

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MISOFENAC 50 mg + 200 mcg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa è costituita da un nucleo interno gastroresistente, contenente 50 mg di diclofenac, rivestito da uno strato esterno contenente 200 mcg di misoprostolo.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 13 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 1,3 mg di olio di ricino idrogenato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rotonde, bianche, biconvesse.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle affezioni reumatiche infiammatorie e degenerative: artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi, stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica o post-traumatica.

MISOFENAC è indicato in pazienti con accertata patologia gastrointestinale da malattia peptica o da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) (gastrite erosiva, pregressa ulcera peptica, pregresse emorragie del tratto gastroenterico superiore, pregressa gastropatia da FANS), nei quali sia ritenuto indispensabile il trattamento con FANS.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: una compressa 2-3 volte al giorno durante i pasti, da deglutire intera con un po' di liquido.

Anziani, ridotta funzionalità renale o epatica: non sono necessarie modificazioni di dosaggio nell'anziano o in pazienti con ridotta funzionalità epatica o con lieve o moderata riduzione della funzionalità renale, poiché i parametri farmacocinetici non sono modificati in maniera clinicamente rilevante.

Tuttavia, si raccomanda di iniziare la terapia con la dose più bassa e di monitorare strettamente i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale o epatica (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di MISOFENAC nella popolazione pediatrica non sono state stabilite.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, all'acido acetilsalicilico o altri FANS, ad altre prostaglandine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.

Gravidanza accertata o presunta, in quanto la componente misoprostolo, aumentando l'ampiezza e la frequenza delle contrazioni uterine, può mettere in pericolo la gravidanza. MISOFENAC può inoltre indurre una chiusura prematura del dotto arterioso. Allattamento.

Donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 4.8).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### *Avvertenze*

##### *Nelle donne in età fertile*

L'impiego di MISOFENAC in donne in età fertile è consentito soltanto se vengono adottate contemporaneamente idonee misure contraccettive e se la paziente è stata avvertita dei rischi che il prodotto comporta, se somministrato in corso di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Sulla confezione è riportato: “Da non utilizzare nelle donne in età fertile a meno che non vengano adottate idonee misure contraccettive”.

##### *Precauzioni*

L'uso di MISOFENAC deve essere evitato in concomitanza di FANS sistemici e acetil salicilici inclusi gli inibitori selettivi della COX-2. L'utilizzo concomitante di un FANS sistemico con un altro FANS sistemico può aumentare la frequenza di ulcere gastrointestinali e sanguinamento. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Anziani: i pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

##### *Effetti gastrointestinali*

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali. Ulcere gastroduodenali possono verificarsi anche in corso di trattamento con MISOFENAC, sebbene con frequenza significativamente inferiore rispetto al diclofenac; l'evoluzione clinica dei pazienti dovrebbe pertanto essere seguita con attenzione.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile.

I FANS, compreso diclofenac, possono essere associati a un aumento del rischio di perdite da anastomosi gastrointestinali. Si raccomanda una stretta sorveglianza medica e cautela quando si utilizza diclofenac a seguito di un intervento chirurgico gastrointestinale.

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

I pazienti più a rischio di sviluppare questa tipologia di complicanze gastrointestinali con i FANS sono gli anziani, i pazienti con patologie cardiovascolari, i pazienti che fanno uso concomitante di aspirina, corticosteroidi, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, i pazienti che assumono alcol o i pazienti con una storia pregressa o con una patologia gastrointestinale attiva come ulcera, sanguinamento gastrointestinale o condizioni infiammatorie.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono MISOFENAC, il

trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

#### Effetti cardiovascolari

I pazienti che presentano fattori di rischio di eventi cardiovascolari (per es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo) devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione.

Similmente ad altri FANS, MISOFENAC può ridurre l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento. Questo effetto va considerato in caso di determinazione dei tempi di sanguinamento.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di diclofenac, specialmente ad alti dosaggi (150 mg/die) e per trattamenti di lunga durata, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi gravi (per es. infarto del miocardio o ictus) che possono essere fatali. L'aumento relativo di questo rischio sembra essere simile nei pazienti con o senza malattia cardiovascolare o fattori di rischio cardiovascolare noti; tuttavia, i pazienti con malattia cardiovascolare o fattori di rischio cardiovascolare noti possono presentare un rischio maggiore in termini di incidenza assoluta, a causa della maggiore percentuale al basale.

Dato che i rischi cardiovascolari del diclofenac possono aumentare con la dose e la durata dell'esposizione, si devono usare la minima durata possibile e la minima dose giornaliera efficace.

La risposta alla terapia e la necessità del miglioramento dei sintomi devono essere rivalutate periodicamente.

#### Iperensione

Analogamente agli altri FANS, l'associazione diclofenac/misoprostolo può portare alla comparsa di ipertensione o al peggioramento dell'ipertensione pre-esistente ed entrambe possono contribuire ad una maggiore incidenza degli eventi cardiovascolari. I FANS, compresa l'associazione diclofenac/misoprostolo, devono essere usati con cautela nei pazienti ipertesi. La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata durante l'instaurazione della terapia con MISOFENAC e per tutto il corso del trattamento.

#### Ritenzione di liquidi ed edema

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

#### Effetti renali

In rari casi i FANS, incluso MISOFENAC, possono causare nefrite interstiziale, glomerulite, necrosi papillare e sindrome nefrosica. I FANS inibiscono la sintesi di prostaglandine renali che svolgono un ruolo di supporto nel mantenimento della perfusione renale nei pazienti in cui il flusso di sangue renale e il volume ematico sono diminuiti. In questi pazienti la somministrazione di un FANS può precipitare lo scompenso renale conclamato, che in genere è seguito dal ristabilimento dello stato di pretrattamento con l'interruzione della terapia con i FANS. I pazienti a maggior rischio per tali reazioni sono quelli con insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica, sindrome nefrotica, malattia renale conclamata e gli anziani. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati durante la terapia con i FANS.

In pazienti con ridotta funzionalità renale, cardiaca o epatica si richiede cautela, poiché l'uso di FANS può comportare un peggioramento della funzione renale. Si dovrà utilizzare la minore dose possibile e monitorare la funzione renale.

Come misura precauzionale, tutti i pazienti in trattamento di lunga durata con FANS dovrebbero essere controllati (es. funzione renale, epatica ed esame ematologico).

#### Effetti epatici

In un ampio studio in cui i pazienti hanno assunto diclofenac per una media di 18 mesi, sono stati osservati innalzamenti delle transaminasi (ALT/AST) nel 3,1% dei pazienti. Gli innalzamenti delle transaminasi (ALT/AST) si verificano generalmente in un periodo da 1 a 6 mesi. Negli studi clinici i pazienti che assumevano diclofenac, hanno manifestato epatite e nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di altre reazioni epatiche, tra cui ittero ed insufficienza epatica. Durante la terapia con MISOFENAC la funzionalità epatica deve essere monitorata periodicamente. Se MISOFENAC è usato in pazienti con

compromissione della funzionalità epatica è necessario un attento monitoraggio. Il trattamento con diclofenac deve essere interrotto se le anomalie dei test della funzionalità epatica persistono o peggiorano, se si manifestano segni o sintomi che rientrano nel quadro di malattia epatica o se si verificano manifestazioni sistemiche.

#### Effetti sulla cute

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. MISOFENAC deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### Ipersensibilità

Come con altri FANS, possono anche verificarsi in rari casi reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche/anafilattoidi, con diclofenac senza una precedente esposizione al farmaco. Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolversi in sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare un infarto miocardico. Gli attuali sintomi di tali reazioni possono includere dolore toracico che si manifesta in associazione a una reazione allergica a diclofenac.

#### Utilizzo con anticoagulanti orali

L'uso concomitante di FANS, incluso MISOFENAC, con anticoagulanti orali aumenta il rischio di sanguinamenti gastrointestinali e non gastrointestinali e deve essere effettuato con cautela. Gli anticoagulanti orali includono warfarin/anticoagulanti di tipo cumarinico e anticoagulanti orali di ultima generazione (per es. apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Nei pazienti che assumono warfarin/anticoagulanti di tipo cumarinico (vedere paragrafo 4.5), bisogna monitorare l'anticoagulazione/INR.

Il medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Contenuto di sodio

Misofenac contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente 'senza sodio'.

#### Olio di ricino idrogenato

Misofenac contiene olio di ricino idrogenato, che può causare disturbi gastrici e diarrea.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*Corticosteroidi*: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)

*Acido acetilsalicilico*: il diclofenac viene spiazzato dal suo sito di legame dall'aspirina, ciò determina una riduzione delle concentrazioni plasmatiche, dei livelli di picco plasmatico e dei valori dell'AUC. La somministrazione concomitante di MISOFENAC e aspirina non è consigliata.

*Anticoagulanti*: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

*Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)*: aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

*Diuretici, ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II e beta-bloccanti*: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi inclusi ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II e beta-bloccanti.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa), la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista

dell'angiotensina II e/o diuretici con agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono MISOFENAC in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II e/o diuretici.

Quindi, la somministrazione concomitante di questi due medicinali deve essere effettuata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante. I FANS possono ridurre l'effetto natriuretico dei diuretici per inibizione della sintesi intrarenale delle prostaglandine. La somministrazione contemporanea di diuretici risparmiatori di potassio può comportare un aumento dei livelli sierici di potassio e pertanto la potassiemia dovrebbe essere monitorata.

*Ciclosporine:* i FANS come il diclofenac possono aumentare il rischio di nefrotossicità con ciclosporine a causa del loro effetto sulle prostaglandine renali. Nel caso di co-somministrazione con ciclosporine, l'esposizione sistemica al diclofenac è raddoppiata. È prudente iniziare con la dose più bassa di MISOFENAC e monitorare con attenzione i segni di tossicità.

*Digossina:* nei pazienti che ricevono digossina e diclofenac sono stati riportati elevati livelli di digossina. I pazienti che ricevono digossina e MISOFENAC devono essere monitorati per la possibile tossicità della digossina.

*Agenti ipoglicemizzanti:* gli studi farmacodinamici con diclofenac non hanno evidenziato un potenziamento dell'attività degli ipoglicemizzanti orali e dei farmaci anticoagulanti; malgrado ciò, essendo state riportate interazioni con altri FANS, è opportuno adottare cautela e adeguato monitoraggio in caso di trattamento concomitante.

*Litio:* diclofenac riduce la clearance renale del litio e ne aumenta i livelli plasmatici. Quindi, MISOFENAC deve essere somministrato con cautela nei pazienti che ricevono litio.

*Metotressato:* particolare cautela è necessaria in corso di somministrazione contemporanea di metotressato e FANS, poiché questi possono indurre un incremento delle concentrazioni plasmatiche di metotressato, aumentandone la tossicità, specialmente nei pazienti a cui vengono somministrate dosi elevate di metotressato.

*Potenti inibitori del CYP2C9:* si raccomanda cautela se si prescrive il diclofenac in associazione a potenti inibitori del CYP2C9 (come il sulfonpirazone e il voriconazolo), che potrebbero causare un aumento significativo del picco di concentrazione plasmatica e dell'esposizione al diclofenac, dovuti all'inibizione del metabolismo del diclofenac. Se è richiesta una somministrazione contemporanea, non superare la dose più bassa di diclofenac raccomandata (50 mg due volte al giorno).

*Tacrolimus:* i FANS possono aumentare il rischio di nefrotossicità quando vengono somministrati con tacrolimus.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

MISOFENAC è controindicato in caso di gravidanza accertata o presunta e non deve essere somministrato in corso di allattamento.

L'impiego di MISOFENAC in donne in età feconda è consentito soltanto se vengono adottate contemporaneamente idonee misure contraccettive e se la paziente è stata avvertita dei rischi che il prodotto comporta, se somministrato in corso di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

#### Gravidanza

Misoprostolo:

Misoprostolo induce le contrazioni uterine ed è associato ad aborto, parto prematuro, morte fetale e malformazioni fetali. È stato segnalato un aumento del rischio di malformazioni di circa 3 volte in

gravidanze esposte al misoprostolo durante il primo trimestre, rispetto a un'incidenza pari al 2% nel gruppo di controllo. In particolare, l'esposizione prenatale al misoprostolo è stata associata alla sindrome di Moebius (paralisi facciale congenita che porta a ipomimia, problemi di suzione e deglutizione e dei movimenti oculari, con o senza difetti degli arti); sindrome della briglia amniotica (in particolare deformità degli arti /amputazioni, soprattutto piede equino, acheiria, oligodattilia, palatoschisi) e anomalie del sistema nervoso centrale (anomalie cerebrali e craniche quali anencefalia, idrocefalia, ipoplasia cerebellare, difetti del tubo neurale). Sono stati osservati anche altri difetti, quali l'artrogriposi.

Di conseguenza:

- Le donne devono essere informate del rischio di teratogenicità.
- Se la paziente desidera portare avanti la gravidanza dopo l'esposizione in utero al misoprostolo, deve essere effettuato un attento controllo ecografico della gravidanza, con particolare attenzione agli arti e alla testa.

#### Diclofenac

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può pregiudicare la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.

Risultati di studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari è aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre e post-impianto e di mortalità embrio-fetale.

Inoltre è stato segnalato un aumento nell'incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, negli animali cui è stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo dell'organogenesi.

Se usati durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza, i FANS possono provocare disfunzione renale fetale, che può determinare la riduzione del volume di liquido amniotico o, in casi gravi, oligoidroamnios. Tali effetti possono verificarsi subito dopo l'inizio del trattamento e sono generalmente reversibili. Le donne in stato di gravidanza che stanno assumendo diclofenac devono essere attentamente monitorate per verificare il volume del liquido amniotico.

Durante il secondo o il terzo trimestre della gravidanza, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono esporre il feto a:

- Disfunzione renale, che può degenerare in insufficienza renale con oligoidroamnios. Tali effetti possono manifestarsi poco dopo l'inizio del trattamento e sono generalmente reversibili dopo l'interruzione.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

#### Allattamento

Nella madre misoprostolo è trasformato rapidamente nel suo metabolita acido, che è biologicamente attivo ed escreto nel latte materno. Diclofenac è escreto nel latte materno in quantità minime. In genere, i potenziali effetti sul lattante derivanti da qualsiasi esposizione al misoprostolo e ai suoi metaboliti attraverso l'allattamento naturale sono sconosciuti. Tuttavia, la diarrea è un effetto collaterale riconosciuto del misoprostolo e può verificarsi nei bambini allattati al seno.

MISOFENAC non deve quindi essere somministrato nelle madri che allattano.

#### Fertilità

Sulla base del meccanismo di azione, l'uso di FANS, compreso MISOFENAC può ritardare o impedire la

rottura dei follicoli ovarici, che in alcune donne è stato associato a infertilità reversibile.

L'uso di MISOFENAC, come qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di MISOFENAC dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate del rischio di teratogenicità prima del trattamento con diclofenac-misoprostolo. Il trattamento non deve essere iniziato fino a quando non sia esclusa la gravidanza e le donne devono essere pienamente informate sull'importanza di un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento. Se si sospetta una gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sospeso (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

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

Non noti.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono elencati di seguito secondo classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e frequenza. Le frequenze sono definite nel modo seguente:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $\leq 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Molto raro ( $< 1/10.000$ )	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni			Vaginite			
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia****			Anemia emolitica****, Agranulocitosi****, Inibizione dell'aggregazione piastrinica*** *
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica** **		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Ritenzione di liquidi****
Disturbi psichiatrici		Insomnia		Incubo****		Alterazione dell'umore*** *
Patologie del		Cefalea	Ictus***/*			Meningite

<b>sistema nervoso</b>		Capogiro				asettica****
<b>Patologie dell'occhio</b>			Visione offuscata****			
<b>Patologie cardiache</b>			Infarto del miocardio***/****, Insufficienza cardiaca****			Sindrome di Kounis
<b>Patologie vascolari</b>			Iperensione* ***			Vasculite****
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Dispnea****			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore addominale, Diarrea*, Nausea, Dispepsia	Ulcera gastrointestinale****, Duodenite, Gastrite, Esofagite, Infiammazione gastrointestinale****, Vomito, Costipazione, Flatulenza, Eruttazione	Emorragia gastrointestinale**/****, Stomatite****	Pancreatite** **		Perforazione gastrointestinale**/****, Melena, Ematemesi Esacerbazione della colite o del morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie epatobiliari</b>				Epatite****		Insufficienza epatica****, Ittero****
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea****, Prurito	Orticaria****, Porpora	Eruzione bollosa****, Angioedema* ***		Necrolisi epidermica tossica****, Sindrome di Stevens-Johnson****, Eritema multiforme*** *, Dermatite esfoliativa*** *, Reazioni mucocutanee****† Sindrome DRESS
<b>Patologie renali e urinarie</b>						Insufficienza renale****, Compromissione renale****,Ne



						<p>croci papillare renale****, Sindrome nefrosica****, Nefrite tubulointerstiziale****, Glomerulonefrite membranosa****, Glomerulopatia a lesioni minime****, Glomerulonefrite****</p>
<p><b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b></p>						<p>Morte fetale****, Sindrome anafilattoide della gravidanza***, Aborto incompleto***, Nascita prematura***, Contrazioni uterine anormali****, Placenta o membrane ritenute****</p>
<p><b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b></p>			<p>Metrorragia, Menorragia, Emorragia vaginale (incluse emorragie post-menopausali), Disturbi mestruali</p>	<p>Dolore al seno, Dismenorrea</p>		<p>Emorragia uterina****, Crampi uterini****, Infertilità femminile (fertilità femminile ridotta)****</p>
<p><b>Patologie congenite, familiari e genetiche</b></p>		<p>Malformazioni fetali****</p>				
<p><b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b></p>			<p>Piressia**** Edema**** Brividi****</p>			

<b>Esami diagnostici</b>		Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), Riduzione dell'ematocrito, Aumento della fosfatasi alcalina, Aumento della bilirubina	Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST)			
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>						Rottura dell'utero**** Perforazione dell'utero****

\* La diarrea è di solito lieve o moderata e transitoria; può essere minimizzata somministrando MISOFENAC con il cibo ed evitando l'uso contemporaneo di antiacidi a base di magnesio.

\*\* La perforazione o l'emorragia gastrointestinale possono essere talvolta fatali, specialmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

\*\*\* Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio, infarto del miocardio o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150mg/dl) e al trattamento a lungo termine (per controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni d'impiego vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

\*\*\*\* Reazioni avverse identificate nell'esperienza post-marketing.

† Questi eventi avversi non seguono la Classificazione MedDRA 17.1.

#### Sperimentazioni cliniche:

Le reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche controllate di durata fino a 24 mesi hanno riguardato principalmente il sistema gastrointestinale. Dolore addominale e diarrea sono stati generalmente transitori, si sono verificati precocemente nel corso della terapia e hanno avuto una durata di diversi giorni.

In generale, il profilo degli eventi avversi per MISOFENAC nei pazienti da 65 anni in su è risultato simile a quello dei pazienti più giovani. L'unica differenza clinica rilevante è stata la più bassa tollerabilità agli effetti gastrointestinali per i pazienti da 65 anni in su nei casi in cui MISOFENAC è stato somministrato 3 volte al giorno.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

La dose tossica di MISOFENAC non è stata determinata e non vi è esperienza di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio può verificarsi un aumento degli effetti farmacologici.

I segni clinici che possono indicare sovradosaggio da misoprostolo sono sedazione, tremore, convulsioni, dispnea, dolore addominale, diarrea, febbre, palpitazioni, ipotensione, o bradicardia.

Il trattamento di un sovradosaggio acuto da FANS si basa essenzialmente su misure di sostegno sistemico e sintomatiche. L'assorbimento del farmaco deve essere ridotto non appena possibile per mezzo di induzione di vomito, lavanda gastrica o trattamento con carbone attivato.

In caso di sovradosaggio acuto è raccomandata la lavanda gastrica. La diuresi indotta può dare benefici poiché sia i metaboliti del diclofenac che quelli del misoprostolo sono escreti con le urine. In caso di sovradosaggio è improbabile che la dialisi possa essere il trattamento di elezione e viene pertanto sconsigliata a causa dell'alto legame del diclofenac e misoprostolo alle proteine plasmatiche.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antinfiammatori ed antireumatici, codice ATC: M01AB55.

MISOFENAC è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo efficace nella terapia di segni e sintomi di affezioni artritiche.

Tale attività è dovuta al principio attivo diclofenac, dotato di azione antiinfiammatoria e analgesica.

MISOFENAC contiene inoltre una componente protettiva per la mucosa gastroduodenale, costituita dal misoprostolo, un analogo sintetico della prostaglandina E<sub>1</sub>, che aumenta la produzione di vari fattori che mantengono l'integrità della mucosa gastro-duodenale.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I profili farmacocinetici del diclofenac e del misoprostolo somministrati sotto forma di MISOFENAC sono simili ai profili ottenuti quando i farmaci vengono assunti separatamente. Nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata tra i due farmaci in seguito ad assunzione di dosi multiple.

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, t<sub>1/2</sub> (emivita di eliminazione), C<sub>max</sub> e AUC sono risultati aumentati rispetto ai controlli, ma non vi è stata una chiara correlazione tra il grado di insufficienza renale e AUC. Nei pazienti con insufficienza renale totale, l'AUC è stata approssimativamente raddoppiata in quattro di sei pazienti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di cosomministrazione effettuati sull'animale il misoprostolo non ha incrementato gli effetti tossici del diclofenac. I singoli componenti non hanno evidenziato un potenziale carcinogenico. L'associazione ha inoltre dimostrato di non avere effetti mutageni.

Il misoprostolo somministrato nell'animale a dosi molte volte superiori rispetto a quella terapeutica raccomandata ha causato iperplasia della mucosa gastrica. Questo effetto, caratteristico delle prostaglandine di tipo E, è reversibile in seguito a sospensione del trattamento.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais, polivinilpirrolidone K-30, magnesio stearato, acido metacrilico copolimero C, sodio idrossido, talco, trietil citrato, metilidrossipropilcellulosa, polivinilpirrolidone insolubile, silice colloidale anidra, olio di ricino idrogenato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non note.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/PVC contenente 10, 30 o 60 compresse.

## **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**

“50 mg + 200 mcg compresse” 10 compresse A.I.C. 029316027  
“50 mg + 200 mcg compresse” 30 compresse A.I.C. 029316015  
“50 mg + 200 mcg compresse” 60 compresse A.I.C. 029316039

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: maggio 1996  
Data del rinnovo più recente: giugno 2011

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

---

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Misofenac 75 compresse a rilascio modificato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa è costituita da un nucleo interno gastroresistente, contenente 75 mg di diclofenac sodico, rivestito da uno strato esterno contenente 200 microgrammi di misoprostolo.

#### Eccipienti(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 19,5 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa contiene 1,3 mg di olio di ricino idrogenato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio modificato

Compresse rotonde, bianche, biconvesse, marcate su un lato "SEARLE" e "1421", e sull'altro "75" con intorno quattro "A".

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Misofenac 75 è indicato in pazienti adulti che richiedono una terapia con il farmaco antiinfiammatorio non steroideo diclofenac in associazione al misoprostolo.

La componente diclofenac di Misofenac 75 è indicata nel trattamento sintomatico dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide. La componente misoprostolo di Misofenac 75 è indicata nei pazienti che necessitano della profilassi di ulcere gastriche o duodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

## *Adulti*

Una compressa da assumere 2 volte al giorno durante i pasti.

## *Anziani/compromissione renale, cardiaca ed epatica*

Non sono necessarie modificazioni di dosaggio nell'anziano o in pazienti con compromissione epatica o con lieve o moderata compromissione renale, poiché i parametri farmacocinetici non sono modificati in maniera clinicamente rilevante. Tuttavia, si devono monitorare strettamente i pazienti anziani ed i pazienti con compromissione renale, cardiaca o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Misofenac 75 nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

## *Modo di somministrazione*

Le compresse devono essere assunte con il cibo e deglutite intere senza masticarle.

### **4.3 Controindicazioni**

Misofenac 75 è controindicato nei seguenti casi:

- Ulcera/emorragia peptica o perforazione duodenale in atto o sanguinamento gastrointestinale in atto o sanguinamenti in atto di altra natura, ad esempio sanguinamenti cerebrovascolari.
- Gravidanza accertata o pianificata (vedere paragrafo 4.6).
- Donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 4.8).
- Accertata ipersensibilità a diclofenac, acido acetilsalicilico, altri FANS, misoprostolo, altre prostaglandine o altri componenti del prodotto.
- Pazienti in cui l'acido acetilsalicilico o altri FANS peggiorano attacchi di asma, orticaria o rinite acuta.
- Trattamento del dolore peri-operatorio nelle procedure chirurgiche di bypass aorto-coronarico (CABG).
- Insufficienza renale grave e insufficienza epatica grave.
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Avvertenze

L'uso di diclofenac/misoprostolo deve essere evitato in concomitanza di FANS sistemici, inclusi gli inibitori della COX-2, ad eccezione dei pazienti che necessitano di acido acetilsalicilico a basso dosaggio. In tali pazienti si raccomanda di prestare attenzione e di eseguire un monitoraggio accurato. L'uso concomitante di un FANS sistemico con un altro FANS sistemico può aumentare la frequenza di ulcere e sanguinamento gastrointestinale.

- *Nelle donne in età fertile (vedere anche paragrafo 4.3)*

Misofenac 75 non deve essere utilizzato nelle donne in età fertile, a meno che non vengano adottate efficaci misure contraccettive e se la paziente sia avvertita dei rischi che il prodotto comporta, se

somministrato in corso di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Sull'etichetta è indicato: "Da non utilizzare nelle donne in età fertile a meno che non vengano adottate idonee misure contraccettive".

### Precauzioni

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

#### • *Compromissione renale/cardiaca/epatica*

In pazienti con compromissione renale, cardiaca o epatica e negli anziani si richiede cautela, poiché l'uso di FANS può comportare un peggioramento della funzione renale. Misofenac 75 deve essere somministrato solamente in circostanze eccezionali e sotto stretto monitoraggio clinico nelle seguenti condizioni: avanzata malattia epatica, grave disidratazione.

In un ampio studio in cui i pazienti hanno assunto diclofenac per una media di 18 mesi, sono stati osservati innalzamenti delle transaminasi (ALT/AST) nel 3,1% dei pazienti. Gli innalzamenti delle transaminasi (ALT/AST) si verificano generalmente in un periodo da 1 a 6 mesi. Negli studi clinici, i pazienti che assumevano diclofenac hanno manifestato epatite, e nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di altre reazioni epatiche, tra cui ittero ed insufficienza epatica. Durante la terapia con diclofenac/misoprostolo la funzionalità epatica deve essere monitorata periodicamente. Se il diclofenac/misoprostolo è usato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica è necessario un attento monitoraggio. Il trattamento con diclofenac deve essere interrotto se le alterazioni dei test della funzionalità epatica persistono o peggiorano, se si manifestano segni o sintomi che rientrano nel quadro di malattia epatica o se si verificano manifestazioni sistemiche.

I metaboliti del diclofenac sono eliminati principalmente attraverso i reni (vedere paragrafo 5.2). L'entità dell'accumulo dei metaboliti nei pazienti con insufficienza renale non è stata studiata. Come con altri FANS i cui metaboliti vengono escreti per via renale, i pazienti con grave compromissione della funzionalità renale devono essere attentamente monitorati.

In casi rari i FANS, compreso il diclofenac/misoprostolo, possono causare nefrite interstiziale, glomerulite, necrosi papillare e sindrome nefrotica. I FANS inibiscono la sintesi della prostaglandina renale, che supporta il mantenimento della perfusione renale nei pazienti con diminuzione del flusso ematico renale e del volume ematico. In questi pazienti la somministrazione di un FANS può scatenare uno scompenso renale conclamato, cui fa generalmente seguito la ripresa dello status quo ante all'interruzione della terapia con FANS. I pazienti maggiormente a rischio di incorrere in queste reazioni sono quelli con scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica, sindrome nefrotica, malattia renale conclamata e gli anziani. Tali pazienti devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio durante la terapia con FANS.

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Analogamente agli altri FANS, l'associazione diclofenac/misoprostolo può portare alla comparsa di ipertensione o al peggioramento dell'ipertensione pre-esistente, entrambe le quali possono contribuire ad una maggiore incidenza degli eventi cardiovascolari. I FANS, compresa l'associazione diclofenac/misoprostolo, devono essere usati con cautela nei pazienti ipertesi. La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata durante l'instaurazione della terapia con diclofenac/misoprostolo e per tutto il corso del trattamento.

I pazienti che presentino significativi fattori di rischio di eventi cardiovascolari (p. es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo) devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione. Dato che i rischi cardiovascolari del diclofenac possono aumentare con la dose e la durata dell'esposizione, si devono usare la minima durata possibile e la minima dose giornaliera efficace. La risposta alla terapia e la necessità di terapia sintomatica devono essere rivalutate periodicamente.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di diclofenac, specialmente ad alti dosaggi (150 mg/die) e per trattamenti di lunga durata, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di gravi eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus).

Sia i medici sia i pazienti devono fare attenzione al possibile sviluppo di tali eventi, anche in assenza di sintomi cardiovascolari precedenti. I pazienti devono essere informati circa i segni e/o sintomi di tossicità cardiovascolare grave e delle misure da adottare in questi casi (vedere paragrafo 4.3).

- *Sistema sanguigno/gastrointestinale*

I FANS, compreso diclofenac/misoprostolo, possono causare eventi avversi gastrointestinali gravi tra cui infiammazione, emorragia, ulcerazione e perforazione dello stomaco, dell'intestino tenue o dell'intestino crasso, che possono essere fatali. Quando si verificano emorragie gastrointestinali o ulcerazioni nei pazienti in terapia con diclofenac/misoprostolo, il trattamento deve essere interrotto. Questi eventi possono insorgere in qualsiasi momento della terapia, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali.

I pazienti con il più alto rischio di sviluppare questo tipo di eventi gastrointestinali in corso di terapia con FANS sono quelli in trattamento con alte dosi, gli anziani, i pazienti con malattia cardiovascolare, i pazienti che assumono contemporaneamente acido acetilsalicilico, corticosteroidi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, pazienti che assumono alcol o quelli con precedente storia - o situazione attuale - di patologie gastrointestinali quali ulcerazione, emorragia gastrointestinale o condizioni infiammatorie.

Bisogna quindi usare con cautela diclofenac/misoprostolo in questi pazienti, iniziando il trattamento con la più bassa dose disponibile (vedere paragrafo 4.3).

I FANS, compreso diclofenac, possono essere associati a un aumento del rischio di perdite da anastomosi gastrointestinali. Si raccomanda una stretta sorveglianza medica e cautela quando si utilizza diclofenac a seguito di un intervento chirurgico gastrointestinale.

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti piastrinici come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di FANS, compreso Misofenac 75, con anticoagulanti orali aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale e non gastrointestinale e occorre prestare cautela nella somministrazione. Gli anticoagulanti orali comprendono warfarin/anticoagulanti di tipo cumarinico e nuovi anticoagulanti orali (es., apixaban, dabigatran, rivaroxaban). In pazienti che assumono warfarin/anticoagulanti di tipo cumarinico, è necessario monitorare l'anticoagulazione/l'INR (vedere paragrafo 4.5).

Similmente ad altri FANS, Misofenac 75 può ridurre l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento. Si raccomanda un monitoraggio aggiuntivo in pazienti con disturbi ematopoietici, con sistema di coagulazione difettivo o con precedenti di sanguinamento cerebrovascolare.

Cautela è richiesta in pazienti con colite ulcerativa o Morbo di Crohn, poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedi sezione 4.8).

Si deve prestare cautela in pazienti anziani ed in pazienti in terapia con corticosteroidi, altri FANS o anti-coagulanti (vedere paragrafo 4.5).

- *Reazioni cutanee*

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, incluse reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS, incluso diclofenac/misoprostolo (vedere



paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio di questi eventi: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Diclofenac/misoprostolo deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

- *Ipersensibilità*

I FANS possono scatenare broncospasmo in pazienti affetti o con precedenti di asma bronchiale o malattie allergiche.

Come con altri FANS, possono anche verificarsi in rari casi reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche/anafilattoidi, con diclofenac senza una precedente esposizione al farmaco. Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolversi in sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare un infarto miocardico. Gli attuali sintomi di tali reazioni possono includere dolore toracico che si manifesta in associazione a una reazione allergica a diclofenac.

- *Trattamento a lungo termine*

Come misura precauzionale, tutti i pazienti in trattamento di lunga durata con FANS devono essere controllati (es. funzione renale, epatica ed esame ematologico). Durante il trattamento a lungo termine con alte dosi di farmaci analgesici/antinfiammatori, può verificarsi cefalea che non va trattata con dosi più alte del medicinale.

- Misofenac può mascherare stati febbrili e quindi una infezione di base.
- I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

*Contenuto di sodio*

Misofenac contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente “senza sodio”.

*Olio di ricino idrogenato*

Misofenac contiene olio di ricino idrogenato, che può causare disturbi gastrici e diarrea.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

I FANS possono ridurre l'effetto natriuretico dei diuretici per inibizione della sintesi intrarenale delle prostaglandine. La somministrazione contemporanea di diuretici risparmiatori di potassio può essere associata ad un aumento dei livelli sierici di potassio e pertanto la potassiemia deve essere monitorata.

I FANS come il diclofenac, possono aumentare la tossicità renale della ciclosporina a causa dei loro effetti sulle prostaglandine renali. Quando co-somministrati con ciclosporina, l'esposizione sistemica al diclofenac raddoppia. È opportuno iniziare con la dose più bassa di Misofenac 75 e monitorare attentamente per rilevare segni di tossicità.

Il rischio di nefrotossicità è potenzialmente maggiore quando i FANS sono somministrati con il tacrolimus.

Le concentrazioni plasmatiche allo *steady state* di litio e digossina possono essere aumentate, mentre quelle di ketoconazolo diminuite.

Gli studi farmacodinamici con diclofenac non hanno evidenziato un potenziamento dell'attività degli ipoglicemizzanti orali e dei farmaci anticoagulanti; malgrado ciò, essendo state riportate interazioni con altri FANS, è opportuno tuttavia adottare cautela e adeguato monitoraggio in caso di trattamento concomitante (vedere quanto riportato sull'aggregazione piastrinica nel paragrafo sulle precauzioni).

Si raccomanda cautela quando Misofenac 75 viene somministrato con anticoagulanti a causa della diminuzione dell'aggregazione piastrinica. I FANS possono potenziare l'effetto di anticoagulanti quali warfarin, agenti antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico, e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, aumentando quindi il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Quando diclofenac è stato somministrato con acido acetilsalicilico, il legame proteico del diclofenac è stato ridotto, sebbene la clearance del diclofenac libero non sia stata alterata. La rilevanza clinica di questa interazione non è nota; tuttavia, come con altri FANS, la somministrazione concomitante di diclofenac/misoprostolo con acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del rischio potenziale dell'aumento degli effetti indesiderati gastrointestinali.

Casi di ipo e iperglicemia sono stati riscontrati quando il diclofenac sia stato associato a farmaci ipoglicemizzanti.

Cautela è necessaria in corso di somministrazione contemporanea di metotrexato e FANS, poiché questi possono indurre un incremento delle concentrazioni plasmatiche di metotrexato, aumentandone la tossicità in particolare in pazienti che ricevono dosi elevate di metotrexato.

La somministrazione contemporanea di altri FANS o corticosteroidi può aumentare la frequenza di ulcerazioni o emorragie gastrointestinali, e degli effetti indesiderati in generale.

Antiipertensivi inclusi diuretici, ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II e beta-bloccanti: i FANS possono ridurre l'efficacia dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi, compresi ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II e beta-bloccanti.

Nei pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa), la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e/o diuretici e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

Il verificarsi di queste interazioni deve essere considerato in pazienti che assumono diclofenac/misoprostolo in concomitanza con ACE inibitori o un antagonista dell'angiotensina II e/o diuretici.

Gli antiacidi possono ritardare l'assorbimento del diclofenac. È stato dimostrato che antiacidi a base di magnesio aggravano la diarrea associata alla somministrazione di misoprostolo.

I risultati degli studi condotti su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate alla somministrazione di antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono incorrere in un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

I FANS non devono essere utilizzati negli 8-12 giorni successivi alla assunzione di mifepristone dal momento che possono ridurre l'effetto del mifepristone.

Si raccomanda cautela quando si prescrivono in concomitanza diclofenac con deboli inibitori di CYP2C9 (come sulfonpirazone e voriconazolo), poiché ciò potrebbe determinare un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di picco e dell'esposizione al diclofenac a causa dell'inibizione del metabolismo del diclofenac. Si raccomanda cautela anche quando si prescrivono in concomitanza diclofenac con inibitori moderati di CYP2C9 (come fluconazolo, miconazolo e amiodarone). La somministrazione concomitante di diclofenac con questi inibitori moderati di CYP2C9 non è stata studiata, ma si prevede conduca ad una maggiore rilevanza dell'interazione.

Il voriconazolo ha aumentato  $C_{max}$  e AUC del diclofenac (50 mg singola dose) del 114% e 78%, rispettivamente.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

## Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate del rischio di teratogenicità prima che vengano sottoposte al trattamento con diclofenac-misoprostolo. Il trattamento non deve essere iniziato fino all'avvenuta esclusione della gravidanza e le donne devono essere attentamente consigliate sull'importanza di usare adeguate misure contraccettive durante il trattamento. In caso di sospetta gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente interrotto (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

## Gravidanza

Misofenac 75 è controindicato nelle donne in gravidanza accertata o che stanno pianificando una gravidanza.

### Misoprostolo:

Il misoprostolo induce le contrazioni uterine ed è associato ad aborto, parto prematuro, morte fetale e malformazioni fetali. È stato segnalato un aumento del rischio di malformazioni di circa tre volte in gravidanze esposte al misoprostolo durante il primo trimestre, rispetto a un'incidenza pari al 2% nel gruppo di controllo. In particolare, l'esposizione prenatale al misoprostolo è stata associata alla sindrome di Moebius (paralisi facciale congenita con conseguenti ipomimia, problemi di suzione e deglutizione e dei movimenti oculari, con o senza difetti degli arti); sindrome della briglia amniotica (in particolare deformità degli arti/amputazioni, soprattutto piede equino, acheiria, oligodattilia, palatoschisi) e anomalie del sistema nervoso centrale (anomalie cerebrali e craniche quali anencefalia, idrocefalia, ipoplasia cerebellare, difetti del tubo neurale). Sono stati osservati anche altri difetti, quali l'artrogriposi.

### Di conseguenza:

- Le donne devono essere informate del rischio di teratogenicità.
- Se la paziente desidera portare avanti la gravidanza dopo l'esposizione in utero al misoprostolo, deve essere effettuato un attento controllo ecografico della gravidanza, con particolare attenzione agli arti e alla testa.

### Diclofenac:

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine potrebbe pregiudicare la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico-fetale. I dati di studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine determina un aumento della perdita pre- e post-impianto e della mortalità embrionico-fetale. Inoltre, è stato segnalato un aumento nell'incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, negli animali cui è stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo dell'organogenesi.

Durante il secondo o il terzo trimestre della gravidanza, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono esporre il feto a:

- Disfunzione renale, che può degenerare in insufficienza renale con oligoidroamnios. Tali effetti possono manifestarsi poco dopo l'inizio del trattamento e sono generalmente reversibili dopo l'interruzione.

Durante il terzo trimestre della gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- o tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);

la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:

- o possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse.
- o inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

## Allattamento

Nella madre, misoprostolo è trasformato rapidamente nel suo metabolita acido, che è biologicamente attivo ed escreto nel latte materno. Diclofenac è escreto nel latte materno in quantità minime. In genere, i potenziali effetti sul lattante derivanti da qualsiasi esposizione al misoprostolo e ai suoi metaboliti attraverso l'allattamento naturale sono sconosciuti. Tuttavia, la diarrea è un effetto indesiderato riconosciuto del misoprostolo e può verificarsi nei bambini allattati al seno.

Misofenac 75 non deve quindi essere somministrato nelle madri che allattano.

## Fertilità

Sulla base del meccanismo di azione, l'uso di FANS, compresi diclofenac/misoprostolo, può ritardare o impedire la rottura dei follicoli ovarici e ciò è stato associato a infertilità reversibile in alcune donne. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che si stanno sottoponendo a indagini per l'infertilità, bisogna considerare la sospensione dei FANS, compresi diclofenac/misoprostolo.

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

Pazienti che soffrono di vertigini o di altri disturbi del sistema nervoso centrale non devono guidare veicoli o usare macchinari se in terapia con FANS. Misofenac altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Riepilogo del profilo di sicurezza**

Nella sottostante tabella è riportata l'incidenza delle reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici controllati in cui Misofenac è stato somministrato a oltre 2.000 pazienti. Inoltre, sono state identificate reazioni avverse nella fase successiva alla commercializzazione e la frequenza di alcune ADR non può essere calcolata a partire dai dati disponibili, come le segnalazioni spontanee, e sono state elencate sotto "Frequenza non nota". Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. In generale, il profilo degli effetti indesiderati di diclofenac/misoprostolo in pazienti di età pari o superiore a 65 anni (556 soggetti) è risultato simile a quello di pazienti più giovani (1.564 soggetti). Le uniche differenze clinicamente rilevanti sono relative al fatto che i pazienti di età pari o superiore a 65 anni hanno dimostrato una tolleranza minore agli effetti gastrointestinali di diclofenac/misoprostolo somministrato tre volte al giorno.

#### **Elenco in tabella delle reazioni avverse**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni (≥ 1/10)	Comuni (≥1/100 e <1/10)	Non comuni (≥1/1.000 e <1/100)	Rari (≥1/10.000 e <1/1.000)	Molto rari (<1/10.000)	Non nota
Infezioni e infestazioni			Infezione vaginale			
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, leucopenia			Anemia aplastica, agranulocitosi, anemia emolitica, inibizione dell'aggregazione piastrinica
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Reazione anafilattica		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto			Ritenzione di liquidi
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Depressione, ansia	Incubi		Disturbo psicotico, disorientamento, alterazioni dell'umore,

						irritabilità
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri	Accidente cerebrovascolare, sonnolenza, tremori, parestesia			Meningite asettica <sup>1</sup> , convulsioni, compromissione della memoria, disgeusia
Patologie dell'occhio			Visione offuscata			Compromissione della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito			
Patologie cardiache			Insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, palpitazioni			Sindrome di Kounis
Patologie vascolari			Iperensione	Ipotensione		Shock, vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea	Polmonite		Asma
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea <sup>2</sup> , nausea, dispepsia	Gastrite, vomito, flatulenza, eruttazione, stipsi, ulcera peptica, infiammazione gastrointestinale, ulcera gastrointestinale, duodenite, esofagite	Stomatite, melena, ulcerazione della bocca, secchezza della bocca, sanguinamento gastrointestinale <sup>3</sup>	Pancreatite, ematemesi, colite, disturbi esofagei, glossite		Perforazione gastrointestinale <sup>3</sup> , morbo di Crohn, edema della lingua
Patologie epatobiliari				Epatite, ittero	Insufficienza epatica	Epatite fulminante
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito	Porpora, orticaria	Angioedema, dermatite bollosa, reazioni di fotosensibilità, alopecia		Eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica <sup>4</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>4</sup> , dermatite esfoliativa <sup>4</sup> , porpora di Henoch Schonlein, rash mucocutaneo, rash vescicolare, sindrome DRESS
Patologie renali e urinarie						Insufficienza renale, insufficienza renale acuta, necrosi papillare renale, nefrite tubulointerstiziale, sindrome nefrosica, proteinuria, ematuria, glomerulonefrite, glomerulonefrite a lesioni minime, glomerulonefrite membranosa, danno renale
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali						Morte fetale, aborto incompleto, neonato prematuro, sindrome anafilattoide della gravidanza, placenta o membrane ritenute, contrazioni uterine

						anomale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Menorragia, metrorragia, emorragia vaginale, emorragia postmenopausale, disturbo mestruale	Dolore mammario, dismenorrea		Emorragia uterina, spasmo dell'utero, infertilità, (diminuita fertilità femminile)
Patologie congenite, familiari e genetiche		Malformazioni fetali				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore toracico, edema al viso, edema <sup>5</sup> , piressia, brividi, fatica			Infiammazione
Esami diagnostici		Aumento dell'alanina aminotrasferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, diminuzione dell'ematocrito	Aumento della bilirubina nel sangue, aumento dell'aspartato aminotrasferasi			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura						Rottura uterina, perforazione uterina

<sup>1</sup> I sintomi della meningite asettica (rigidità al collo, cefalea, nausea, vomito, febbre o stato di coscienza alterato) sono stati segnalati durante il trattamento con i FANS. I pazienti con malattie autoimmuni (es. Lupus eritematoso, malattie miste dei tessuti connettivi) sembrano essere più sensibili.

<sup>2</sup> La diarrea è di solito da lieve a moderata e transitoria; può essere minimizzata somministrando Misofenac 75 con il cibo ed evitando l'uso contemporaneo di antiacidi prevalentemente a base di magnesio.

<sup>3</sup> La perforazione o l'emorragia gastrointestinale possono essere talvolta fatali, specialmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

<sup>4</sup> Reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, sono state segnalate molto raramente (vedere paragrafo 4.4).

<sup>5</sup> Specialmente in pazienti con ipertensione o funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Data la mancanza di denominatori e numeratori matematici precisi e/o affidabili, il sistema di segnalazione spontanea degli eventi avversi con cui vengono raccolti i dati di sicurezza nella fase successiva alla commercializzazione non tiene conto degli effetti indesiderati in base alla *frequenza effettiva*, in un modo che sia significativo dal punto di vista medico.

Per quanto riguarda la *frequenza relativa delle segnalazioni* delle reazioni avverse durante la sorveglianza post-marketing, gli effetti indesiderati segnalati con maggiore frequenza al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio sono stati quelli a livello gastrointestinale (circa il 45% di tutte le segnalazioni contenute nel database aziendale di sicurezza), seguiti dalle reazioni cutanee di ipersensibilità, in linea con il conosciuto profilo di effetti indesiderati della categoria dei FANS.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio, infarto del miocardio o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150mg/die) e al trattamento a lungo termine (per controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni d'impiego vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

La dose tossica di Misofenac 75 non è stata determinata e vi è una limitata esperienza di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio può verificarsi un aumento degli effetti farmacologici.

#### Sintomi

Segni clinici che possono indicare un sovradosaggio di diclofenac includono disturbi gastrointestinali, confusione, sonnolenza, mal di testa, capogiri, disorientamento, eccitazione, coma, tinnito, svenimento o convulsioni. In caso di un significativo avvelenamento possono verificarsi insufficienza renale e danni al fegato.

Segni clinici che possono indicare un sovradosaggio di misoprostolo sono sedazione, tremore, convulsioni, dispnea, dolore addominale, diarrea, febbre, palpitazioni, ipotensione o bradicardia.

#### Trattamento

Il trattamento di un avvelenamento acuto da FANS si basa essenzialmente su misure di sostegno sistemico e sintomatiche. È ragionevole prendere misure per ridurre l'assorbimento di qualunque farmaco assunto recentemente per mezzo di induzione di vomito, lavanda gastrica, o trattamento con carbone attivato. L'induzione della diuresi potrebbe determinare un beneficio perché i metaboliti di diclofenac e misoprostolo sono escreti nelle urine, purché i pazienti non sviluppino danno renale determinato dal sovradosaggio di diclofenac. A causa dell'elevato legame proteico e dell'ampio metabolismo, è improbabile che misure speciali come emodialisi o emoperfusione siano utili nell'accelerare l'eliminazione di diclofenac e misoprostolo.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci anti-infiammatori e antireumatici non steroidei (codice ATC): M01AB55

Misofenac 75 è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo efficace nel trattamento di segni e sintomi di affezioni artritiche.

Tale attività è dovuta alla presenza del diclofenac, che si è dimostrato avere proprietà antiinfiammatorie e analgesiche.

Misofenac 75 contiene inoltre una componente protettiva per la mucosa gastroduodenale, costituita dal misoprostolo, un analogo sintetico della prostaglandina E<sub>1</sub>, che aumenta la produzione di vari fattori che mantengono l'integrità della mucosa gastro-duodenale.

A parità di dose giornaliera di diclofenac (150 mg), Misofenac 75, 2 cpr/die, fornisce 200 µg di misoprostolo in meno rispetto a Misofenac, 3 cpr/die, e può migliorare in alcuni pazienti il profilo terapeutico.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I profili farmacocinetici a seguito di somministrazione orale di una dose singola o di dosi multiple di

diclofenac sodico e di misoprostolo somministrati sotto forma di Misofenac 75 sono simili ai profili ottenuti quando i due farmaci vengono assunti separatamente. Non ci sono interazioni farmacocinetiche tra i due componenti, tranne una lieve diminuzione della C<sub>max</sub> del diclofenac sodico quando somministrato contemporaneamente al misoprostolo.

Il diclofenac sodico viene completamente assorbito nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale a digiuno. A causa del metabolismo di primo passaggio, solo il 50% della dose assorbita è resa sistematicamente disponibile. Il picco plasmatico viene raggiunto in 2 ore (intervallo 1-4 ore), quando somministrato in dose singola a digiuno. A stomaco pieno, la T<sub>max</sub> del diclofenac aumenta a 4 ore. L'area sotto la curva (AUC) della concentrazione plasmatica è proporzionale alla dose in un intervallo compreso tra 25 mg e 150 mg. Dopo somministrazione delle compresse di Misofenac 75 assieme agli alimenti, l'assorbimento allo *steady-state* del diclofenac diminuisce, la C<sub>max</sub> e l'AUC sono ridotte di circa il 40% e il 20% rispettivamente.

L'emivita è di circa 2 ore. La clearance e il volume di distribuzione sono pari rispettivamente a circa 350 ml/min e 550 ml/kg. Più del 99% del diclofenac sodico è legato reversibilmente all'albumina plasmatica, e ciò non sembra essere dipendente dall'età. Il metabolismo del diclofenac è prevalentemente mediato dal citocromo P450 CYP2C9 nel fegato. In pazienti per i quali, sulla base di una precedente anamnesi/esperienza con altri substrati di CYP2C9, è noto o si sospetta che metabolizzino poco il CYP2C9, il diclofenac deve essere somministrato con cautela, poiché tali pazienti potrebbero presentare livelli plasmatici elevati in modo anormale a causa della ridotta clearance metabolica.

Il diclofenac sodico viene eliminato attraverso metabolismo e conseguente escrezione urinaria e biliare del metabolita coniugato al glucuronide e al solfato. Circa il 65% della dose viene escreta nelle urine ed il 35% nella bile. Meno dell'1% del farmaco somministrato viene escreto immodificato.

Il misoprostolo viene assorbito rapidamente ed abbondantemente e viene trasformato rapidamente nel suo metabolita attivo, l'acido misoprostolico, che viene eliminato con un'emivita di eliminazione pari a circa 30 minuti. In studi a dose ripetuta non si è verificato accumulo di acido misoprostolico e lo *steady-state* plasmatico è stato raggiunto in 2 giorni. Meno del 90% di acido misoprostolico è legato alle proteine plasmatiche. Circa il 73% della dose somministrata è escreta con le urine principalmente come metaboliti biologicamente inattivi. Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, t<sub>1/2</sub> (emivita di eliminazione), C<sub>max</sub> e AUC sono risultati aumentati rispetto ai controlli, ma non vi è stata una chiara correlazione tra il grado di insufficienza renale e AUC. Nei pazienti con insufficienza renale totale, l'AUC è stata approssimativamente raddoppiata in quattro di sei pazienti.

Sono stati eseguiti studi a dose singola e dose ripetuta comparando la farmacocinetica di Misofenac 75 a quelle di diclofenac 75 mg e misoprostolo 200 µg somministrati separatamente. La bioequivalenza tra i due metodi di somministrazione del diclofenac è stata dimostrata per l'AUC e la percentuale di assorbimento (C<sub>max</sub>/AUC). La bioequivalenza allo *steady state* in condizioni di digiuno è stata dimostrabile in termini di AUC. Il cibo ha ridotto la velocità e la percentuale di assorbimento di diclofenac sia per Misofenac 75 che per l'associazione di diclofenac. Non è stata stabilita una bioequivalenza statistica nonostante il valore praticamente identico delle AUC nei soggetti a stomaco pieno allo *steady state*. Ciò tuttavia è dovuto agli ampi coefficienti di variazione presenti in questi studi dovuti all'estesa variabilità tra individui nel tempo di assorbimento e al notevole metabolismo di primo passaggio del diclofenac.

La bioequivalenza in termini di AUC (0-24 ore) è stata dimostrata comparando la farmacocinetica allo *steady state* di Misofenac 75, 2 cpr/die, con quella dell'associazione diclofenac 50 mg/misoprostolo 200 mcg, 3 cpr/die, regimi che forniscono entrambi una dose giornaliera totale di diclofenac pari a 150 mg. Per quanto concerne la somministrazione di misoprostolo, la bioequivalenza è stata dimostrata dopo dose singola di Misofenac 75 o di misoprostolo somministrato da solo. Allo *steady state* il cibo riduce la C<sub>max</sub> di misoprostolo dopo somministrazione di Misofenac 75 e ritarda leggermente l'assorbimento, ma l'AUC è equivalente.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di cosomministrazione effettuati sugli animali, l'aggiunta di misoprostolo non ha incrementato gli effetti tossici del diclofenac. L'associazione ha inoltre mostrato di non essere teratogena o mutagena. I



singoli componenti non evidenziano un potenziale carcinogenico.

Il misoprostolo somministrato negli animali a dosi molte volte superiori rispetto a quella terapeutica raccomandata ha causato iperplasia della mucosa gastrica. Questa risposta, caratteristica delle prostaglandine di tipo E, è reversibile in seguito a sospensione del trattamento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Le compresse di Misofenac 75 contengono:

#### Nucleo:

Lattosio monoidrato,  
Cellulosa microcristallina,  
Amido di mais,  
Povidone K-30,  
Magnesio stearato.

#### Strato esterno:

Acido metacrilico copolimero tipo C,  
Sodio idrossido,  
Talco,  
Trietilcitrato,  
Ipromellosa,  
Crospovidone,  
Olio di ricino idrogenato,  
Silice colloidale anidra,  
Cellulosa microcristallina.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio formati a freddo in confezioni da 10, 20, 30, 60, 90, 100 e 140 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **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**

75 mg + 200 mcg compresse a rilascio modificato – 10 compresse A.I.C. 029316054  
75 mg + 200 mcg compresse a rilascio modificato – 30 compresse A.I.C. 029316041

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 maggio 1997

Data del rinnovo più recente: 23 gennaio 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Agenzia Italiana del Farmaco