmentation modérée des concentrations de propanolol (une moyenne d'environ 20 % pour l'ASC et de 30 % pour la Cmax) a été observée avec des doses multiples de misoprostol.

Les anti-acides contenant du magnésium doivent être évités lors du traitement par misoprostol car ils peuvent provoquer une aggravation de la diarrhée associée au misoprostol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de tératogénicité avant de prendre le traitement par Cytotec. Le traitement ne doit pas être instauré tant que la grossesse n'est pas exclue, et les femmes doivent être bien informées de l'importance de l'utilisation d'une contraception adéquate pendant le traitement. En cas de suspicion de grossesse, le traitement doit être immédiatement interrompu (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Grossesse
Le misoprostol est contre-indiqué chez les femmes enceintes car il induit des contractions utérines et est associé à des avortements, à des naissances prématurées, à des morts fœtales et à des malformations fœtales.
Un risque environ 3 fois plus important de malformations a été rapporté lors des grossesses exposées au misoprostol au cours du premier trimestre, comparativement à une incidence de 2 % dans le groupe témoin. L'exposition prénatale au misoprostol a été particulièrement associée au syndrome de Moebius (paralysie faciale congénitale provoquant une hypomimie, des troubles de la succion et de la déglutition et des mouvements oculaires, avec ou sans malformations des membres) ; au syndrome de la bande amniotique (malformations/amputations des membres, en particulier pied bot, achirie, oligodactylie, fente palatine, entre autres) et à des anomalies du système nerveux central (anomalies cérébrales et crâniennes telles que anencéphalie, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, anomalies du tube neural). D'autres malformations, y compris une arthrogrypose, ont été observées.
Le risque de rupture de l'utérus augmente en fonction de l'âge gestationnel et en cas d'antécédent de chirurgie utérine, par ex. une césarienne. Par ailleurs, une multiparité élevée semble constituer un facteur de risque de rupture de l'utérus.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets délétères sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par conséquent :

- Les femmes doivent être informées du risque de tératogénicité.
- Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse après une exposition *in utero* au misoprostol, un suivi échographique attentif de la grossesse doit être effectué, en portant une attention particulière aux membres et à la tête.

Allaitement
Chez la mère, le misoprostol est rapidement métabolisé en acide de misoprostol, biologiquement actif et excrété dans le lait maternel.
L'administration de misoprostol est donc à éviter durant l'allaitement vu que l'excrétion de l'acide de misoprostol peut provoquer des effets indésirables tels que la diarrhée chez les enfants allaités.

Fertilité
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets délétères sur la reproduction masculine et féminine (voir rubrique 5.3).

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

CYTOTEC peut causer des étourdissements. Les patients doivent être avertis concernant l'utilisation de machines et la conduite de véhicules.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon les fréquences suivantes:

Très fréquent: ≥ 1/10
Fréquent: ≥ 1/100, < 1/10
Peu fréquent: ≥ 1/1 000, < 1/100
Rare: ≥ 1/10 000, < 1/1 000
Très rare: < 1/10 000
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée*
Fréquent	Douleur abdominale*, constipation, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Rare	Rupture utérine**
Fréquence indéterminée	Embolie du liquide amniotique, contractions utérines anormales, mort fœtale, avortement incomplet, naissance prématurée, rétention du placenta, perforation utérine
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Hémorragie vaginale (y compris saignement postménopausique), hémorragie intermenstruelle, troubles menstruels, crampes utérines, menstruation irrégulière
Rare	Ménorragie, dysménorrhée
Fréquence indéterminée	Hémorragie utérine
Affections congénitales, familiales et génétiques	
Fréquent	Malformation fœtale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Frissons
Peu fréquent	Pyrexie

** La diarrhée et les douleurs abdominales étaient liées à la dose; en règle générale, elles apparaissaient au début du traitement et disparaissaient d'elles-mêmes. Dans de rares cas, une forte diarrhée responsable d'une déshydratation sévère a été signalée.*
*** La rupture utérine a été peu fréquemment rapportée après la prise de prostaglandine au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse. Les ruptures utérines sont survenues en particulier chez les femmes multipares ou chez les femmes ayant une cicatrice de césarienne.*

Essais cliniques
Dans les essais cliniques, plus de 15 000 patients ont reçu au moins une dose de misoprostol. Il y avait surtout des effets indésirables gastro-intestinaux.

Le profil des effets indésirables avec une fréquence de > 1 % était similaire pour les études subaiguës (4 à 12 semaines) et les études cliniques à long terme (jusqu'à 1 an).

L'administration de misoprostol pendant une longue période (> 12 semaines) s'est avérée sûre dans différentes études menées avec des patients qui recevaient un traitement continu d'un an. Aucune modification indésirable ou inhabituelle de la morphologie de la muqueuse gastrique, objectivée par biopsie, n'a été observée.

Populations spéciales
Il n'y a pas de différence significative entre les patients de plus de 65 ans et les patients plus jeunes.
L'utilisation de misoprostol chez les enfants n'a pas encore été évaluée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La dose toxique n'a pas été établie chez l'homme.

Signes et symptômes
Les signes cliniques de surdosage peuvent être: sédation, tremblement, convulsions, dyspnée, douleur abdominale, diarrhée, fièvre, palpitations, hypotension, bradycardie.

Traitement
Leur traitement est symptomatique.
Dans la mesure où le misoprostol est métabolisé en acide de misoprostol, la dialyse n'est pas indiquée.

Patients présentant une atteinte de la fonction rénale
Il se peut que la posologie doive être diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).
Troubles de la fonction rénale: des études pharmacocinétiques chez des patients présentant une atteinte légère à modérée de la fonction rénale ont montré une augmentation de la $t_{1/2}$ C_{max} et de l'ASC chez ces patients par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale. Aucune corrélation claire n'a été établie entre le degré d'atteinte de la fonction rénale et l'ASC. Chez les patients présentant une insuffisance rénale totale, on a constaté que l'ASC avait plus ou moins doublé chez quatre patients sur six (voir rubrique 4.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: prostaglandines, code ATC: A02BB01.

Mécanisme d'action
CYTOTEC est un analogue synthétique de la prostaglandine E_1.

Effets pharmacodynamiques
CYTOTEC inhibe la sécrétion gastrique, tant basale que stimulée par l'histamine, la pentagastrine, les aliments ou le café. CYTOTEC freine également la sécrétion nocturne d'acide.
Les études chez l'animal démontrent que l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique est due à une action directe sur les cellules pariétales plutôt qu'à des mécanismes indirects.
Les études chez l'animal comme les études cliniques démontrent l'absence d'effets notables sur les taux sériques de gastrine.

CYTOTEC exerce tant chez l'animal que chez l'homme des propriétés cytoprotectrices qui peuvent renforcer l'intégrité de la barrière muqueuse de l'estomac et du duodénum à l'égard d'agents nocifs.

CYTOTEC stimule les mécanismes physiologiques normaux de la muqueuse gastroduodénale: CYTOTEC stimule chez l'homme la sécrétion de bicarbonate, augmente la production de mucus ainsi que le volume sanguin de la muqueuse. On ignore dans quelle mesure l'effet cytoprotecteur participe à la guérison de l'ulcère.

L'utilisation de misoprostol chez les enfants n'a pas encore été évaluée. Par conséquent, CYTOTEC n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le misoprostol n'est pas retrouvé dans le sang après administration orale de CYTOTEC.

Biotransformation
Il subit une désestérification intense et rapide qui aboutit à la formation de son seul métabolite actif, l'acide de misoprostol, dont la concentration plasmatique maximale, mesurée par R.I.A., est obtenue dans un délai de 30 minutes.

Distribution
Aux doses thérapeutiques, la liaison de l'acide de misoprostol aux protéines sériques est indépendante de la concentration et se situe entre 80 et 90 %.

Élimination
L'acide de misoprostol est ensuite lui-même métabolisé en composants inactifs par des systèmes oxydatifs présents dans les divers organes du corps. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'acide de misoprostol est de 20 à 40 minutes. Les quantités de produit actif retrouvées dans les urines sont négligeables.
Le facteur essentiel de l'élimination du métabolite actif est le métabolisme et non l'excrétion.

Populations spéciales
Troubles de la fonction rénale
Des études pharmacocinétiques sur des patients présentant une atteinte légère à modérée de la fonction rénale ont montré une augmentation de la $t_{1/2}$ C_{max} et de l'ASC chez ces patients par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale. Aucune corrélation claire n'a été établie entre le degré d'atteinte de la fonction rénale et l'ASC. Chez les patients présentant une insuffisance rénale totale, on a constaté que l'ASC avait plus ou moins doublé chez quatre patients sur six (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans le cadre d'études en administration répétée menées chez le chien, le rat et la souris avec des doses plusieurs fois supérieures à celles généralement administrées chez l'homme, une hyperplasie de la muqueuse gastrique a également été observée. Chez le rat et le chien, cette hyperplasie était réversible à l'arrêt du traitement par misoprostol après un an d'administration. La signification clinique de ces résultats n'est pas claire.

Les études de la toxicité sur la reproduction chez l'animal (fertilité, tératogénicité et toxicité péri/post-natale) chez les rates et les lapines gravides n'ont mis en évidence aucune tératogénicité. De même, il n'y a pas de preuve de tératogénicité chez les lapines auxquelles des doses orales de misoprostol allant jusqu'à 1 000 μg/kg ont été administrées durant l'organogénèse ni chez les rates recevant des doses orales maximales de 10 000 μg/kg/jour durant l'organogénèse; ce sont les doses les plus élevées pouvant être testées étant donné la toxicité maternelle. Chez les lapines ayant reçu 1 000 μg/kg/jour de misoprostol (62,5 x la dose administrée chez l'homme), l'incidence de mort de l'embryon s'est trouvée accrue (augmentation du nombre de résorptions). Aucune tératogénicité ni toxicité embryofœtale n'ont été observées chez la rate. Dans le cadre d'une étude sur le développement pré- et post-natal, l'administration chez la rate de doses orales de misoprostol allant jusqu'à 10 000 μg /kg/jour (625 x la dose administrée chez l'homme) a eu comme résultat de ralentir la croissance des jeunes rats, sans incidence significative sur leur survie. Chez les rats (mâles et femelles) se reproduisant, l'administration de misoprostol à des doses 6,25 à 625 fois supérieures à la dose thérapeutique maximale recommandée chez l'homme a entraîné des pertes pré- et post-implantation liées à la dose, ainsi qu'une diminution significative du nombre de jeunes rats nés vivants pour la dose maximale. Ces résultats démontrent qu'il existe éventuellement un effet indésirable généralisé sur la fertilité masculine et féminine.

Aucune étude de toxicologie sur la reproduction n'a été menée chez la souris.

Dans le cadre d'une série de 6 essais *in vitro* et d'un test *in vivo*, le misoprostol n'a pas permis d'évaluer le potentiel mutagène. Au cours d'études sur le potentiel carcinogène chez le rat et la souris, il a été conclu à l'absence de risque carcinogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylméthylcellulose 2910, cellulose microcristalline, amyloglycolate de sodium, huile de ricin hydrogénée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à température ambiante (15° – 25 °C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 28 et 112 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer NV/SA, boulevard de la Plaine 17, B-1050 Bruxelles.

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE134093 ; LU 2007079404

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 12 mai 1986
Date de dernier renouvellement: 11 juin 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/2024

24E06