

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMISOPROSTOL

Comprimés de misoprostol

100 mcg et 200 mcg

Norme maison

Agent protecteur de la muqueuse

**AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Unit #1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7**

DATE DE RÉVISION :
1 mai 2024

NUMÉRO DE CONTRÔLE : 138783

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMISOPROSTOL

Comprimés de misoprostol

100 mcg et 200 mcg

Norme maison

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent protecteur de la muqueuse

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E₁. Chez l'animal et l'humain, le misoprostol administré par voie orale a des effets antisécrétoires et mucoprotecteurs dans l'estomac. Son activité antisécrétoire est médiée par sa liaison, sous sa forme acide, à des récepteurs spécifiques des prostaglandines sur les cellules pariétales de l'estomac. Le mécanisme à l'origine de son effet protecteur de la muqueuse gastro-intestinale est moins bien élucidé, mais ferait intervenir le remplacement des prostaglandines après leur déplétion ou l'inhibition de leur production; l'augmentation de la production de mucus, de la sécrétion de bicarbonate dans le duodénum et du débit sanguin muqueux; la diminution de la perméabilité vasculaire; la prolifération et la migration cellulaires accrues; et le rétablissement de la différence de potentiel gastrique. Des études menées chez l'animal et des essais cliniques réalisés chez l'humain ont démontré que le misoprostol peut protéger la muqueuse gastrique contre divers irritants comme l'alcool, l'acide acétylsalicylique (AAS), le naproxène, la tolmétine et le taurocholate sodique.

Le misoprostol est un promédicament de l'acide de misoprostol actif désestérifié. La conversion en acide de misoprostol survient rapidement dans l'estomac. L'acide de misoprostol se lie alors localement à des récepteurs (p. ex., sur les cellules pariétales), subit une hydrolyse supplémentaire, est absorbé et métabolisé par les cellules qui tapissent la muqueuse de l'estomac ou dans le foie, ou se retrouve dans l'intestin grêle avec le contenu gastrique.

Au cours d'une étude croisée récente (1995), une dose unique de 200 mcg de misoprostol oral a été administrée à jeun à 16 sujets de sexe masculin en bonne santé. Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'acide de misoprostol ont été les suivantes : concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 206,5 pg/mL, aire sous la courbe (ASC) en fonction du temps de 0 à 24 h ($ASC_{0-24\ h}$) de 141,8 pg·h/mL, temps d'atteinte de la C_{max} (T_{max}) de 0,42 heure et demi-vie d'élimination de 0,48 heure. Les valeurs de ces paramètres pharmacocinétiques diffèrent de celles obtenues lors d'une étude pilote menée en 1984 (signalées auparavant). Pour plus de détails, voir l'information présentée dans la section « PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Pharmacocinétique ». Malgré la faible biodisponibilité systémique du misoprostol (~7 %), l'acide de misoprostol est très puissant et peut, même à ces concentrations systémiques sous-nanomolaires, entraîner des effets semblables à ceux des prostaglandines dans d'autres tissus. Ces effets ont été associés à la diarrhée, à des contractions utérines et à des troubles menstruels.

Le misoprostol a une activité tant locale que systémique. Bien que sa demi-vie ($t_{1/2}$) systémique soit très courte et que ses concentrations plasmatiques ne soient habituellement pas décelables au-delà de 2 heures, la durée de son action (p. ex., ses propriétés antisécrétoires) dans les tissus gastriques est de plus de 3 heures, mais de moins de 6 heures (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Des études pharmacocinétiques menées chez des patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés ont révélé que la $t_{1/2}$, la C_{max} et l'ASC étaient environ le double de ce qu'elles sont chez des sujets en santé, mais aucune corrélation claire n'a pu être établie entre le degré d'insuffisance et l'ASC. Chez les sujets de plus de 64 ans, l'ASC de l'acide de misoprostol est augmentée. Aucun ajustement systématique de la posologie n'est recommandé chez les patients plus âgés ou atteints d'insuffisance rénale, mais il peut être nécessaire de réduire la dose habituelle si elle n'est pas tolérée.

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée chez des volontaires humains en bonne santé. Le taux et l'étendue de l'absorption de misoprostol ont été mesurés et comparés après l'administration orale de 400 mcg (deux comprimés de 200 mcg de MISOPROSTOL ou deux comprimés de Cytotec de 200 mcg). Les résultats des données mesurées sont résumés comme suit :

Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité Misoprostol (Dose : 400 mcg) selon les données mesurées			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	MISOPROSTOL	Cytotec®	
ASC _T (pg•h/mL)	561 585 (33)	588 615 (31)	95,4
ASC _I (pg•h/mL)	588 610 (31)	614 638 (29)	95,8
C _{max} (pg/mL)	242 267 (48)	251 273 (47)	95,2
T _{max} (h)*	0,97 (120)	0,66 (72)	--
t _{1/2} (h)*	0,88 (49)	0,77 (51)	--
* Moyenne arithmétique (% de CV). ** Basé sur la moyenne des moindres carrés. Cytotec® (Searle Canada) a été acheté dans une pharmacie de détail canadienne.			

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MISOPROSTOL (misoprostol) est indiqué pour le traitement et la prévention des ulcères gastroduodénaux dus aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). MISOPROSTOL est également indiqué pour le traitement des ulcères duodénaux causés par la maladie ulcéreuse gastroduodénale.

Les patients présentant un risque élevé de complications provoquées par les AINS qui pourraient avoir besoin d'une protection sont les suivants :

- patients ayant des antécédents de maladie ulcéreuse ou de manifestation gastro-intestinale importante;
- patients de plus de 60 ans;
- patients jugés à risque en raison d'un mauvais état de santé général, d'une maladie concomitante grave, ou exposés à un risque élevé de complications chirurgicales;
- patients ayant une incapacité due à des symptômes articulaires (p. ex., score HAQ-DI [*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*] > 1,5) ou présentant des manifestations arthritiques systémiques graves;
- patients prenant d'autres médicaments connus pour causer ou exacerber des lésions au tractus gastro-intestinal, comme les corticostéroïdes ou les anticoagulants;
- patients prenant des doses élevées d'AINS ou plusieurs AINS, y compris les AINS en vente libre.

Il semblerait que le risque de complications dues aux AINS soit le plus élevé dans les 3 premiers mois du traitement par un AINS.

CONTRE-INDICATIONS

Sensibilité connue aux prostaglandines, aux analogues des prostaglandines ou aux excipients.

MISOPROSTOL (misoprostol), ou le misoprostol sous quelque forme que ce soit, ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes parce qu'il provoque des contractions utérines et a donc un potentiel abortif. Des rapports isolés, provenant principalement du Brésil, font état d'anomalies congénitales et de décès de fœtus à la suite d'un mésusage du misoprostol comme abortif. Des cas de perforation de l'utérus ont été associés au mésusage du misoprostol pour la maturation cervicale ou le déclenchement du travail.

Les femmes aptes à procréer ne doivent pas commencer à prendre MISOPROSTOL avant qu'une grossesse n'ait été exclue et doivent être bien informées de l'importance d'utiliser une méthode de contraception adéquate pendant le traitement. Si une grossesse est soupçonnée, le traitement par le produit doit être arrêté.

MISES EN GARDE

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception adéquate (c.-à-d., contraceptifs oraux ou dispositif intra-utérin) pendant leur traitement par MISOPROSTOL (misoprostol) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Mères qui allaitent : Le misoprostol étant rapidement métabolisé dans l'organisme, il est peu probable qu'il soit excrété dans le lait maternel chez l'humain. Toutefois, on ignore si le métabolite actif (acide de misoprostol) est excrété dans le lait maternel. MISOPROSTOL ne doit donc pas être administré à des mères qui allaitent, car l'excrétion possible d'acide de misoprostol risquerait de causer une diarrhée importante chez les nourrissons.

Emploi chez les enfants : L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

PRÉCAUTIONS

Sélection des patients : La prudence est de mise si la démarche diagnostique et de suivi repose seulement sur les symptômes, vu l'absence de données démontrant que le misoprostol a un effet sur les douleurs ou la gêne gastro-intestinales.

Lorsque le misoprostol est utilisé pour le traitement d'ulcères, un diagnostic confirmé d'ulcère duodéal ou d'ulcère gastroduodéal causé par les AINS est requis. L'état de santé général du patient doit être pris en compte. Le misoprostol est rapidement converti en métabolites inactifs par la plupart des tissus de l'organisme. Néanmoins, il convient de faire preuve de prudence chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est altérée (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Pharmacocinétique).

Diarrhée : De rares cas de diarrhée intense ayant entraîné une déshydratation grave ont été signalés. Les patients qui ont une affection sous-jacente, comme le syndrome du côlon irritable, ou chez qui une déshydratation éventuelle serait dangereuse, doivent être surveillés de près si MISOPROSTOL (misoprostol) leur est prescrit.

Emploi chez les personnes âgées ou atteintes d'insuffisance rénale : Considérations

posologiques : Chez les sujets de plus de 64 ans ou présentant une insuffisance rénale, la pharmacocinétique pourrait être modifiée, mais pas de façon cliniquement significative (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucun ajustement systématique de la posologie n'est recommandé chez les patients âgés ou ceux présentant une insuffisance rénale. Il peut être nécessaire de réduire la posologie si la dose habituelle n'est pas tolérée. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, une faible dose initiale (100 mcg, 4 fois par jour) est recommandée.

Interactions médicamenteuses : Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative attribuable au misoprostol n'a été observée à ce jour (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

La liaison de l'acide de misoprostol (le métabolite actif du misoprostol) aux protéines sériques n'a pas été modifiée par les agents suivants : indométhacine, ranitidine, digoxine, phénylbutazone, warfarine, diazépam, méthyldopa, propranolol, triamterène, cimétidine, acétaminophène, ibuprofène, chlorpropamide et hydrochlorothiazide.

L'acide salicylique (300 mcg/mL) a réduit le taux de liaison du misoprostol aux protéines, le faisant passer de 84 à 52 %, une baisse qui n'est pas considérée comme cliniquement significative en raison du faible degré de liaison et de la très courte demi-vie d'élimination de l'acide de misoprostol.

Dans des études de laboratoire, le misoprostol n'a pas eu d'effet significatif sur le système d'oxydase hépatique à fonction mixte lié au cytochrome P450, et ne devrait donc pas modifier le métabolisme de la théophylline, de la warfarine, des benzodiazépines ou d'autres médicaments normalement métabolisés par ce système.

Le misoprostol n'interfère pas avec les effets bénéfiques des AINS sur les signes et symptômes

de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose.

Les antiacides contenant du magnésium augmentent le risque de diarrhée.

Certaines prostaglandines et certains analogues des prostaglandines peuvent causer une hypotension par vasodilatation périphérique. MISOPROSTOL doit être utilisé avec prudence en présence d'états pathologiques où une hypotension pourrait entraîner des complications graves, p. ex., maladie vasculaire cérébrale ou coronaropathie.

Des crises épileptiques ont été associées à l'utilisation de prostaglandines et d'analogues des prostaglandines administrés autrement que par voie orale. En cas d'épilepsie connue, les comprimés de misoprostol ne doivent donc être utilisés que si l'affection est adéquatement maîtrisée, et seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles.

Des saignements, des ulcérations et des perforations du tube digestif sont survenus chez des patients traités par des AINS qui recevaient le misoprostol. Les médecins et les patients doivent demeurer à l'affût des ulcérations, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux.

Une réponse symptomatique au traitement par le misoprostol ne permet pas d'exclure la présence d'un cancer de l'estomac.

Gardez MISOPROSTOL hors de la portée des enfants.

EFFETS INDÉSIRABLES

Gastro-intestinaux : Chez les sujets et les patients ayant reçu au moins une dose de misoprostol durant les essais cliniques, les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents ont été la diarrhée (14,6 %), les douleurs abdominales (12,7 %), les nausées (7,3 %), les flatulences (6,8 %), la dyspepsie (6,3 %), les vomissements (2,3 %) et la constipation (1,7 %). Ces effets étaient habituellement passagers et d'intensité légère ou modérée.

La diarrhée et les douleurs abdominales, le cas échéant, sont habituellement apparues au début du traitement, ont disparu d'elles-mêmes et ont nécessité l'arrêt du traitement par le misoprostol chez moins de 5 % des patients. La diarrhée est liée à la dose. L'incidence de diarrhée peut être réduite au minimum si le misoprostol est utilisé à une dose plus faible, s'il est administré immédiatement après un repas ou avec de la nourriture ou du lait, et si les patients évitent de le prendre en concomitance avec des antiacides contenant du magnésium.

Gynécologiques : Les femmes ayant reçu le misoprostol au cours des essais cliniques ont signalé les troubles gynécologiques suivants : microrragies, crampes utérines, ménorragie, troubles menstruels, dysménorrhée et hémorragie vaginale (y compris saignements postménopausiques). L'incidence de chacun de ces effets indésirables chez les femmes était inférieure à 1 %.

L'incidence globale de troubles gynécologiques a été plus faible chez les femmes de plus de 50 ans.

Personnes âgées : Dans les essais cliniques, il n'y a pas eu de différences significatives quant au profil d'innocuité du misoprostol entre les quelque 500 patients présentant un ulcère qui avaient 65 ans ou plus et les patients plus jeunes.

Des cas de confusion ont été signalés chez un petit nombre de patients dans le cadre du programme de pharmacovigilance sur le misoprostol.

Effets indésirables survenus à une incidence supérieure à 1 % : Au cours des essais cliniques, des céphalées et des étourdissements ont été signalés par plus de 1 % des sujets recevant le misoprostol. Toutefois, les différences entre le misoprostol et le placebo n'ont pas été cliniquement significatives pour ce qui est de l'incidence de ces effets indésirables.

Le profil d'effets indésirables signalés à une incidence de 1 % ou plus a été similaire dans les essais cliniques de courte durée (4 à 12 semaines) et de longue durée (jusqu'à 1 an). Par conséquent, le misoprostol peut être administré pendant une période allant jusqu'à 1 an sans crainte de survenue de plus d'effets indésirables. Cela inclut l'absence, démontrée par biopsie de l'estomac, de changement défavorable ou inhabituel de la morphologie de la muqueuse gastrique.

Les effets indésirables signalés après la commercialisation du produit concordent avec ceux qui ont été observés durant les essais cliniques.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

La dose toxique de misoprostol chez l'humain n'a pas été établie. Des doses quotidiennes totales cumulatives de 1 600 mcg ont été tolérées et n'ont été associées qu'à des symptômes de gêne gastro-intestinale. Chez l'animal, les effets toxiques aigus sont similaires à ceux associés à d'autres prostaglandines et analogues des prostaglandines : relâchement des muscles lisses, difficultés respiratoires et dépression du système nerveux central. Les signes cliniques possibles d'une surdose peuvent comprendre : sédation, tremblements, fièvre, convulsions, dyspnée, douleurs et crampes abdominales, diarrhée grave ou intense, palpitations, hypotension ou bradycardie. Le traitement doit consister en des mesures de soulagement des symptômes et de soutien.

On ignore si l'acide de misoprostol est dialysable. Toutefois, le misoprostol ayant un volume de distribution important et étant métabolisé comme un acide gras, la dialyse ne serait probablement pas un traitement approprié en cas de surdosage.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

MISOPROSTOL (misoprostol) doit être pris avec de la nourriture ou du lait. Pour réduire au minimum le risque de diarrhée, les antiacides contenant du magnésium doivent être évités. Des antiacides à base d'aluminium peuvent être utilisés au besoin pour soulager les brûlures d'estomac/douleurs épigastriques.

Traitement et prévention des ulcères gastroduodénaux dus aux AINS : La dose orale recommandée de MISOPROSTOL chez les adultes pour la prévention et le traitement des ulcères gastroduodénaux dus aux AINS est de 400 à 800 mcg par jour, en doses fractionnées. Les AINS doivent être pris selon l'horaire indiqué par le médecin. Au besoin, MISOPROSTOL et les AINS doivent être administrés simultanément. MISOPROSTOL doit être pris après un repas ou avec de la nourriture ou du lait.

Traitement des ulcères duodénaux : La dose orale recommandée de MISOPROSTOL chez l'adulte pour le traitement des ulcères duodénaux est de 800 mcg par jour pendant 4 semaines, en 2 ou 4 doses fractionnées égales (c.-à-d., 200 mcg 4 fois par jour ou 400 mcg 2 fois par jour). La dernière dose doit être prise au coucher, avec de la nourriture. Le traitement doit être poursuivi pendant 4 semaines au total, à moins de guérison plus rapide objectivée par un examen endoscopique. Chez

le petit nombre de patients dont la guérison pourrait ne pas être complète après 4 semaines, le traitement par MISOPROSTOL peut être prolongé de 4 semaines.

Emploi chez les personnes âgées ou atteintes d'insuffisance rénale : Considérations

posologiques : Des études pharmacocinétiques menées chez des patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés ont révélé que la $t_{1/2}$, la C_{max} et l'ASC étaient environ le double de ce qu'elles sont chez des sujets en santé, mais aucune corrélation claire n'a pu être établie entre le degré d'insuffisance rénale et l'ASC. Chez les sujets de plus de 64 ans, la pharmacocinétique pourrait être modifiée.

Dans les deux groupes de patients, les changements pharmacocinétiques ne sont pas cliniquement significatifs. Aucun ajustement systématique de la posologie n'est recommandé chez les patients âgés ou ceux présentant une insuffisance rénale. Il peut être nécessaire de réduire la posologie si la dose habituelle n'est pas tolérée. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, une faible dose initiale (100 mcg, 4 fois par jour) est recommandée.

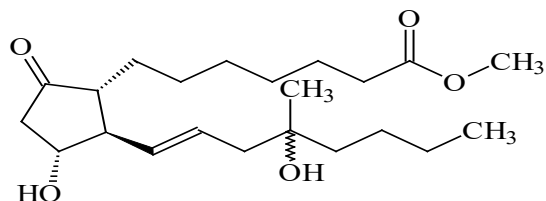
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Misoprostol

Nom chimique : (\pm) -(11 α ,13E)-11,16-dihydroxy-16-méthyl-9-oxoprost-13-én-1-oate de méthyle

Formule de structure :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{38}O_5$

Masse moléculaire : 382,5 g/mol

Description : Le misoprostol est un nouvel analogue synthétique de la prostaglandine E₁. Le liquide est jaune clair, visqueux avec une odeur de moisi.

Composition

En plus du misoprostol, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, hydroxypropyl méthylcellulose, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Stabilité et recommandations de conservation

Conserver entre 15° et 30 °C, protéger de l'humidité. Garder le contenant fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

FORMES PHARMACEUTIQUES

100 mcg : Comprimé blanc, rond, plat, à bords biseautés. Uni d'un côté, l'autre côté est gravé MIS sur 100. Disponible en flacons de 100, 250 et 500.

200 mcg : Comprimé blanc, hexagonal, plat, à bords biseautés. Uni d'un côté, l'autre côté avec une rainure et gravé MIS sur 200. Disponible en flacons de 100 et 500.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

Qu'est-ce que MISOPROSTOL?

MISOPROSTOL (également appelé misoprostol) est le seul médicament approuvé au Canada pour le traitement et la prévention primaire des lésions gastroduodénales causées par les médicaments contre l'arthrite appelés AINS. Ces lésions sont dites « gastroduodénales » parce qu'elles touchent l'estomac ou le duodénum. Le duodénum est la petite portion de l'intestin qui se trouve juste à côté de l'estomac.

Qu'est-ce qu'un AINS?

« AINS » est une abréviation qui signifie « anti-inflammatoire non stéroïdien ». Ce type de médicament est « non stéroïdien » parce qu'il ne contient pas de stéroïdes, comme la cortisone ou la prednisone, et « anti-inflammatoire » parce qu'il agit en diminuant l'inflammation.

Les AINS sont couramment prescrits pour traiter la douleur et l'inflammation dues à l'arthrite et à certaines affections musculaires. Les AINS procurent de nombreux bienfaits, mais ils peuvent malheureusement causer des ulcères gastriques et gastro-intestinaux chez certaines personnes. Ces ulcères apparaissent souvent sans provoquer la moindre douleur ni le moindre symptôme avant-coureur.

Pourquoi les AINS causent-ils parfois des ulcères?

L'estomac et l'intestin sont recouverts d'une muqueuse qui les protège des acides gastriques et des sucs digestifs nécessaires à la digestion des aliments. L'organisme produit des substances naturelles, appelées « prostaglandines », pour garder cette couche intacte.

On croit que les AINS traitent l'arthrite en diminuant la quantité de « prostaglandines ». Ils ont ainsi un effet bénéfique sur les articulations en aidant à réduire la douleur, la rougeur et l'enflure causées par l'arthrite. Malheureusement, les AINS peuvent aussi amincir la muqueuse protectrice à l'intérieur de l'estomac. Des ulcères peuvent alors se former plus facilement dans l'estomac.

Qui est à risque?

Le risque que vous ayez un ulcère causé par les AINS augmente si vous devez continuer à prendre un médicament contre l'arthrite et que vous :

- avez plus de 60 ans;
 - avez déjà eu des maux d'estomac pendant que vous preniez des AINS;
 - avez déjà eu un ou des ulcères d'estomac;
 - prenez de fortes doses d'AINS ou plusieurs AINS, y compris des AINS en vente libre comme l'acide acétylsalicylique (AAS) ou l'ibuprofène;
 - prenez certains autres médicaments, comme des corticostéroïdes ou des anticoagulants, qui sont connus pour causer des lésions à l'estomac ou aggraver les conséquences de ces lésions;
-

- avez d'autres problèmes médicaux graves ou êtes en mauvaise santé;
- présentez une incapacité grave due à une maladie arthritique.

De plus, le risque auquel vous êtes exposé est plus grand durant les 3 premiers mois de traitement par un AINS.

Comment MISOPROSTOL agit-il?

MISOPROSTOL est une prostaglandine fabriquée en usine semblable aux prostaglandines présentes naturellement dans le corps. MISOPROSTOL remplace les prostaglandines que votre corps perd lorsque vous prenez un AINS. Ce faisant, MISOPROSTOL aide à protéger votre estomac et votre duodénum.

MISOPROSTOL agit de deux façons pour aider à protéger votre estomac et votre duodénum contre les ulcères dus aux AINS :

- Il protège la muqueuse à l'intérieur de l'estomac.
- Il diminue la quantité d'acide pouvant irriter la muqueuse qui tapisse l'estomac et le duodénum.

MISOPROSTOL vous permet de continuer à prendre un AINS pour votre arthrite en protégeant votre estomac et votre duodénum.

MISOPROSTOL est également utilisé pour aider à guérir les ulcères duodénaux.

Comment devez-vous prendre Misoprostol?

- | | |
|---------|--|
| À FAIRE | Prenez chaque dose de MISOPROSTOL immédiatement après un repas ou avec de la nourriture ou du lait. Cela aidera à prévenir les troubles gastro-intestinaux (p. ex., selles molles, diarrhée et crampes abdominales) qui pourraient survenir dans les premiers jours de traitement. |
| À FAIRE | Continuez à prendre MISOPROSTOL si vous présentez de tels symptômes. Ne vous inquiétez pas. Ils découlent de l'effet du médicament et votre corps devrait s'y adapter. N'arrêtez pas de prendre MISOPROSTOL. Ces symptômes disparaissent généralement après quelques jours. |
| À FAIRE | Appelez votre médecin si ces symptômes deviennent gênants ou s'ils persistent après une semaine. |
-

- À NE PAS FAIRE Ne prenez pas d'antiacides contenant du magnésium pendant votre traitement par MISOPROSTOL. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de vous aider à choisir un antiacide qui convient.
- À NE PAS FAIRE Ne partagez pas MISOPROSTOL avec qui que ce soit.
- À FAIRE Gardez MISOPROSTOL et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.
- À NE PAS FAIRE Ne prenez pas MISOPROSTOL si vous êtes allergique aux prostaglandines.

Remarque particulière pour les femmes en âge de procréer

MISOPROSTOL pourrait causer une fausse couche ou nuire au développement du bébé à naître. Par conséquent, si vous êtes enceinte, vous ne devez pas prendre ce médicament.

Les fausses couches causées par MISOPROSTOL risquent d'être incomplètes. Une fausse couche incomplète peut entraîner des complications médicales très graves, pouvant donner lieu à une hospitalisation, à une intervention chirurgicale et, possiblement, à une infertilité.

Si vous pensez être enceinte, vous ne devez pas prendre MISOPROSTOL. Vous devez éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez MISOPROSTOL. Vous devez donc utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par MISOPROSTOL, arrêtez de prendre MISOPROSTOL et contactez votre médecin immédiatement.

Vous ne devez pas prendre MISOPROSTOL si vous allaitez, car l'acide de misoprostol pourrait être excrété dans le lait et causer des diarrhées chez les nourrissons.

Posologie chez l'adulte

Pour le traitement et la prévention des ulcères gastroduodénaux dus aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : 400 à 800 mcg par jour, en doses fractionnées. Traitement des ulcères duodénaux : 800 mcg par jour, en 2 ou 4 doses fractionnées égales. Prendre après avoir mangé. Non recommandé pour les patients de moins de 18 ans.

Conservation

Conserver entre 15 °C et 30 °C, protéger de l'humidité. Garder le contenant fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

PHARMACOLOGIE PRÉCLINIQUE

Le misoprostol est rapidement désestérifié en acide libre après son ingestion. L'acide libre interagit avec les récepteurs des prostaglandines dans le tractus gastro-intestinal, est absorbé ou métabolisé par les cellules du tractus gastro-intestinal, le foie et d'autres tissus. Chez toutes les espèces étudiées, l'acide de misoprostol a été converti en métabolites inactifs par bêta-oxydation de la chaîne alpha et oméga-oxydation de la chaîne bêta, et en analogues des prostaglandines F. La plupart de ces métabolites ont été excrétés dans l'urine (30 à 63 %) plutôt que dans les fèces (21 à 48 %). Le chien est l'espèce chez qui la quantité de substance radiomarquée excrétée dans l'urine (58,4 %) et le rapport d'excrétion urinaire/fécale (2,8) ont été les plus proches des valeurs observées chez l'humain. L'acide de misoprostol n'a pas été décelé dans l'urine humaine, bien que de 1 à 4 % de la dose ait été retrouvée dans l'urine de chiens et de rats.

Le misoprostol n'a pas modifié les concentrations des enzymes microsomaux hépatiques du cytochrome P450 ni l'activité des oxydases à fonction mixte mesurée *in vitro*. La biotransformation de l'acide libre du misoprostol est assurée principalement par les systèmes enzymatiques qui métabolisent les acides gras (p. ex., bêta-oxydation) et non par les oxydases à fonction mixte qui métabolisent la plupart des médicaments.

Le misoprostol réagit rapidement avec la muqueuse gastrique; des changements détectables par examen histologique et correspondant à une activité cytoprotectrice sont décelables en 5 minutes, même avec de faibles concentrations (10 ng/mL) de misoprostol appliquées sur la muqueuse gastrique de chiens. L'ampleur des effets dépend de la dose. L'effet protecteur sur la barrière muqueuse gastrique chez le chien dure au-delà du moment où des concentrations sériques de misoprostol décelables. Des études menées chez des rats à pylore ligaturé et chez des chiens exposés à divers sécrétagogues (p. ex., histamine, pentagastrine et nourriture) ont démontré la capacité du misoprostol à réduire la sécrétion d'acide gastrique en abaissant la concentration d'ions hydrogène. Le volume de sécrétion gastrique a aussi été réduit chez le chien.

Un modèle de poche gastrique innervée (type Pavlov) chez le chien, en plus d'un modèle dénervé (Heidenhain) pour des études de stimulation par la nourriture, a démontré que les réflexes du système nerveux intact ne sont pas nécessaires pour l'activité.

Le misoprostol favorise la production et la sécrétion de mucus, de même que le gonflement cellulaire à des concentrations nettement inférieures à celles requises pour l'activité antisécrétoire. Ces changements ne s'accompagnent pas d'une constriction vasculaire, mais témoignent d'une vasodilatation induite par le misoprostol. Une action locale directe sur les cellules pariétales est également corroborée par la dose plus faible nécessaire pour bloquer la sécrétion d'acide gastrique lorsque le misoprostol est administré directement dans la poche, plutôt que s'il doit atteindre celle-ci à partir de la circulation systémique. L'application de misoprostol à des cellules pariétales canines isolées *in vitro* a bloqué la sécrétion d'acide induite par l'histamine, mais pas celle induite par le dibutyryl-adénosine monophosphate cyclique (dibutyryl-AMPc). L'action antisécrétoire du misoprostol peut être produite par l'acide de misoprostol dans l'estomac, et semble s'exercer entre l'activation des récepteurs histaminiques et la formation de l'AMPc. Le misoprostol n'abaisse pas les taux sériques de gastrine, ce qui indique que ce mécanisme n'intervient pas dans ses effets antisécrétoires.

La vasodilatation locale est cohérente avec l'observation que le misoprostol augmente, et non diminue, le débit sanguin dans la muqueuse gastrique.

Le misoprostol a permis de prévenir les ulcères ou lésions gastriques provoqués chez diverses espèces par toutes sortes d'agressions chimiques (indométhacine, pentagastrine, histamine, éthanol et taurocholate) ou d'interventions (ligature et contrainte/stress). Les résultats des études sur le lien concentration-réponse et de divers modèles d'agressions montrent que l'activité mucoprotectrice et l'activité antisécrétoire de l'acide de misoprostol, comme celles d'autres prostaglandines, sont distinctes, mais peuvent-être complémentaires. L'activité mucoprotectrice du misoprostol a été efficace à des doses représentant moins de 10 % de la dose inhibant la sécrétion gastrique dans les modèles d'ulcères dépendant ou non des acides.

La capacité du misoprostol à provoquer des diarrhées, un effet secondaire prévisible des prostaglandines de type E, est distincte de ses effets cytoprotecteurs et antisécrétoires, et dépend des caractéristiques de libération du produit. Chez le rat, la dose intragastrique de misoprostol qui est diarrhéogène (366 à 1305 mcg/kg) est de 10 à 30 fois supérieure à la dose antiulcéreuse (10 à 30 mcg/kg).

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Activité antisécrétoire

Effet sur la sécrétion d'acide : Par rapport au placebo chez les sujets en bonne santé, le misoprostol à 200 mcg a inhibé la sécrétion d'acide basale à 100 %, a diminué la sécrétion d'acide nocturne de 50 % 2 à 3 heures après l'administration ($p < 0,05$) a réduit le débit total d'acide dans les 30 minutes ayant suivi la stimulation par l'histamine ($p < 0,05$) et par l'ingestion d'un repas pendant une période d'évaluation de 3 heures ($p < 0,05$). Chez les sujets humains en bonne santé, le misoprostol inhibe la sécrétion d'acide stimulée par la pentagastrine, la tétragastrine, le bétazole et le café. Bien que le misoprostol ait une très courte $t_{1/2}$ systémique et que ses concentrations plasmatiques ne soient généralement pas décelables après 2 heures, la durée de son action (p. ex., ses propriétés antisécrétoires) dans les tissus gastriques est de plus de 3 heures, mais de moins de 6 heures.

Effet sur la sécrétion de pepsine : Une baisse modérée (de 30 à 80 %) de la concentration de pepsine a été observée dans des conditions basales, mais pas lors d'une stimulation par l'histamine.

Effet sur le taux de gastrine sérique et le volume de liquide gastrique : Le misoprostol n'a pas eu d'effet significatif sur le taux de gastrine sérique à jeun ni sur les hausses postprandiales de ce taux ni sur le volume de liquide gastrique. Le misoprostol diminue la production de pepsine, la production d'acide gastrique et le volume du liquide gastrique dans les conditions basales et dans certaines conditions stimulées.

Activité mucoprotectrice

Chez 12 sujets en bonne santé, le misoprostol à 50 mcg a significativement réduit les saignements gastriques provoqués par l'ingestion de fortes doses d'AAS (975 mg 4 fois par jour). Le misoprostol à 25 mcg administré concomitamment avec de fortes doses d'AAS (650 mg 4 fois par jour) à 32 sujets en bonne santé a significativement réduit la perte de sang gastrique.

Une autre étude randomisée, à double insu, fondée sur un modèle d'AAS, a été menée chez

60 volontaires en bonne santé. Chaque sujet a reçu 5 doses de misoprostol à 200 mcg 4 fois par jour ou de placebo.

Trente minutes après la dernière dose, les sujets ont ingéré 4 comprimés d'AAS (1296 mg), puis

ont subi une endoscopie 2 heures plus tard. Des 30 sujets traités par le misoprostol, 20 ont été protégés contre les lésions gastriques (selon les scores endoscopiques) comparativement à 1 des 30 sujets ayant reçu le placebo ($p < 0,001$).

Une étude portant sur la tolmétine, un autre AINS, a ensuite été réalisée. Soixante sujets en bonne santé ont reçu la tolmétine à 2 000 mg par jour et le misoprostol à 200 mcg ou un placebo en 4 doses fractionnées pendant 6 jours et quart. Un examen endoscopique a été effectué 2 heures après l'administration de la dernière dose. Dans le groupe placebo, 7 des 29 sujets (24 %) ont eu un succès thérapeutique (≤ 10 hémorragies ou érosions). Dans le groupe misoprostol, 27 des 30 sujets (90 %) ont connu un succès thérapeutique ($p < 0,005$). Le misoprostol a aussi été significativement plus efficace ($p = 0,02$) que le placebo pour protéger la muqueuse duodénale contre les lésions causées par la tolmétine (93,3 % contre 70,0 %).

Dans un modèle de gastrite provoquée par l'éthanol chez 45 sujets en bonne santé, une dose quotidienne unique de 200 mcg de misoprostol a permis de prévenir des lésions de la muqueuse gastrique, selon le score endoscopique, comparativement au placebo ($p = 0,0001$) et à une dose de 300 mg de cimétidine ($p = 0,0002$). Cette activité mucoprotectrice s'ajoute à l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique. De plus, l'activité mucoprotectrice est nettement supérieure à celle observée avec une pleine dose antisécrétoire de cimétidine.

Les effets du misoprostol sur la sécrétion d'acide gastrique et de mucus ont été comparés à ceux d'un placebo chez 8 volontaires en bonne santé. La sécrétion de mucus a augmenté de 37 %, de 82 % ($p < 0,05$) et de 95 % ($p < 0,01$) durant la période basale suivant l'administration de misoprostol à 200 mcg, à 400 mcg et à 800 mcg, respectivement. Durant la période d'inhibition maximale de la sécrétion d'acide (1 à 30 minutes après l'administration de pentagastrine), le misoprostol aux doses de 200 mcg, de 400 mcg et de 800 mcg a augmenté la sécrétion de mucus de 27 %, de 31 % et de 38 % ($p < 0,05$), respectivement.

Une étude visant à déterminer l'effet du misoprostol sur la sécrétion de bicarbonate par la muqueuse duodénale humaine a été menée chez 5 volontaires de sexe masculin en bonne santé. Des doses graduellement croissantes de misoprostol, allant de 50 mcg à 400 mcg, ont stimulé la sécrétion de bicarbonate dans le duodénum proximal et distal d'environ 3 et 7 fois, respectivement. À chaque dose, la sécrétion de bicarbonate a été beaucoup plus importante dans le duodénum proximal que dans le duodénum distal.

Pharmacocinétique

Après ingestion, le misoprostol est rapidement déstéréifié en acide, la forme biologiquement active. Aucune quantité de misoprostol intact n'est décelée dans le plasma ni retrouvée dans l'urine chez l'humain. La dissolution des comprimés est rapide. L'accessibilité précoce du misoprostol aux tissus gastriques serait essentielle pour obtenir l'effet cytoprotecteur maximal. L'acide de misoprostol est ensuite métabolisé par bêta-oxydation de la chaîne alpha, oméga-oxydation de la chaîne bêta et conversion en analogues des prostaglandines F. La biotransformation en formes inactives peut se faire dans plusieurs tissus, dont les tissus gastro-intestinaux et le foie.

Au cours d'une étude croisée à dose unique menée récemment chez 16 volontaires de sexe masculin (1995) afin d'évaluer la biodisponibilité absolue du misoprostol, une dose de 20 mcg de misoprostol administrée en perfusion de 0,33 heure a produit une ASC moyenne de

186,5 pg•h/mL, comparativement à une ASC moyenne de 141,8 pg•h/mL avec une dose de 200 mcg administrée par voie orale. La concentration maximale moyenne obtenue avec la perfusion i.v. a été de 470,5 pg/mL et a été atteinte à 0,33 heure (à la fin de la perfusion), alors qu'avec la dose administrée par voie orale, la concentration maximale moyenne a été de

206,5 pg/mL et a été atteinte à 0,42 heure. Les demi-vies terminales ont été de 0,43 heure et de 0,48 heure, respectivement. Ces paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le

tableau 1. Selon les données, le volume de distribution de l'acide de misoprostol est d'environ 40 litres chez l'humain.

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de l'acide de misoprostol

	Misoprostol (par voie i.v.)	Misoprostol (par voie orale)
ASC (moyenne) (pg•h/mL)	186,5	141,8
C _{max} (moyenne) (pg/mL)	470,5	206,5
T _{max} (moyen) (h)	0,34	0,42
t _{1/2} (moyenne) (h)	0,43	0,48

Dans le cadre d'une première étude pilote (1984), 200 mcg de misoprostol ont été administrés par voie orale à 6 volontaires de sexe masculin en vue de vérifier si les concentrations d'acide de misoprostol seraient décelables dans le plasma humain, à l'aide des technologies de dosage disponibles, après l'administration d'une dose standard par voie orale. Les concentrations observées étaient faibles, mais décelables, les valeurs des paramètres pharmacocinétiques étant les suivantes : C_{\max} moyenne de 309 pg/mL, ASC moyenne de 355 pg•h/mL, $t_{1/2}$ moyenne de 0,33 h et T_{\max} moyen de 0,5 h.

Dans une autre étude pilote (1984), une dose unique de 200 mcg de misoprostol tritié en solution a été administrée à 6 sujets de sexe masculin en bonne santé. La majeure partie (64 % à 73 %) de la dose radioactive administrée par voie orale a été excrétée dans l'urine au cours des

24 heures suivantes, dont 56 % dans les 8 premières heures. Un autre 15 % a été excrété dans les fèces dans les 24 heures. Les résultats montrent qu'une grande partie de la substance radioactive administrée a été absorbée. Toutefois, aucune quantité du misoprostol mère n'est décelable dans le plasma après l'administration par voie orale, et seulement 7 % environ de la dose est retrouvé dans la circulation générale sous forme d'acide de misoprostol. Ces observations cadrent avec la désestérification rapide du médicament mère dans le liquide gastrique, de même qu'avec la biotransformation subséquente de l'acide de misoprostol par des voies normalement associées au métabolisme des prostaglandines et des acides gras dans différents tissus de l'organisme. La faible biodisponibilité systémique de l'acide de misoprostol n'a pas d'effet sur l'efficacité, car l'effet cytoprotecteur souhaité se produit dans le tractus gastro-intestinal et ne nécessite pas l'absorption du misoprostol dans la circulation.

Le taux de liaison de l'acide de misoprostol aux protéines sériques n'a pas été élevé (moins de 90 %) et était indépendant de la concentration dans la marge thérapeutique. Il n'y a pas eu d'accumulation de misoprostol dans les globules rouges. La liaison de l'acide de misoprostol aux protéines sériques n'a pas été modifiée par les médicaments énumérés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Médicaments ne modifiant pas la liaison du misoprostol aux protéines sériques

Indométhacine	Propranolol
Ranitidine	Triamtérène
Digoxine	Cimétidine
Phénylbutazone	Acétaminophène
Warfarine	Ibuprofène
Diazépam	Chlorpropamide
Méthyl dopa	Hydrochlorothiazide

Avec l'acide salicylique (300 mcg/mL), le taux de liaison aux protéines est passé de 84 % à 52 %, une baisse qui n'est pas considérée comme cliniquement significative en raison du faible degré de liaison et de la très courte demi-vie d'élimination de l'acide de misoprostol.

Des études de laboratoire ont démontré que le misoprostol n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des systèmes enzymatiques suivants, qui interviennent dans le métabolisme des médicaments :

- cytochrome P450;
- aminopyrine déméthylase;
- hexobarbital hydroxylase;
- *p*-nitroanisole-O-déméthylase.

Par conséquent, il est peu probable que la biotransformation de la théophylline, de la warfarine, des benzodiazépines ou d'autres médicaments qui sont normalement métabolisés par ces systèmes soit altérée en contexte clinique. Dans les études cliniques menées à ce jour sur près de 6 000 patients, aucune interaction médicamenteuse attribuable au misoprostol n'a été observée.

Effet utérotrape

Les prostaglandines naturelles et synthétiques ont des effets connus sur l'utérus de la femme enceinte. Deux études ont été menées afin d'évaluer ces effets. Les populations à l'étude comprenaient des femmes enceintes qui avaient préalablement choisi de mettre fin à leur grossesse durant le premier trimestre. Deux doses de misoprostol (400 mcg) ont été administrées à 4 ou 5 heures d'intervalle.

Au cours de l'une des études, le misoprostol a entraîné une augmentation de la fréquence et de l'intensité des contractions utérines ainsi que de la fréquence des saignements utérins (misoprostol : 1/4; placebo : 0/4). Au cours de la seconde étude, l'administration de misoprostol a été associée à une fréquence plus élevée de saignements utérins (placebo : 2/55 [4 %]; misoprostol : 25/56 [45 %]) et d'évacuation du contenu de l'utérus (placebo : 0/55 [0 %]; misoprostol : 6/56 [11 %]). Le misoprostol peut exercer des effets utérotrapes, qu'il soit administré par voie orale ou intravaginale.

Effet immunologique

L'immunocompétence n'est pas modifiée par les doses recommandées de misoprostol.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études à dose unique chez des rongeurs ont démontré une marge d'innocuité au moins 1 000 fois supérieure entre les doses létales chez l'animal et la dose thérapeutique chez l'humain. Les valeurs des doses létales médianes (DL₅₀) (mg/kg) chez les animaux mâles et femelles ont été les suivantes :

Voie orale	rats : 81 à 100
	souris : 27 à 138
Voie intrapéritonéale	rats : 40 à 62
	souris : 70 à 160

Aucun décès n'est survenu chez les chiens ayant reçu par voie orale des doses allant jusqu'à 10 mg/kg dans une étude à doses croissantes. La plupart des décès sont survenus dans les 24 heures et la plupart des animaux survivants semblaient normaux 3 à 4 jours après l'administration du produit.

Il n'y a pas eu de différences marquées liées au sexe pour ce qui est des valeurs de la DL₅₀ ou de l'apparition de signes cliniques chez l'une ou l'autre des espèces, quelle que soit la voie d'administration. Les principaux signes cliniques chez les rongeurs ont été une activité motrice réduite et la diarrhée. Les signes cliniques courants chez le chien ont été les vomissements, les tremblements, la mydriase et la diarrhée.

Chez les chiens, l'examen microscopique a révélé la présence d'une hypertrophie des cellules à mucus et d'un approfondissement des puits gastriques liés au médicament.

Des études portant sur la toxicité aiguë d'une dose unique de 5 000 mcg/kg administrée par voie orale ont été effectuées chez des souris mâles avec des produits de dégradation du misoprostol (SC-29636, SC-32759 et SC-33188). Aucun décès ni aucune autre observation clinique n'ont été associés à ces composés dans les études de toxicité aiguë.

Toxicité chronique

Études chez les chiens : Des études de toxicité de 2, 5, 13 et 52 semaines ont été menées chez des beagles recevant par voie orale des doses de 30 à 1 000 mcg/kg par jour. Les études de 13 et 52 semaines comprenaient une période de récupération sans médicament.

Les signes cliniques les plus importants ont été des vomissements, la diarrhée, les selles molles et/ou glaireuses et l'augmentation de la température rectale. Les selles glaireuses pourraient être dues à l'hyperplasie des cellules gastriques productrices de mucine. Les observations cliniques ont en général été liées à la dose pour ce qui est de l'incidence et de la gravité, et ont diminué ou disparu à la fin des périodes d'inversion. Les effets pyrogènes et diarrhéogènes observés sont caractéristiques de certaines prostaglandines. Les examens ophtalmologiques et électrocardiographiques n'ont révélé aucune constatation liée au médicament.

Des décès sont survenus à des doses aussi faibles que 300 mcg/kg. Sur les 2 animaux décédés à cette dose, l'un est probablement mort par asphyxie après avoir aspiré du vomi, et l'autre a été euthanasié *in extremis* durant la première semaine de l'étude parce qu'il avait cessé de s'alimenter.

Une augmentation apparente de l'activité œstrale observée dans l'étude de 13 semaines n'a pas été confirmée dans l'étude de 1 an. L'âge des animaux de l'étude de 13 semaines coïncidait avec le moment des premières chaleurs (activité œstrale), connu pour être très variable. Les modifications pathologiques macroscopiques et microscopiques décelées dans les ovaires et l'utérus étaient des changements normaux accompagnant les chaleurs.

Les variations des paramètres de laboratoire cliniques, à l'exception d'une légère augmentation des concentrations de chlorure, ont été fortuites et/ou faisaient partie des variations physiologiques normales. Dans l'étude de 52 semaines, les concentrations moyennes de chlorure ont augmenté d'environ 2 %, 4 % et 5 % aux doses de 30, de 100 et de 300 mcg/kg, respectivement. Ces augmentations ont été statistiquement significatives seulement chez les femelles. Il n'y a eu aucun résultat anormal des paramètres de laboratoire clinique à la fin des périodes d'inversion.

Dans l'étude de toxicité de 52 semaines, un examen radiographique des os longs a été réalisé après 10 mois. Aucune différence significative n'a été observée entre les animaux traités par le misoprostol et les animaux témoins. À la fin du traitement, un examen macroscopique du squelette et un examen au microscope du fémur, du tibia et de l'humérus ont été effectués. Aucun signe d'hyperostose n'a été observé.

Une hyperplasie réversible de l'épithélium de la muqueuse gastrique, parfois accompagnée d'une quantité excessive de mucus, a été un changement macroscopique et microscopique invariablement observé dans les études chez le chien. L'hyperplasie, présente à toutes les doses dans l'étude de 52 semaines, se traduisait par des augmentations du poids de l'estomac et du rapport poids de l'estomac/poids corporel. Les autres variations du poids d'un organe et/ou des rapports de poids n'ont pas été significatives. Dans l'étude de 52 semaines, il n'y a pas eu de différence ultrastructurale entre les cellules à mucus de la surface gastrique des animaux témoins et des animaux ayant reçu le misoprostol à 300 mcg/kg par jour.

Après une période de récupération de 4 semaines dans l'étude de 13 semaines, une légère hyperplasie épithéliale villositaire a persisté dans le groupe ayant reçu la dose de 480 mcg/kg. Après une période de récupération de 3 mois dans l'étude de 52 semaines, aucun changement macroscopique de l'estomac n'a été observé et seul un chien mâle du groupe ayant reçu la dose de 300 mcg/kg présentait une hyperplasie de l'épithélium pylorique.

Études chez les rats : Des études de toxicité de 2, 4, 5, 13 et 52 semaines ont été menées chez des rats qui ont reçu des doses orales allant jusqu'à 9 000 mcg/kg par jour.

Les signes cliniques les plus importants ont été la diarrhée, la salivation, la dilatation et les pertes vaginales, une diminution du gain de poids (principalement chez les mâles) et une consommation accrue de nourriture. La diarrhée et la dilatation vaginale sont attribuables à l'effet connu de certaines prostaglandines sur les muscles lisses. Aucun changement oculaire lié au traitement n'a été observé. Dans l'étude de 52 semaines, aucun signe clinique anormal n'a été associé à la dose

de 160 mcg/kg, et tous les signes observés aux doses plus élevées étaient absents à la fin de la période d'inversion de 13 semaines.

Les décès survenus dans les différentes études n'ont pas été considérés comme liés au médicament.

Les variations des paramètres de laboratoire clinique comprenaient des diminutions du taux sérique de protéines totales et des augmentations du taux sérique de fer. Les autres variations ont été fortuites et/ou faisaient partie des variations physiologiques normales. Dans l'étude de 52 semaines, le taux sérique de protéines totales a diminué d'environ 7 à 11 % à la dose de 9 000 mcg/kg. Cette diminution pourrait être due à une mauvaise absorption des constituants des protéines causée par la diarrhée. Le taux sérique de fer a augmenté considérablement à la dose de 9 000 mcg/kg dans une étude de 5 semaines et l'étude de 52 semaines, ainsi qu'aux doses de 1 600 et de 8 000 mcg/kg dans l'autre étude de 5 semaines. Cette variation était accompagnée d'une baisse de la capacité latente de fixation du fer insaturé et d'une hausse de l'indice de saturation en fer. Dans l'étude de 52 semaines, il n'y a eu aucune variation significative des paramètres de laboratoire clinique à la dose de 1 200 mcg/kg, et les variations observées à la dose de 9 000 mcg/kg étaient absentes à la fin de la période d'inversion.

Une hyperkératose de la partie non glandulaire de l'estomac et une hyperplasie de l'épithélium muqueux de la partie glandulaire ont été les principaux changements macroscopiques et microscopiques à toutes les doses dans l'étude de 52 semaines. En outre, une hyperplasie des cellules de l'épithélium superficiel du côlon a été observée chez quelques animaux à la dose de 9 000 mcg/kg. Ces changements microscopiques étaient absents à la fin de la période d'inversion.

Les altérations morphologiques dans l'estomac se sont traduites par des augmentations du poids de l'estomac et du rapport poids de l'estomac/poids corporel dans l'étude de 52 semaines.

Un examen par microscopie électronique de la muqueuse gastrique de certains animaux du groupe témoin et du groupe ayant reçu la dose de 9 000 mcg/kg dans l'étude de 52 semaines a révélé qu'il y avait, dans la partie non glandulaire de l'estomac des animaux traités, un nombre accru de couches de kératine lâches (hyperkératose) sur la surface de la muqueuse, mais que les cellules muqueuses et la kératine présentaient une structure normale.

La muqueuse glandulaire (corps et antré) des rats traités par la dose de 9 000 mcg/kg avait des puits gastriques plus profonds. De légères différences ont été notées quant au nombre de granules de mucus et aux caractéristiques de ceux-ci dans certaines cellules sécrétrices de mucus de ces régions. Il n'y a pas eu de différences en ce qui concerne les autres types de cellules. D'autres changements du poids des organes et/ou du rapport poids d'un organe/poids corporel, sans anomalies microscopiques, sont survenus principalement à la dose de 9 000 mcg/kg et étaient absents après la période d'inversion. Aucun signe d'hyperostose n'a été observé dans les groupes de traitement.

Études sur la reproduction

Des études ont été menées sur la fertilité (segment I) et le développement péri- et postnatal (segment III) chez le rat, ainsi que sur la tératologie (segment II) chez le rat et le lapin. En général, les animaux ont présenté des signes cliniques liés au médicament aux doses les plus élevées de misoprostol, soit une salivation, des selles molles, une léthargie et un aspect négligé. À la dose de 100 mcg/kg, il n'y a pas eu de signe clinique lié au médicament.

Aucun décès n'a été lié au médicament, mais une toxicité a été observée à partir de 1 600 mcg/kg chez les rats et de 300 mcg/kg chez les lapins, comme en témoigne l'effet défavorable sur le poids corporel des animaux mâles ou femelles traités par le misoprostol.

Dans deux études sur la fertilité chez le rat, le nombre d'implantations a diminué à partir de 1 600 mcg/kg. Le nombre de résorptions a augmenté aux doses de 1 000 et de 10 000 mcg/kg dans l'une des études, mais pas à la dose de 1 600 mcg/kg dans l'autre étude. Par ailleurs, le nombre de résorptions n'a pas augmenté dans 2 études sur la tératologie chez le rat à des doses allant jusqu'à 10 000 mcg/kg. L'augmentation du nombre de résorptions et la diminution du nombre d'implantations ont entraîné une baisse du nombre de fœtus ou de petits vivants à la dose de 10 000 mcg/kg. La diminution du nombre d'implantations a entraîné une diminution du nombre de fœtus à la dose de 1 600 mcg/kg comparativement à un groupe témoin, bien que les valeurs soient restées dans la plage des valeurs témoins historiques pour la lignée. La survie et la croissance des fœtus et des petits n'ont pas été modifiées. L'évaluation du comportement, de la fonction sensorielle et de la capacité de reproduction des descendants de première génération n'a pas révélé d'effet défavorable.

Aucun signe d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé dans 2 études sur la tératologie menée chez le rat avec la dose maximale de 10 000 mcg/kg.

Aucun signe de foetotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé dans 2 études de tératologie menées chez le lapin à la dose maximale de 1 000 µg/kg, mais un nombre accru de résorptions, signe d'une possible embryotoxicité, a été observé à la dose de 1 000 mcg/kg dans l'une des deux études.

Dans l'étude sur le développement péri- et postnatal, la croissance des petits a été retardée à la dose de 10 000 mcg/kg, comme en témoigne la diminution de la prise de poids durant la lactation. Toutefois, la survie des petits n'a pas été modifiée.

Études de mutagénicité

Le pouvoir mutagène/carcinogène du misoprostol a été évalué au moyen de sept épreuves *in vitro* et d'une épreuve *in vivo* : test d'Ames sur *Salmonella*/microsomes; épreuve du lymphome murin à gène TK+/-, épreuve d'échange de chromatides sœurs, épreuve de conversion génique sur levures, épreuve de transformation sur cellules C₃H-10T1/2, étude de mutation inverse avec *E. coli*, épreuve d'aberration chromosomique et test du micronoyau avec dispersion de misoprostol. Les résultats de toutes les épreuves ont été négatifs pour le misoprostol. Les tests d'Ames ont aussi donné des résultats négatifs pour les produits de dégradation du misoprostol (SC-29636, SC-32759 et SC-33188).

Études de cancérogénicité

Des études de cancérogénicité ont été réalisées chez le rat et la souris.

Rats : Le misoprostol a été administré par gavage une fois par jour, pendant 104 à 106 semaines, à des rats CD Charles River (60 animaux/sexe/groupe) à des doses de 24, 240 et 2 400 mcg/kg. Deux groupes témoins recevant de l'eau et un groupe témoin recevant de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) ont été inclus. Le taux de mortalité a été similaire dans les groupes et les décès n'ont pas été jugés liés au traitement par le médicament. Les signes liés au traitement ont été des selles molles ou liquides à la dose de 2 400 mcg/kg et de façon sporadique à la dose de 240 mcg/kg, une salivation accrue à la dose de 2 400 mcg/kg et, à une très faible incidence, une dilatation de l'orifice du vagin à la dose de 2 400 mcg/kg. Les autres signes observés durant l'étude ont été considérés comme fortuits. Les poids corporels moyens des animaux des deux sexes ont été significativement inférieurs dans le groupe ayant reçu la dose de 2 400 mcg/kg que dans les groupes témoins combinés ayant reçu de l'eau (environ 22 % à la fin de l'étude). À la fin de l'étude, le poids corporel moyen des mâles du groupe ayant reçu la dose

de 240 mcg/kg a été inférieur d'environ 7 % à celui des mâles des groupes témoins combinés ayant reçu de l'eau.

Tous les néoplasmes, tant bénins que malins, décelés chez les rats témoins et traités étaient des types couramment observés chez des rats âgés de la souche utilisée. Aucun néoplasme n'est apparu de manière inhabituellement précoce ni n'était de type inhabituel. Le misoprostol n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence des tumeurs, quelles qu'elles soient. Les cellules épithéliales gastro-intestinales n'ont présenté aucun changement dysplasique ou prénéoplasique, et la muqueuse gastro-intestinale n'a présenté aucun néoplasme. L'hyperplasie prévue des cellules squameuses et des cellules à mucus superficielles de l'estomac de même que des cellules de l'épithélium du côlon s'est produite surtout aux doses de 240 et de 2 400 mcg/kg. L'effet sur l'estomac a été macroscopique et microscopique, et l'effet sur le côlon n'a été que microscopique chez quelques rats à la dose de 2 400 mcg/kg. Le poids moyen des estomacs et les rapports poids de l'estomac/poids corporel ont augmenté comme prévu avec l'augmentation de la dose de misoprostol.

Cette étude a permis de conclure que le misoprostol n'est pas carcinogène chez le rat.

Souris : Le misoprostol a été administré par gavage une fois par jour, pendant 91 à 94 semaines, à des souris CD-1 Charles River (64 animaux/sexe/groupe) à des doses de 160, 1 600 et 16 000 mcg/kg. Deux groupes témoins recevant de l'eau et un groupe témoin recevant de l'HPMC ont été inclus. Le taux de mortalité a été légèrement plus élevé dans le groupe ayant reçu la dose de 16 000 mcg/kg de misoprostol que dans les autres groupes. Les signes liés au traitement ont été des selles molles ou liquides à la dose de 16 000 mcg/kg et, de façon sporadique, à la dose de 1 600 mcg/kg. Une distension abdominale était présente dans tous les groupes après 16 mois, mais à une incidence plus élevée dans le groupe ayant reçu la dose de 16 000 mcg/kg. Les autres signes ont été jugés fortuits. Le poids corporel moyen et la quantité moyenne de nourriture consommée ont été significativement plus élevés chez les souris femelles du groupe ayant reçu la dose de 16 000 mcg/kg que chez celles des groupes témoins combinés ayant reçu de l'eau.

Tous les néoplasmes, tant bénins que malins, décelés chez les souris témoins et traitées étaient des types couramment observés chez les souris âgées. Rien n'indique l'existence d'un lien entre une tumeur et l'administration de misoprostol.

L'effet prolifératif prévu du misoprostol sur les cellules squameuses et les cellules à mucus superficielles de l'estomac a été observé principalement chez les souris ayant reçu 1600 et

16 000 mcg/kg de misoprostol. Une légère hyperplasie épithéliale a été observée par microscopie dans le gros intestin de quelques souris du groupe ayant reçu la dose de 16 000 mcg/kg.

Une hyperplasie avilleuse focale et un polype de jonction, qui sont propres au duodénum de la souris, ont touché principalement des animaux du groupe ayant reçu la dose de 16 000 mcg/kg. Ce lien apparent avec le misoprostol est considéré comme étant non spécifique parce que les deux lésions se produisent spontanément.

Une hyperostose médullaire du sternum et du fémur est survenue chez un grand nombre de souris femelles des groupes ayant reçu 1600 et 16 000 mcg/kg et chez quelques souris mâles du groupe ayant reçu 16 000 mcg/kg seulement. Bien qu'il y ait un lien avec l'administration de misoprostol, l'incidence élevée chez les souris femelles pourrait être liée à un autre facteur, soit les œstrogènes. L'activité œstrogénique a été mise en évidence par une forte incidence d'ovaires kystiques et d'hyperplasie kystique de l'endomètre. La souris est le seul mammifère qui répond aux œstrogènes par une hyperostose médullaire.

Cette étude a permis de conclure que le misoprostol n'est pas carcinogène chez la souris.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aadland E, Fausa O, Vatn M, et al. Protection by misoprostol against naproxen-induced gastric mucosal damage. *Am J Med* 1987; 83(1A): 37-40.
 2. Akdamar K, Agrawal N, Ertan A. Inhibition of nocturnal gastric secretion in normal human volunteers by misoprostol: a synthetic prostaglandin E₁ methyl ester analog. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 902-4.
 3. Arvanitakis C, Theoharidis A, Giannoulis E, et al. Comparative clinical trial of cimetidine and misoprostol (methyl PGE₁) in the treatment of duodenal ulcer. *Gastroenterol* 1984; 86: 1017.
 4. Bauer RF. Misoprostol preclinical pharmacology. *Dig Dis Sci* 1985; 30 (Suppl):118S-125S.
 5. Bolten W, Brodenfeldt R. Efficacy of misoprostol in the therapy of NSAID-induced symptoms and lesions of the upper GI-tract under continued NSAID medication. *Clin Exp Rheumatol* 8: S-4: 59.
 6. Bolten W. Treatment of NSAID-induced gastrointestinal complaints by co-medication with the prostaglandin analogue misoprostol in rheumatoid arthritis patients. A multi-centered, double-blind, placebo-controlled study. *Akt Rheumatol* 1989; 14: 214-220.
 7. Cohen MM, Clark L, Armstrong L, D'Souza J. Reduction of aspirin-induced fecal blood loss with low-dose misoprostol tablets in man. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 605-11.
 8. Cryer B, Feldman M. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on endogenous gastrointestinal prostaglandins and therapeutic strategies for prevention and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1145- 1155.
 9. Dajani EZ. Perspectives on the pharmacology of misoprostol. In: *CRC, Ulcer Disease New Aspects of Pathogenesis and Pharmacology*, Szabo S. and Pfeiffer CJ. Eds., pp. 321-334.
 10. Dajani EZ, Agrawal NM. Protective effects of prostaglandins against nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastricintestinal mucosal injury. *Int. J Clin Pharma Res* 1989; IX(6):359-369.
 11. Dajani EZ, Callison DA, Bertermann RE. Effects of E prostaglandins on canine gastric potential difference. *Dig Dis* 1978; 23: 436-442.
 12. Fimmel CJ, Muller-Lissner SA, Blum AL. Bile salt-induced, acute gastric mucosal damage in
-

- man: time course and effect of misoprostol, a PGE₁-analog. *Scan J Gastroenterol Suppl* 1984; 92: 184-8.
13. Fries JF, Miller SR, Spitz PW, et al. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use. *J Rheumatol* 1990; 17(Suppl): 12-9.
 14. Fries JF. NSAID gastropathy: epidemiology. *J Musculosk Med* 1991; 8: 21-28.
 15. Gabriel SE, Jaakkimanen L, Bombardier C. Risk of serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A Meta-Analysis. *Ann Int Med* 1991; 115(10): 787-796.
 16. Gana TJ, Koo J, MacPherson BR. Gross and histologic effects of topical misoprostol on canine gastric mucosa. *Exp Toxic Pathol* 1992; 44: 40-46.
 17. Graham DY, Agrawal NM, Roth RH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* December 3, 1988; 1277-1280.
 18. Graham DY, Stromatt SC, Jaszewski R, et al. Prevention of duodenal ulcer in arthritics who are chronic NSAID users: A multicentre trial of the role of misoprostol. *Gastroenterology* May 1991: A75.
 19. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk of peptic ulcer disease in elderly persons. *Am Inter Med* 1991; 114: 257-263.
 20. Gullikson GW, Anglin CP, Kessler LK, Smeach S, Bauer RF, Dajani EZ. Misoprostol attenuates aspirin-induced changes in potential difference and associated damage in canine gastric mucosa. *Clin Invest Med* 1987; 10:145-151.
 21. Gullikson GW, Loeffler RF, Mehrotra DV, et al. Polymeric delivery of the active isomer of misoprostol reduces systemic availability and uterotonic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 1123-1131.
 22. Hunt JN, Smith JK, Jiang CL, Kessler L. Effect of synthetic prostaglandin E1 analog on aspirin-induced gastric bleeding and secretion. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 897-902.
 23. Jiranek GC, Kimmey MB, Saunders DR, et al. Misoprostol reduces gastroduodenal injury from one week of aspirin. An endoscopic study. *Gastroenterology* 1989; 96(2): 656-61.
 24. Johnston SA, Leib MS, Forrester D, Marini M. The effect of misoprostol on aspirin-induced gastroduodenal lesions in dogs. *J vet Intern Med* 1995; 9: 32-38. Erratum *J Vet Intern* 1995;
-

- 9: 370.
25. Karali TT, Catalano T, Needham TE, Finnegan PM. Mechanism of misoprostol stabilization in hydroxypropyl methylcellulose. In: *Water Relationship in Food*, Levin H and Slade L, eds. Plenum Press, New York, 1991, pp. 275-289.
 26. Lanza F, Peace K, Gustitus L, et al. A blinded endoscopic comparative study of misoprostol versus sucralfate and placebo in the prevention of aspirin-induced gastric and duodenal ulceration. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 143-6.
 27. Lanza FL, Aspinall RL, Swabb EA, et al. Double-blind, placebo-controlled endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol versus cimetidine on tolmetin-induced mucosal injury to the stomach and duodenum. *Gastroenterology* 1988; 95: 289-94.
 28. Lanza FL, Fakouhi D, Rubin A, et al. A double-blind placebo controlled comparison of the efficacy and safety of 500 mcg, 100 mcg and 200 mcg of misoprostol QID in the prevention of ibuprofen-induced gastric and duodenal mucosal lesions and symptoms. *Am J Gastroenterol* 1989; 84(6): 633-636.
 29. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1153-1158.
 30. Larsen KR, Dajani EZ, Ives MM. Antiulcer drugs and gastric mucosal integrity. *Dig Dis Sci* 1992; 3.7: 1029-1038.
 31. Liss RH, Letourneau RJ, Schepis JP. Evaluation of cytoprotection against ethanol-induced injury in gastric mucosa pretreated with misoprostol, cimetidine or placebo. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 128-34.
 32. Perkins WE, Bianchi RG, Tremont SJ, et al. Polymer delivery of the active isomer of misoprostol: A solution to the intestinal side effect problem. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 289: 151-156.
 33. Raskin J, White R, Jaszewski R. Double-blind comparative study of the efficacy and safety of misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced gastric ulcers and upper gastrointestinal symptoms: Preliminary findings. *Digestion* 1991; 49(Suppl 1): 50-51.
 34. Robert A. On the mechanism of cytoprotection by prostaglandins. *Ann Clin Res* 1984; 16 : 335-8.
-

35. Robert A, , Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis is produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology* 1979; 77: 433-443.
 36. Roth S, Agrawal N, Mahowald M, et al. Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. *Arch Intern Med* 1989; 149: 775-779.
 37. Ryan JR, Vargas R, Clay GA, McMahon FG. Role of misoprostol in reducing aspirin-induced gastrointestinal blood loss in arthritic patients. *Am J Med* 1987; 83(1A): 41-4.
 38. Saggiaro A. Efficacy of misoprostol on symptoms and lesions with NSAIDs. Italian experience. In *Treatment and Prevention of NSAID-induced Gastropathy*. RSM Services International Congress and Symposium Series No. 147. Ed cheli R, RSM, 63-67, London, 1989.
 39. Schoenhard G, Oppermann J, Kohn FE. Metabolism and Pharmacokinetic studies of misoprostol. *Dig Dis Sci* 1985; 30 (Suppl): 126S-128S.
 40. Selling JA, Hogan DL, Kass MA, Isenberg JI. Prostaglandin E1 (misoprostol) stimulates human duodenal mucosal bicarbonate secretion. *American Gastroenterology* 1985; 88 (Part 2): 1580.
 41. Silverstein FE, Kimmey MB, Saunders DR, Surawicz CM, Willson RA, Silverman BA. Gastric protection by misoprostol against 1300 mg of aspirin: an endoscopic dose response study. *Am J Med* 1987; 83(1A): 32-6.
 42. Simon B, Kather H. Human gastric mucosal adenylate cyclase activity: effects of various cytoprotective prostaglandins. *Europ J Clin Invest* 1980; 10: 481-6.
 43. Simon B, Rohner HG, Maier K, et al. Misoprostol and cimetidine in the short-term treatment of duodenal ulcer - a double-blind randomized multicenter study in Germany. *Gastroenterology* 1984; 86: 1253.
 44. Tsai BS, Kessler LK, Stolzenbach J, Schoenhard G, Bauer RF. Expression of gastric antisecretory and prostaglandin E receptor binding activity of misoprostol by misoprostol free acid. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 588-593.
 45. Valentini M, Cannizzaro R, Bortolussi R, et al. Misoprostol vs. ranitidine in the prevention of NSAIDs induced gastroduodenal mucosal injury in cancer patients (abstract). Presented at Eular Symposium, London, July 23, 1992.
-