

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GYMISO 200 microgrammes, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Misoprostol 200 microgrammes

Sous forme d'une dispersion à 1 % de misoprostol dans l'hypromellose 20,2 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, rond, plat, avec le code « ML » gravé sur une face et « 200 » sur l'autre face du comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée.

Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.

4.2. Posologie et mode d'administration

ATTENTION

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

- *Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée.*

GYMISO doit être administré 36 à 48 heures après la prise orale de mifépristone.

La posologie de GYMISO est de 400 microgrammes, soit 2 comprimés en une prise par voie orale.

- *Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.*

GYMISO doit être administré 3 à 4 heures avant l'intervention chirurgicale.

La posologie de GYMISO est de 400 microgrammes, soit 2 comprimés en une prise par voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au misoprostol ou à l'un des excipients ;
- Antécédents d'allergie aux prostaglandines ;
- Grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie ;
- Suspicion de grossesse extra-utérine (GEU).

Dans l'indication de l'interruption médicale de grossesse, en association à la mifépristone :

- Grossesse de 50 jours d'aménorrhée et plus.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde (générales)

En raison de ses propriétés abortives, GYMISO ne doit en aucun cas être utilisé chez une femme ayant une grossesse en cours et qui souhaite la mener à terme.

Malformations :

L'exposition du fœtus au misoprostol ou à la mifépristone a été associé à une augmentation du risque de syndrome de Moebius et/ou à la maladie des brides amniotiques et/ou à des anomalies du système nerveux central (voir section 4.6). Une deuxième procédure d'interruption de grossesse doit être envisagée. En cas de poursuite de la grossesse, un suivi attentif par échographie doit être mis en place dans des centres spécialisés.

Allo-immunisation Rhésus :

L'interruption de grossesse nécessite la détermination du Rhésus, donc la prévention de l'allo-immunisation Rhésus et d'une façon générale, nécessite les mesures qui sont habituellement prises lors d'une interruption de grossesse.

Populations spécifiques :

En l'absence d'études spécifiques, le misoprostol est déconseillé chez les patientes souffrant de :

- malnutrition,
- insuffisance hépatique,
- insuffisance rénale.

En raison de la présence d'huile de ricin, il existe un risque de sensibilisation.

Précautions d'emploi (générales)

Risque cardiovasculaire :

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

Infections :

Des cas graves (incluant des cas fatals) de syndrome de choc toxique et de choc septique faisant suite à des infections par des pathogènes atypiques (*Clostridium sordelii* et *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* groupe A), ont été rapportés après une interruption de grossesse médicamenteuse réalisée avec administration vaginale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à la voie orale. Les cliniciens doivent être avertis de cette complication potentiellement fatale.

- *Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée.*

Les précautions d'emploi liées à l'utilisation de la mifépristone en association à Gymiso seront également à respecter.

L'âge de la grossesse doit être déterminé à partir de l'interrogatoire (date des dernières règles) et de l'examen clinique. En cas de doute sur l'âge de la grossesse, ou de son siège intra-utérin, une échographie utérine est recommandée.

En cas de grossesse sur dispositif intra-utérin, celui-ci sera retiré avant l'utilisation de mifépristone-misoprostol.

La patiente devra être informée de la survenue de métrorragies prolongées (jusqu'à 12 jours après la prise de mifépristone) parfois abondantes. Les métrorragies surviennent dans la quasi-totalité des cas et ne sont donc nullement une preuve d'expulsion complète.

Les saignements peuvent apparaître très rapidement après la prise du misoprostol, et quelquefois plus tard :

- dans 60 % des cas, l'expulsion a lieu dans les 4 heures suivant la prise du misoprostol ;
- dans 40 % des cas, l'expulsion a lieu dans les 24 à 72 heures suivant la prise du misoprostol.

Dans de rares cas, l'expulsion peut se produire avant l'administration du misoprostol (environ 3 % des cas). Cela ne dispense pas la patiente de se présenter à la visite de contrôle pour vérifier l'expulsion complète et la vacuité utérine.

On recommandera à la patiente de ne pas s'éloigner du centre prescripteur tant que l'expulsion complète n'aura pas été constatée. Il lui sera indiqué précisément qui contacter et où se rendre en cas de phénomène anormal, notamment en cas de métrorragies très abondantes.

Un risque non négligeable de grossesse évolutive existe pour 1 % des cas d'interruption médicamenteuse de grossesse réalisée jusqu'au 49^e jour d'aménorrhée et après une administration par voie orale. Ce risque rend la visite de contrôle obligatoire, afin de vérifier qu'une expulsion complète a eu lieu. Dans les rares cas d'expulsion incomplète, une intervention par méthode chirurgicale pourra être nécessaire.

Une visite de contrôle doit avoir lieu entre 14 et 21 jours après l'utilisation de mifépristone afin de vérifier cliniquement et/ou à l'aide d'une échographie utérine que l'interruption de la grossesse est complète. Dans le cas où celle-ci serait incomplète, une interruption instrumentale de la grossesse sera réalisée.

La persistance de métrorragies à cette date peut évoquer une rétention ovulaire ou une grossesse extra-utérine passée inaperçue et doit conduire à un traitement approprié.

En cas de grossesse évolutive au-delà de la date prévue de la visite de contrôle, une interruption de la grossesse par une autre technique sera proposée à la patiente.

En raison de métrorragies abondantes nécessitant un curetage hémostatique dans 0 à 14 % des cas lors de l'interruption médicale de grossesse, les patientes porteuses de troubles de la coagulation à type d'hypocoagulabilité ou anémiques doivent être particulièrement surveillées. La décision d'utiliser la méthode médicale ou chirurgicale d'interruption de grossesse, doit être discutée avec des spécialistes en fonction du type de trouble de l'hémostase, et du degré de l'anémie.

La femme peut débiter une nouvelle grossesse dès que l'interruption de grossesse a été réalisée. Il est important d'informer la patiente de la nécessité d'initier une méthode de contraception dès que l'interruption de grossesse a été confirmée.

- *Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.*

Les femmes doivent être informées de la possibilité de survenue de métrorragies abondantes après la prise de GYMISO.

Les femmes doivent être également informées du risque d'avortement avant l'intervention chirurgicale, même si ce risque est faible.

En raison de la survenue possible (très rare au 1^{er} trimestre de grossesse) de rupture utérine, GYMISO doit être utilisé avec prudence en cas de fragilité utérine, en particulier en cas de grande multiparité ou d'utérus cicatriciel.

Le traitement par GYMISO doit être systématiquement suivi de l'intervention chirurgicale d'interruption de grossesse.

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

Aucune interaction cliniquement significative pour l'indication proposée.

Associations à prendre en compte

GYMISO étant une prostaglandine, son action est susceptible d'être diminuée en cas d'utilisation simultanée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens : on leur préférera donc des analgésiques de type paracétamol si nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'échec de l'interruption de grossesse (grossesse évolutive) a été associé à une augmentation par 3 du risque de malformations congénitales dans le cas de grossesses évolutives exposées à la mifépristone et au misoprostol ou au misoprostol seul, comparé au groupe contrôle (environ 2%).

En particulier, l'exposition prénatale au misoprostol a notamment été associée au syndrome de Moebius (paralysie faciale congénitale entraînant une hypomimie, des anomalies de la succion et de la déglutition et des mouvements oculaires, avec ou sans une atteinte des membres), à la maladie des brides amniotiques (difformités/amputations des membres, en particulier pied bot, acheirie, oligodactylie, fente labiopalatine) et à des anomalies du système nerveux central (anomalies cérébrales et crâniennes telles que anencéphalie, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, anomalies du tube neural).

Les femmes qui envisagent une interruption médicamenteuse de grossesse doivent recevoir des informations et conseils précis concernant les risques pour leur fœtus en cas d'échec de l'interruption et si une deuxième procédure d'interruption de grossesse n'est pas souhaitée.

En conséquence :

- Les femmes doivent être informées qu'en raison du risque d'échec de l'interruption médicamenteuse de grossesse et du risque pour le fœtus, la visite de contrôle est obligatoire (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Si un échec de la méthode est diagnostiqué à la visite de contrôle (grossesse évolutive viable) et si la patiente est toujours d'accord, une deuxième procédure d'interruption de grossesse sera pratiquée.
- Si la patiente désire poursuivre sa grossesse, un suivi attentif de la grossesse avec échographie prénatale portant une attention particulière aux membres et à la tête, doit être mise en place dans un centre spécialisé.

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.

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

Il n'existe pas d'étude sur les capacités individuelles à conduire un véhicule ou à utiliser une machine après prise de GYMISO.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents observés au cours d'un traitement avec le misoprostol sont les suivants :

- troubles gastro-intestinaux : nausées (modérées et transitoires), vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,
- symptômes et pathologies gynécologiques: contractions utérines observées très fréquemment dans les heures suivant la prise de misoprostol; saignements vaginaux, parfois abondants et prolongés lorsque le misoprostol est utilisé en association avec la mifépristone dans l'interruption médicamenteuse de grossesse (voir rubrique 4.4); très rares cas de rupture utérine lors de la préparation du col utérin avant l'interruption chirurgicale de grossesse.
- troubles généraux : céphalées, malaise et plus rarement frissons et fièvre. Infection consécutive à l'interruption de grossesse.

Les effets indésirables graves potentiellement mortels fréquents sont les suivants :

- Affections congénitales, familiales et génétiques : malformations fœtales (voir rubriques 4.4 et 4.6)

Les effets indésirables graves potentiellement mortels dont la fréquence est indéterminée sont les suivants :

- Affections cardiovasculaires : spasme coronarien, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral.

Les effets indésirables graves dont la fréquence est indéterminée sont les suivants :

- Affections du système immunitaire : des cas d'hypersensibilité (rash, prurit, gonflement) pouvant aller jusqu'à des cas de réaction anaphylactique ont été rapportés.

De très rares cas de choc toxique et de choc septique graves ou fatals (causés par *Clostridium sordellii* ou *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* groupe A), pouvant être ou non accompagnés d'une fièvre ou d'autres symptômes évidents d'infection, ont été rapportés suite à une administration vaginale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à l'utilisation orale.

Les cliniciens doivent connaître cette complication potentiellement fatale (voir rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions spéciales d'emploi).

En raison de la prise d'huile de ricin, risque de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

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 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.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes liés à un surdosage en misoprostol : fièvre, troubles tensionnels, nausées, crampes abdominales et tremblements.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments gynécologiques - prostaglandines, code ATC : G02AD.

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1.

Aux doses recommandées, le misoprostol entraîne des contractions des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Les propriétés utérotoniques du misoprostol devraient faciliter l'ouverture du col utérin et l'expulsion de débris intra-utérins.

Aux doses recommandées, le misoprostol ne devrait pas entraîner d'effet indésirable cardiaque, hépatique ou rénal.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le misoprostol est absorbé et rapidement métabolisé. Les concentrations plasmatiques du misoprostol acide, son métabolite de dégradation principal atteignent un pic à la 30ème minute environ, avant de diminuer rapidement. De ce fait, la contractilité utérine augmente et atteint un plateau au bout d'une heure environ.

L'ingestion simultanée de nourriture diminue la biodisponibilité du misoprostol.

Le foie est le principal lieu de métabolisme et moins de 1% de misoprostol acide sont excrétés dans les urines.

Le misoprostol n'a pas d'interaction médicamenteuse connue. Aucune induction du système enzymatique hépatique du cytochrome P 450 n'a été observée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Après administration de doses uniques chez les rongeurs et les non-rongeurs, les études de toxicité ont montré une marge de sécurité d'au moins 500 à 1000 fois entre les doses létales chez l'animal et les doses thérapeutiques chez l'homme.

Les études de reproduction chez l'animal ont montré une embryotoxicité à hautes doses.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hypromellose, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, huile de ricin hydrogénée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 comprimés sous plaquette (Papier/PE/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LINEPHARMA

216 BOULEVARD SAINT-GERMAIN
75007 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

34009 362 499 4 3 : 2 comprimés sous plaquette (Papier/PE/Aluminium)

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

29 octobre 2003 / 17 décembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01 janvier 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Hors établissements de santé : prescription réservée aux médecins, sages-femmes et centres habilités conformément à l'article L. 2212-2 du code de la santé publique.