

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTES TRAITÉES PAR LE

MISOPROSTOL DANS

LA PRISE EN CHARGE DES FAUSSES COUCHES PRECOCES (GROSSESSES ARRETEES AVANT 14 SA)

Gymiso 200 microgrammes, comprimé
MisoOne 400 microgrammes, comprimé

Février 2018

Version 1

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 34 10</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Laboratoires :</p> <p>Laboratoire Amring SARL 216, boulevard Saint-Germain 75007 Paris</p> <p>Laboratoire Nordic Pharma SAS 254, boulevard Saint-Germain 75007 Paris</p>
--	--

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
FCP	Fausse Couche Précoce
hCG	Hormone Gonadotrophine Chorionique
IC	Intervalle de Confiance
IMC	Indice de masse corporelle
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
LP	Libération Prolongée
PO	Per os
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RPC	Recommandations pour la Pratique Clinique
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SA	Semaines d'Aménorrhée

LES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf Annexe V : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

1. LE MISOPROSTOL

Les médicaments concernés par cette RTU sont :

Gymiso 200 µg comprimé.
MisoOne 400 µg comprimé.

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1.

Le misoprostol a un effet sur le tonus utérin, entraîne des contractions des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Les propriétés utéro-toniques du misoprostol facilitent l'ouverture du col utérin et l'expulsion de débris intra-utérins.

Dans le cadre de l'AMM, le misoprostol est indiqué dans l'interruption volontaire de grossesse, en association avec la mifépristone. Dans ce contexte, le misoprostol est réservé à l'usage professionnel des médecins et sages-femmes conventionnés et habilités à réaliser des IVG médicamenteuses : il n'est ainsi pas délivré aux patientes en officines mais leur est remis en consultation par ces professionnels de santé.

Les indications précises des spécialités concernées (Gymiso et MisoOne) dans le cadre de leur AMM sont consultables dans la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

2. LE MISOPROSTOL DANS LA FAUSSE COUCHE PRECOCE

En concertation avec les laboratoires concernés, l'ANSM a élaboré une RTU visant à sécuriser l'utilisation du misoprostol dans la prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA) en cas de grossesses arrêtées. En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, le rapport bénéfice/risque du misoprostol, est présumé favorable sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles (cf. Argumentaire en Annexe III).

Le traitement par misoprostol induit des contractions utérines et permet l'ouverture du col afin d'accélérer l'expulsion du produit de conception ou du sac gestationnel (SG).

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait du misoprostol dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) **notamment** pour ce qui concerne les contre-indications, mises en garde, et effets indésirables.

Indication de la RTU

Prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA) en cas de grossesses arrêtées.
Si l'expulsion est incomplète, une prise en charge chirurgicale complémentaire est à proposer.

Important : le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du misoprostol doit toujours être évalué au regard des alternatives thérapeutiques disponibles, y compris chirurgicales.

Contre-indications à l'initiation d'un traitement par misoprostol dans la prise en charge des fausses couches précoces

Les contre-indications figurant dans les RCP en vigueur des spécialités concernées (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées.

Posologie et mode d'administration

La posologie initiale est de 400 µg *per os*, éventuellement renouvelée toutes les 3 heures si nécessaire.
Ne pas dépasser une dose totale de 2400 µg par 48h.

En l'absence d'expulsion dans le délai indiqué par le professionnel de santé, il est recommandé à la patiente de consulter afin de connaître la conduite à tenir.

Contre-indications

Les contre-indications figurant dans les RCP en vigueur des spécialités concernées (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées.

Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi figurant dans les RCP en vigueur des spécialités concernées (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées.

Effets indésirables

Les effets indésirables figurant dans les RCP en vigueur des spécialités concernées (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) peuvent être observés.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), fièvre, frissons.
- Des saignements d'une abondance et durée variables sont attendus et peuvent durer jusqu'à 15 jours.
- Des douleurs pelviennes (contractions, crampes) d'une intensité variable sont également attendus et nécessitent souvent le recours à des antalgiques.

La persistance des douleurs pelviennes et du saignement peut être le signe d'une expulsion incomplète du contenu utérin. Dans ce cas, un recours à un geste chirurgical complémentaire peut être proposé.

Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de cette RTU, le misoprostol est soumis à prescription médicale (« Liste I ») et réservé à l'usage professionnel.

Il ne peut donc être délivré en officine qu'aux médecins, sur présentation d'une commande à usage professionnel.

ANNEXES

Annexe I	Modalités de prescription dans le cadre de la RTU
Annexe II	Argumentaire pour l'utilisation misoprostol dans les fausses couches précoces
Annexe III	Note d'information à destination des patientes dans le cadre des FCP
Annexe IV	Rappel des modalités de déclaration par les patientes des effets indésirables
Annexe V	Dispositions législatives et réglementaires relatives à La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Annexe I : Modalités de prescription dans le cadre de la RTU

(Misoprostol dans la fausse couche précoce du 1^{er} trimestre (grossesse arrêtée avant 14 SA))

Avant d'initier une RTU de misoprostol dans la prise en charge d'une fausse couche précoce

Le médecin prescripteur :

- Vérifie les critères de prescription.
- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP).
- Informe la patiente (et/ou son représentant légal ou la personne de confiance) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des traitements alternatifs autorisés et disponibles et des conditions de prise en charge par l'assurance maladie. Le médecin doit s'assurer de la bonne compréhension de ces informations.
- Remet la note d'information destinée à la patiente (cf. Annexe V) dans laquelle il a préalablement renseigné les modalités de prise du médicament ainsi que d'un numéro de téléphone du médecin prescripteur à joindre en cas de complications (douleur etc...).
- Informe, si possible, le médecin traitant/le gynécologue/la sage-femme de la patiente (selon le cas),
- Motive sa prescription dans le dossier médical de la patiente.
- si nécessaire, remet à la patiente une ordonnance d'antalgique.
- Si nécessaire, remet à la patiente l'ordonnance pour le dosage du taux plasmatique d'hCG ou convient d'une date pour la visite de contrôle.

Pour tout renseignement complémentaire concernant la RTU, le numéro suivant est à votre disposition : 01.81.79.40.79 (numéro de fax : 01.58.28.16.90).

Annexe II

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DU MISOPROSTOL DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA FAUSSE COUCHE DU PREMIER TRIMESTRE.

LA FAUSSE COUCHE

La fausse couche est l'expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine. Elle est dite « précoce » si elle a lieu avant 14 semaines d'aménorrhées (fausse couche du premier trimestre).

Une fausse couche précoce (FCP) complique 10 à 20 % des grossesses. Au total, il en existe 5 présentations cliniques: la menace de fausse couche (FC), la FC en cours ou FC inévitable, la FC complète, la FC incomplète ou rétention trophoblastique et la FC retardée (terme regroupant les grossesses arrêtées et les œufs clairs)¹.

Une fausse couche précoce pour grossesse arrêtée se définit par un embryon de plus de 5 mm sans activité cardiaque ou un sac gestationnel sans évolutivité à plus de 5 jours d'intervalle².

Dans le cas d'une fausse couche incomplète, on observe une persistance du matériel intra-utérin à l'échographie.

Plusieurs facteurs de risque sont associés à la survenue d'une FCP comme l'âge maternel (notamment après 35 ans), un IMC maternel supérieur ou égal à 25 kg/m², une consommation excessive de café, d'alcool ou le tabagisme, l'exposition à des champs électromagnétiques à des doses supérieures à 50 Hz, l'exposition à des radiations ionisantes, un antécédent de FCP ou d'IVG, certains troubles de la fertilité, une altération de la réserve ovarienne ou un âge paternel de plus de 45 ans.

Les principaux symptômes ressentis par la patiente en cas de survenue d'une fausse couche précoce sont : saignement et douleur pelvienne, y compris crampes ou contractions.

Ne seront pas abordés dans ce rapport les méthodes (échographiques) utilisées pour définir précisément les stades évolutifs d'une fausse couche précoce.

LA PRISE EN CHARGE DES FAUSSES COUCHES DU PREMIER TRIMESTRE

Une fois le diagnostic de grossesse arrêtée certain, plusieurs alternatives thérapeutiques sont envisageables : l'évacuation chirurgicale du produit de la FC, le traitement médical et l'expectative.

Le traitement de référence de la FC est historiquement chirurgical par aspiration. Cependant, l'abstention (appelée aussi l'expectative) ou le traitement médical est devenu des alternatives possibles.

La chirurgie :

L'évacuation chirurgicale du contenu utérin permet une prise en charge efficace, radicale et rapide des FC du premier trimestre, le plus souvent réalisé en ambulatoire et n'imposant pas de surveillance ultérieure particulière, notamment échographique. Les taux de succès (évacuation complète sans geste complémentaire) rapportés dans les études sont élevés, compris entre 95 et 98 %, comme le montre le tableau suivant³ :

¹ L. Bouschbacher et al. Evaluation de l'association mifépristone-misoprostol pour la prise en charge médicale des fausses couches retardées. Gynécologie, obstétrique et fertilité 42 (2014) 832 – 837.

² H.Marret et al. Etat des lieux et expertise de l'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF. Journal de la gynécologie Obstétrique et biologie de la Reproduction (2014), 43, 107 - 113

³ G. Beucher et al. Fausses couches du premier trimestre : bénéfices et risques des alternatives thérapeutiques. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 42 (2014) 608–621

Avantages et inconvénients des méthodes thérapeutiques en cas de fausse couche (FC) du premier trimestre (grossesse arrêtée et FC incomplète).		
	Avantages	Inconvénients
Chirurgie	Taux de succès élevé ^a (95-98 %) Prise en charge rapide, ambulatoire (1 jour)	Hospitalisation et anesthésie obligatoires Complications opératoires (0-3 %) Synéchies utérines (curetages itératifs, contexte septique)
Misoprostol	Prise en charge ambulatoire Réduction du nombre de gestes chirurgicaux Risques infectieux et hémorragiques non augmentés Facilitation du geste chirurgical si rétention secondaire Risque de consultation en urgence identique	Efficacité inférieure à celle de la chirurgie (> 80 % ^b) Variable selon les modalités d'administration (voie orale, vaginale sublinguale, posologie unique ou répétée), le délai accordé (24 heures-15 jours) et le type de FC (retardée/incomplète) Durée des saignements plus longue, douleurs plus importantes Hospitalisations non programmées plus fréquentes
Expectative	Taux de succès élevé ^a en cas de FC en cours ou incomplète (> 75 %) Évite les complications et les coûts du traitement chirurgical Risques infectieux et hémorragiques non augmentés	Décal d'expulsion variable (3 jours-6 semaines), souvent inacceptable pour les patientes Augmentation du nombre de consultations et de gestes chirurgicaux en urgence

^a Évacuation complète du contenu utérin sans complications à court terme.
^b Voie vaginale ou sublinguale.

L'expectative :

Cette méthode a un taux d'échec plus important que le traitement médical ou chirurgical, avec un risque plus élevé d'aspiration en urgence et une durée des saignements et douleurs pelviennes allongée, sans augmentation du risque infectieux.

Le traitement médical :

En France, une spécialité commercialisée (disponible à l'hôpital) dispose d'une AMM dans la prise en charge de la fausse couche du premier trimestre ; Cervagem ovule avec 1 mg de gemeprost, voie vaginale. Il s'agit d'un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Chez la femme enceinte, 2 à 4 heures après administration vaginale, le gemeprost entraîne des contractions utérines amples (50 à 100 mm/Hg), régulières ou non. Au cours du premier et du deuxième trimestre et en dehors de la grossesse, il entraîne une dilatation et un ramollissement du col utérin.

En pratique, cette spécialité serait peu utilisée dans la prise en charge de la FCP.

Le misoprostol est largement utilisé dans la prise en charge de la fausse couche du premier trimestre que ce soit en France ou dans de nombreux pays (cf données disponibles dans la littérature). Il s'agit également d'un analogue de la prostaglandine E1, utilisé pour son activité utéro tonique et de maturation cervicale puissante. Il a une action anti-sécrétoire, cytoprotectrice et entraîne également une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin.

Dans la pratique clinique, cet usage reste très variable en termes de posologie, de schéma et de voie d'administration compte-tenu de l'absence d'un protocole harmonisé entre les pays, les établissements et les praticiens.

Le tableau suivant souligne cette diversité des pratiques et résume les recommandations de pratiques cliniques publiées par les autorités compétentes internationales ou par les sociétés savantes.

Pays	Terme et méthode	Dose et voie d'administration de misoprostol	commentaire
OMS (2012) ⁴	Si volume utérin au moment du traitement correspond à un âge gestationnel ≤ 13 semaines → méthode instrumentale ou médicale.	400 µg sublinguale , ou 600 µg orale	
CNGOF (2013)	1 ^{er} trimestre : aspiration > traitement médical	<u>Grossesse arrêtée :</u> 800 µg voie vaginale , éventuellement renouvelé après 24 à 48 h	Prendre en compte la préférence de la patiente dans le choix de la méthode
Suède (2011)	Fausse couche précoce	800 µg voie vaginale , ou 600 µg sublinguale	Administration à domicile si terme ≤ 9 semaines. Suivi J +7 à J+15
Italie (ministère de la santé, 2013)	Fausse couche précoce	<u>FC incomplète :</u> 600 µg per os , ou 400 µg sublingual	Suivi J+15
ACOG ⁵ (2015 et 2017)	Fausse couche précoce	800 µg voie vaginale . Renouvelable h+3 si besoin.	
NICE ⁶ (UK)	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée :</u> 800 µg <u>FC incomplète :</u> 600 (ou 800) µg (voie vaginal ou orale)	Prendre en compte la préférence de la patiente pour la voie d'administration.
FIGO ⁷ (2017)	Fausse couche précoce	<u>Grossesse arrêtée:</u> 800 µg voie vaginale ou 600 µg sublinguale (tt les 3 h X2 max) <u>FC incomplète:</u> 600 µg PO ou 400 µg sublingual ou 400 – 800 µg voie vaginale (Prise unique)	
Allemagne	Fausse couche précoce	Prise en charge chirurgicale uniquement	

Conclusion

Les données disponibles dans la littérature et les pratiques cliniques actuelles sont en faveur d'un rapport bénéfice/risque présumé favorable du misoprostol *per os* dans la prise en charge des fausses couches du premier trimestre notamment en cas de grossesse arrêtée.

⁴ World Health Organisation (WHO). Safe abortion: technical and policy guidance for health systems 2nd edition. P 57

⁵ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Clinical management guidelines for obstetrician–gynecologists, Early pregnancy loss. Number 150 May 2015. Reaffirmed 2017.

⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. Clinical guideline [CG154]. Published date: December 2012

⁷ International Federation of Gynecology & Obstetrics (IFGO). Misoprostol-only. Recommended regimen 2017
ANSM, Amring Pharmaceuticals, Nordic Pharma SAS

Annexe III : Note d'information destinée à la patiente

A remettre à la patiente avant toute prescription dans le cadre de la **RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) DE MISOPROSTOL DANS LA FAUSSE COUCHE DU PREMIER TRIMESTRE**

Dans le cas où la patiente est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette note d'information, celle-ci est remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'elle a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par misoprostol dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- *des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)*
- *des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables*
- *les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.*

Il est important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1. Informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

Le misoprostol est disponible pour la prise en charge de la fausse couche précoce (grossesses arrêtées avant 14 SA) dans le cadre d'un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable, et ce même si d'autres traitements sont déjà autorisés et disponibles dans cette indication.

L'objectif du traitement par misoprostol est d'entraîner une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Cette méthode médicamenteuse est associée à un taux de succès élevé mais peut nécessiter dans certains cas le recours à une aspiration.

2. Informations sur le misoprostol

Pour votre information, le misoprostol est un médicament autorisé dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG).

La notice destinée aux patients des différentes spécialités de misoprostol est disponible au sein des boîtes de médicaments ainsi que sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. Il est important de noter que cette notice délivre des informations adaptées à l'usage de misoprostol dans l'IVG et ne sont donc pas toutes superposables à celles d'une utilisation dans la fausse couche du premier trimestre.

Dans le cadre d'une fausse couche précoce, votre médecin vous prescrira ce médicament et vous indiquera comment le prendre.

La dose initiale recommandée est de 400 µg, éventuellement renouvelée toutes les 3 heures si nécessaire. Ne pas dépasser une dose totale de 2400 µg par 48h.

Soit en pratique :

Dose initiale |___| comprimé (s) à 400 µg (MisoOne) ou |___| comprimé (s) à 200 µg (Gymiso)

Dose de renouvellement (3h après la prise précédente):

|___| comprimé (s) à 400 µg (MisoOne) ou |___| comprimé (s) à 200 µg (Gymiso)

Ce médicament provoque des contractions du muscle de l'utérus et une ouverture du col de l'utérus. Les effets surviennent en quelques heures. Dans un premier temps, le médicament augmente les symptômes (crampes abdominales, saignements). Puis il provoque l'expulsion des tissus intra-utérins. Les saignements peuvent durer plusieurs jours.

Contactez à nouveau votre médecin si les effets du traitement n'ont pas commencé dans les 24 heures suivant la prise du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), fièvre, frissons.
- Des saignements d'une abondance et durée variables sont attendus et peuvent durer jusqu'à 15 jours.
- Des douleurs pelviennes (contractions, crampes) d'une intensité variable sont également attendus et nécessitent souvent le recours à des antalgiques (médicaments pour la douleur). Ces derniers vous seront prescrits par votre médecin.

La persistance des douleurs pelviennes et du saignement peut être le signe d'une expulsion incomplète du contenu utérin. Dans ce cas, contactez votre médecin qui vous proposera, si nécessaire, un recours à un geste chirurgical complémentaire.

3. Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné ci-dessus ou dans la notice du médicament.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament soit directement sur le site signalement-sante.gouv.fr, soit à l'aide du formulaire de signalement patients à transmettre au CRPV dont vous dépendez géographiquement (le formulaire et les coordonnées des CRPV sont disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable).

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le cadre d'une RTU. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe IV : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

Qui déclare?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, d'abus et d'erreur médicamenteuse dans le cadre de la présente RTU.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament, également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet signalement-sante.gouv.fr, celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

ANNEXE V : Dispositions législatives et réglementaires relatives à

La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins prescripteurs

Les médecins qui décident de prescrire du misoprosol dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe III),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patientes traitées.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM de la spécialité concernée, consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du misoprostol dans le cadre de la RTU (cf Annexe II).
- Une information à destination des patientes sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf Annexe III). La patiente peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, (cf. Annexe IV).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV lui permettant d'avoir connaissance de la teneur des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) [][][]</p> <p>Prénom (première lettre) []</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [] kg Taille [] m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année</p> <p>Ou</p> <p>Age [] ANS</p>	<p>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> directement</p> <p><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s)</p> <p>Ou</p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p> <p><small>si applicable, indiquer le date des dernières règles</small></p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
--	---	---	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Vole d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré : _____ Pharmacie qui a délivré le produit : _____

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue [][]</p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet [] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <small>Utiliser le cadre ci-après</small></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	--

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-136
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

**Formulaire de signalement-patient
d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament :
guide d'utilisation**

Vous avez pris un ou plusieurs médicaments et vous pensez que l'un d'entre eux peut être à l'origine d'une réaction non voulue (effet indésirable), pendant ou après votre traitement. L'ANSM a mis en place un formulaire, pour vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation. Ce guide vous aidera à remplir le mieux possible ce formulaire. Une fois rempli, vous devrez l'envoyer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont indiquées au dos du formulaire.

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire. De même, si vous le souhaitez, vous pouvez prendre contact avec une association de patients agréée.

1- Informations sur le(s) médicament(s) suspecté(s)

Donnez des informations aussi précises et complètes que possible.

- Nom du médicament suspecté :

Précisez le nom exact et complet du médicament que vous avez pris, tel qu'indiqué sur l'emballage, ainsi que son dosage et la forme sous laquelle il se présente (comprimé, sirop, suppositoire, poudre pour solution buvable etc.).

Si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il ne sera pas possible d'évaluer le lien entre l'effet indésirable et le médicament. Le signalement ne sera pas pris en compte.

Par exemple : *Médic 500 mg, comprimés*

- N° de lot :

Il s'agit d'un numéro figurant sur l'emballage du médicament, généralement à côté de la date de péremption, et qui permet de suivre le produit de sa fabrication jusqu'à son utilisation.

- Mode d'utilisation et dose utilisée :

Il est nécessaire d'indiquer la façon dont vous avez utilisé le médicament (médicament avalé, injecté, appliqué sur la peau, instillé dans l'œil...) ainsi que la posologie (par exemple, dose utilisée et nombre de prises par jour). Ceci, même s'il ne s'agit pas des conditions habituelles d'utilisation du médicament indiquées dans la notice ou prescrites par votre médecin.

- Dates de traitement : début et fin d'utilisation

Ces dates permettent d'estimer la durée d'utilisation du médicament. Certains effets indésirables ne se manifestent parfois qu'après une certaine durée de traitement. Si vous ne vous souvenez plus des dates exactes, mentionnez à minima la durée d'utilisation.

- Motif de l'utilisation :

Indiquez la raison (nature de la maladie, simple symptôme ou mesure de prévention) pour laquelle vous avez pris ce médicament.

- Autres médicaments/produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) utilisés dans la période précédant la survenue de l'effet indésirable : qu'il s'agisse de médicaments pris ponctuellement ou tous les jours, de médicaments prescrits par un médecin, de médicaments/produits achetés de votre propre initiative ou qui étaient déjà dans votre armoire à pharmacie. Il est important de les citer parce que :

- l'interaction entre deux médicaments ou un médicament et un complément alimentaire est parfois à l'origine d'un effet indésirable ;
- le médicament suspecté n'est pas forcément le produit réellement responsable, même si celui-ci a déjà été incriminé pour les mêmes effets indésirables ;
- la connaissance des traitements que vous suivez permet également de mieux connaître votre état de santé général, ce qui est un paramètre important pour comprendre un effet indésirable.

2- Description de l'effet indésirable

- Utilisez l'encadré pour décrire les manifestations ressenties et leur évolution (par exemple : diminution, aggravation, disparition ou persistance). Efforcez-vous d'être très descriptif (exemple : des tâches rouges sur la peau, des démangeaisons, des fourmillements, des picotements etc.) ; ne désignez pas les manifestations par des termes médicaux ou sous la forme d'un diagnostic médical SAUF si le diagnostic a été clairement posé par votre médecin (exemple : ne dites pas que « vous avez eu un eczéma » si le médecin n'a pas donné ce diagnostic et même si vous pensez qu'il s'agit bien de cela.).

Outre l'effet indésirable, il faut aussi décrire ses conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas etc.), les soins effectués pour le soulager, l'évolution etc. en étant si possible précis sur le déroulement des événements dans le temps.

Il est recommandé, si vous le pouvez, de joindre au formulaire de signalement tout élément supplémentaire permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...).

- Indiquez la date de survenue de l'effet indésirable

Il est important d'apprécier le délai entre l'administration du médicament et l'apparition des premières manifestations de l'effet indésirable. C'est pourquoi il vous est ensuite demandé d'indiquer le délai entre la première utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable, ou bien, si vous aviez déjà arrêté le traitement lorsque l'effet indésirable est apparu, le délai entre la dernière utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable.

- Durée de l'effet indésirable et évolution

L'évolution de l'effet indésirable est aussi un critère permettant de juger la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable. Il est donc utile de mentionner la durée des manifestations et leur évolution. Il est également important de signaler si vous avez arrêté le médicament ou non, et l'évolution constatée après l'éventuel arrêt du médicament (s'il s'agit d'un médicament que vous devez prendre tous les jours, n'arrêtez pas votre traitement sans consulter votre médecin).

- Conséquences sur la vie quotidienne

Il est également utile que vous précisez si l'effet indésirable a eu des conséquences sur votre capacité à gérer vos tâches quotidiennes, à travailler, à sortir de chez vous, à mener une vie sociale normale etc.

- Si la personne présentant l'effet indésirable est un nouveau-né :

L'effet indésirable peut être lié à un médicament administré au nouveau-né lui-même ou utilisé par sa mère pendant la grossesse, ou encore lors de l'allaitement. Il est nécessaire de préciser dans quel cas de figure l'enfant a été exposé afin de réaliser une analyse adéquate.

3- Coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable et, le cas échéant, de la personne signalant l'effet indésirable (si le patient ne le signale pas lui-même)

Afin de recueillir les informations complémentaires nécessaires à la validation du signalement, vous devez indiquer vos nom et prénom. Néanmoins, sachez que ceux-ci seront considérés comme confidentiels et que seuls vos initiales, âge et sexe seront enregistrés dans la base de données nationale. Ces informations serviront uniquement à vous contacter si besoin (exemple : informations manquantes) ou à vous identifier auprès du professionnel de santé dont vous aurez indiqué les coordonnées. Dans cette perspective, votre date de naissance ou votre âge, votre sexe, ainsi que votre code postal, sont des informations indispensables.

4- Coordonnées du médecin ayant constaté l'effet indésirable, du médecin traitant de la personne ayant présenté l'effet indésirable ou encore de tout autre professionnel de santé pouvant confirmer la survenue de l'effet indésirable

Si le médecin qui a prescrit le médicament suspecté n'est pas le même que celui qui a pris en charge l'effet indésirable, ce sont les coordonnées de ce dernier qu'il faut donner en priorité.

Les coordonnées du professionnel de santé sont également considérées comme confidentielles et ne sont donc pas enregistrées dans la base de données nationale.



N° 15031*04

**DÉCLARATION PAR LE PATIENT
D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX
MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable
Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids _____ kg Taille _____ m Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet _____ ans Antécédents du patient	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ <div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; margin-top: 5px;"> Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament : </div> <input type="checkbox"/> par le nouveau né directement <input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) <small>si disponible, indiquer la date des derniers réjets</small> <input type="checkbox"/> par le père	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexée.

Événement indésirable	Evolution
Date de survenue _____ Jour mois année _____ Durée de l'effet _____ ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	<input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles _____ <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) : NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser : _____

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
 - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
 - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
 - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.