

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MISODEX 200 mcg compresse

MISODEX 400 mcg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MISODEX 200 mcg compresse

Ogni compressa contiene:

MISOPROSTOLO 200 mcg

MISODEX 400 mcg compresse

Ogni compressa contiene:

MISOPROSTOLO 400 mcg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di ulcere gastroduodenali indotte da FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei).

Terapia di ulcere gastroduodenali indotte da farmaci anti-infiammatori non steroidei in pazienti artrosici a rischio, anche continuando la somministrazione dei FANS.

Ulcere duodenali e gastriche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prevenzione di ulcere gastroduodenali indotte da FANS: 200 mcg, da 2 a 4 volte al giorno.

Il trattamento può essere continuato per tutto il periodo necessario. La posologia dovrebbe essere individualizzata secondo le condizioni cliniche di ciascun paziente.

Ulcere duodenali, ulcere gastriche, ulcere peptiche indotte da FANS: 800 mcg al giorno, ripartiti in 2 o 4 somministrazioni.

Il trattamento deve essere proseguito per almeno 4 settimane, anche in caso di miglioramento sintomatico più rapido. Nella maggior parte dei pazienti la lesione peptica cicatrizza in 4 settimane, ma il trattamento può essere proseguito fino a 8 settimane, se necessario.

In caso di recidiva d'ulcera possono essere effettuati ulteriori cicli di MISODEX.

Si consiglia di assumere MISODEX ai pasti e di evitare antiacidi a base di magnesio; è opportuno che l'ultima somministrazione avvenga prima del riposo notturno.

In pazienti con alterazione della funzionalità renale potrebbe rendersi necessaria una riduzione del dosaggio.

Nel soggetto anziano non occorrono particolari modifiche della posologia.

4.3 Controindicazioni

Misoprostolo è controindicato nei seguenti casi:

Pazienti con ipersensibilità accertata al misoprostolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, o ad altre prostaglandine.

Donne in gravidanza accertata o presunta, o che stanno programmando una gravidanza poichè il misoprostolo aumenta il tono e le contrazioni uterine che possono causare l'espulsione parziale o totale del feto (vedere paragrafi 4.4, 4.6, e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare il trattamento dell'ulcera gastrica si consiglia di escludere eventuali lesioni neoplastiche, poiché la remissione della sintomatologia dolorosa determinata dal farmaco può ritardare la diagnosi di tale condizione.

Le donne in età fertile non devono iniziare il trattamento con misoprostolo fino ad esclusione di un'eventuale gravidanza e devono essere adeguatamente informate sull'importanza dell'uso di appropriate misure contraccettive durante il trattamento. In caso di gravidanza presunta l'uso del prodotto deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3, 4.6 e 4.8).

Sanguinamenti, ulcere e perforazioni gastrointestinali si sono verificati in pazienti trattati con antiinfiammatori non steroidei in associazione a misoprostolo. I medici e i pazienti devono tenere in considerazione l'eventualità che si verifichi un'ulcera, anche in assenza di sintomi gastrointestinali, e prima dell'uso devono essere effettuate un'endoscopia e una biopsia per garantire che il tratto gastrointestinale superiore non sia interessato da malattie maligne. Queste indagini ed altre ritenute necessarie dal medico devono essere ripetute ad intervalli regolari per effettuare una valutazione di follow-up.

Risposte sintomatiche al trattamento con misoprostolo non escludono la presenza di tumori gastrici.

Il misoprostolo deve essere usato con cautela nei pazienti con condizioni che predispongono a diarrea, quale la malattia infiammatoria intestinale. Per ridurre al minimo il rischio di diarrea, il misoprostolo deve essere assunto con il cibo e deve essere evitata l'assunzione di antiacidi contenenti magnesio (vedere paragrafo 4.5).

Il misoprostolo deve essere usato con cautela nei pazienti per i quali la disidratazione può essere pericolosa. Tali pazienti devono essere attentamente monitorati.

I risultati degli studi clinici mostrano che il misoprostolo non causa ipotensione ai dosaggi efficaci nel promuovere la guarigione delle ulcere gastroduodenali. Tuttavia il misoprostolo deve essere usato con cautela in presenza di stati patologici in cui l'ipotensione può precipitare complicazioni più gravi, ad esempio, malattie cerebrovascolari, malattia coronarica o grave vasculopatia periferica, inclusa l'ipertensione.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di FANS e misoprostolo può causare, in rari casi, un aumento delle transaminasi ed edema periferico.

Il misoprostolo viene principalmente metabolizzato attraverso i sistemi ossidanti degli acidi grassi e non ha evidenziato alcun effetto negativo sul sistema enzimatico dell'ossidasi microsomiale epatica a funzione mista (P450). In studi specifici, non è stata dimostrata alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa con antipirina o diazepam. E' stato osservato un modesto incremento delle concentrazioni di propranololo (in media circa il 20% dell'AUC ed il 30% della Cmax) con dosi multiple di misoprostolo.

Gli studi di interazione farmacologica tra misoprostolo e FANS non hanno evidenziato effetti clinicamente significativi sulla cinetica di ibuprofene, diclofenac, piroxicam, aspirina, naprossene o indometacina.

Il misoprostolo non interferisce con l'efficacia dei FANS nella terapia dei sintomi dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide.

Gli antiacidi contenenti magnesio devono essere evitati durante il trattamento con misoprostolo poiché questa associazione può peggiorare la diarrea indotta da misoprostolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Misoprostolo è controindicato nelle donne in gravidanza perché induce contrazioni uterine e può causare aborto, parto prematuro, morte fetale e malformazioni congenite.

L'esposizione al misoprostolo durante il primo trimestre di gravidanza è associata ad un aumento significativo del rischio di incidenza di due malformazioni congenite: sequenza di Möbius, vale a dire, la paralisi dei nervi cranici (VI e VII), e difetti trasversali terminali degli arti. Inoltre sono state riportate altre anomalie, inclusa artrogriposi.

Pertanto il prodotto è controindicato durante la gravidanza accertata o presunta (vedere paragrafo 4.3) ed il suo impiego nelle donne in età fertile è consentito soltanto se vengono adottate contemporaneamente idonee misure contraccettive. Dovrebbe essere eseguito un test di gravidanza nelle due settimane che precedono l'inizio della terapia, che comunque sarebbe opportuno iniziare il secondo o terzo giorno del primo ciclo mestruale normale.

Sono stati inoltre segnalati casi di rottura dell'utero a seguito dell'impiego del farmaco

come induttore del parto.

Il rischio di rottura uterina aumenta con l'avanzare dell'età gestazionale e in caso di pregressa chirurgia all'utero, compreso il parto cesareo. Anche la grande multiparità sembra essere un fattore di rischio per la rottura uterina.

Allattamento

Il misoprostolo viene rapidamente metabolizzato dalla madre in acido misoprostolico, che è biologicamente attivo ed escreto nel latte materno. Misoprostolo non deve essere somministrato durante l'allattamento in quanto l'escrezione di acido misoprostolico nel latte materno può causare effetti indesiderati quali la diarrea nei lattanti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il misoprostolo può causare capogiri. I pazienti devono essere avvisati qualora debbano guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con misoprostolo con le seguenti frequenze: Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota.

Classificazione organo-sistemica	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota
Disturbi del sistema immunitario						Reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, cefalea				
Patologie gastrointestinali	Diarrea *	Dolore addominale *, stipsi, dispepsia, flatulenza, nausea, vomito				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash					
Condizioni di						Embolia

gravidanza, puerperio e perinatali						amniotica, anomalie delle contrazioni uterine, morte fetale, aborto incompleto, nascita prematura, placenta mantenuta, rottura uterina, perforazione uterina
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Emorragia vaginale (inclusi sanguinamento in post-menopausa), sanguinamento intermestruale, disturbi mestruali, crampi uterini	Menorragia, dismenorrea		Emorragia uterina
Patologie congenite, familiari e genetiche						Difetti alla nascita (malformazioni congenite)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Piressia			Brividi

* I casi di diarrea e dolore addominale sono stati dose-dipendenti, solitamente si sono manifestati nella fase iniziale della terapia e sono stati autolimitanti. Sono state inoltre riportate rare segnalazioni di diarrea intensa accompagnata da grave disidratazione.

Studi clinici:

Nel corso di studi clinici condotti su oltre 15.000 pazienti e volontari sani trattati con almeno una dose di misoprostolo, le reazioni avverse riscontrate sono state principalmente a carico del sistema gastrointestinale.

I casi di diarrea e dolore addominale sono stati dose-dipendenti, solitamente si sono manifestati nella fase iniziale della terapia e sono stati autolimitanti. Sono state inoltre riportate rare segnalazioni di diarrea intensa accompagnata da grave disidratazione.

La tipologia delle reazioni avverse che avviene con un'incidenza >1% è risultata simile in sperimentazioni cliniche di breve durata (durata da quattro a dodici settimane) e di lunga durata (fino a un anno).

L'incidenza complessiva dei disturbi a carico dell'apparato ginecologico è risultata inferiore nelle donne di età superiore ai 50 anni.

La sicurezza relativa alla somministrazione di misoprostolo a lungo termine (per un periodo superiore a 12 settimane) è stata dimostrata in diversi studi clinici nei quali i pazienti sono stati trattati in maniera continuativa fino ad un anno.

Non sono stati osservati eventi avversi o alterazioni della morfologia della mucosa gastrica determinata con biopsia gastrica.

Popolazioni speciali:

Non sono state osservate differenze significative nel profilo di sicurezza del misoprostolo in pazienti di 65 anni di età o superiore, rispetto ai pazienti più giovani.

L'uso di misoprostolo nei bambini non è ancora stato valutato.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi di sovradosaggio.

Non è stata determinata nell'uomo la dose tossica di misoprostolo. Dosi totali giornaliere di 1.600 mcg sono state ben tollerate, con disturbi gastrointestinali come unico sintomo.

Negli animali, gli effetti tossici sono quelli tipici delle altre prostaglandine: rilassamento della muscolatura liscia, difficoltà respiratoria, depressione del sistema nervoso centrale.

I segni clinici imputabili a sovradosaggio sono: sedazione, tremori, convulsioni, dispnea, dolore addominale, contrazioni uterine, diarrea, febbre, palpitazioni, ipotensione o bradicardia.

Trattamento in caso di sovradosaggio

Poiché il misoprostolo è metabolizzato come acido grasso, in casi di sovradosaggio è improbabile che la dialisi possa essere il trattamento di elezione e viene pertanto sconsigliata. In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le misure standard di

supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo – prostaglandine.

Codice ATC: A02BB01

Il misoprostolo è un analogo sintetico della prostaglandina E1. Il misoprostolo esercita un'azione citoprotettiva sulla mucosa gastrointestinale, rafforzando l'integrità della barriera mucosa nei confronti di sostanze lesive, tra cui l'acido acetilsalicilico, i farmaci anti-infiammatori non steroidei, l'etanolo, i sali biliari. L'azione citoprotettiva del misoprostolo si attua, almeno in parte, attraverso la stimolazione dei normali meccanismi fisiologici della mucosa gastro-duodenale, come la secrezione di bicarbonati, la produzione di muco, il flusso ematico a livello della mucosa.

Il misoprostolo inibisce la secrezione acida gastrica sia in condizioni basali che dopo stimolazione con istamina, pentagastrina, tetragastrina, betazolo, cibo e caffè. Il misoprostolo, inoltre, riduce la secrezione acida gastrica notturna. L'effetto di inibizione della secrezione gastrica si manifesta dopo circa 30 minuti dall'assunzione e si mantiene per almeno tre ore.

Gli studi *in vitro* indicano che il meccanismo di inibizione della secrezione acida gastrica è mediato da un'azione diretta sulle cellule parietali. Inoltre, studi comparativi nell'animale tra somministrazione per via endovenosa ed intragastrica suggeriscono che l'effetto locale può essere predominante. Gli studi sperimentali e clinici hanno dimostrato un effetto scarso o nullo del misoprostolo sui livelli plasmatici di gastrina.

In condizioni basali e sotto stimolo il misoprostolo riduce la secrezione di pepsina, di acidi gastrici e del volume di fluido gastrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il misoprostolo viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, con raggiungimento del picco plasmatico del metabolita attivo (misoprostolo acido) in circa 15 minuti.

L'emivita di eliminazione plasmatica del misoprostolo acido è di 20-30 minuti. L'emivita di eliminazione plasmatica degli altri metaboliti del misoprostolo è di 1,5 ore.

La media dei valori di C_{max} relativi a somministrazioni in dose singola mostra una relazione lineare dose correlata nell'intervallo di 200-400 mcg.

Non si è riscontrato alcun fenomeno di accumulo di acido misoprostolico nel corso di studi a dose ripetuta; lo *steady state* plasmatico è stato raggiunto in due giorni.

La maggior parte della dose orale di misoprostolo viene escreta nelle urine, come metabolita inattivo, ed in minor quantità nelle feci.

Gli studi di farmacocinetica condotti su pazienti con alterazione da lieve a moderata della funzionalità renale hanno mostrato un incremento dei valori di $t_{1/2}$, C_{max} e AUC rispetto ai valori riscontrati nei pazienti con normale funzionalità renale.

Non è stata tuttavia evidenziata una chiara correlazione tra il grado di alterazione renale e

il valore di AUC. In quattro dei sei pazienti considerati che presentavano una totale compromissione della funzionalità renale è stato riscontrato un valore di AUC doppio rispetto ai controlli.

Il legame dell'acido misoprostolico alle proteine plasmatiche è <90% ed è indipendente dalla concentrazione all'interno dell'intervallo terapeutico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il misoprostolo è risultato privo di effetti mutageni e cancerogeni in numerosi test in vitro ed in vivo. Il prodotto non ha evidenziato potenziale teratogeno in test effettuati sul coniglio e sul ratto trattati con dosi fino a 1.000 mcg/Kg e 10.000 mcg/Kg rispettivamente (dosaggi massimi da somministrare al fine di escludere la tossicità materna). Conigli cui erano stati somministrati 1.000 mcg/kg hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di mortalità embrionale.

Ratti cui sono stati somministrati 1.600 mcg /kg hanno evidenziato una riduzione degli impianti fetali rispetto al gruppo di controllo, pur restando tuttavia i valori all'interno dell'intervallo previsto per la razza. Perdite di embrioni e/o di feti post-impianto sono state osservate nel ratto cui siano stati somministrati 10.000 mcg/kg di misoprostolo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, **olio di ricino idrogenato**.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

MISODEX 400 mcg compresse: 2 anni

MISODEX 200 mcg compresse: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MISODEX 200 mcg compresse: 50 compresse

MISODEX 400 mcg compresse: 30 compresse

Blister di alluminio/alluminio laccato internamente da un film di laminato di polivinil cloruro.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l. - via Isonzo, 71 - 04100 Latina

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MISODEX 200 mcg compresse - 50 compresse - A.I.C. 027307014

MISODEX 400 mcg compresse - 30 compresse - A.I.C. 027307026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

MISODEX 200 mcg compresse - 50 compresse: 1 aprile 1989

MISODEX 400 mcg compresse - 30 compresse: 1 aprile 1989

Data del rinnovo più recente:

MISODEX 200 mcg compresse - 50 compresse: 31 maggio 2010

MISODEX 400 mcg compresse - 30 compresse: 31 maggio 2010

10. DATI DI REVISIONE DEL TESTO

11 dicembre 2012