

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

MISTRAL 100 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare
MISTRAL 200 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare
MISTRAL 300 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Dermatano

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene:

MISTRAL 100 mg/2 ml

Principio attivo:

Dermatan solfato sale sodico mg 100

MISTRAL 200 mg/2 ml

Principio attivo:

Dermatan solfato sale sodico mg 200

MISTRAL 300 mg/3 ml

Principio attivo:

Dermatan solfato sale sodico mg 300

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della trombosi venosa profonda.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia varia in funzione del grado di rischio tromboembolico.

- **In medicina** (pazienti allettati; pazienti con tromboflebite acuta delle vene superficiali o varicoflebite): 100 o 200 mg/die per via intramuscolare in un'unica somministrazione quotidiana, fino a completa mobilizzazione del paziente o a risoluzione dei sintomi flebitici.
- **In chirurgia addominale, toracica, ginecologica ed urologica:** secondo il grado di rischio individuale, da 100 a 300 mg/die per via intramuscolare in un'unica

somministrazione quotidiana. Il trattamento va iniziato due giorni prima dell'intervento e va protratto fino a completa mobilizzazione del paziente. Nei pazienti operati **per neoplasia**, il trattamento va pure iniziato due giorni prima dell'intervento; la dose intramuscolare è di 600 mg il primo giorno di trattamento (300 mg ogni 12 ore) e successivamente di 300 mg/die in un'unica iniezione quotidiana fino a completa mobilizzazione. Il trattamento deve comunque coprire almeno la prima settimana postoperatoria.

- **Nella chirurgia ortopedica maggiore** (p. es. chirurgia dell'anca): secondo il grado di rischio individuale, 300 mg/die in un'unica somministrazione quotidiana o 600 mg/die (300 mg ogni 12 ore) per via intramuscolare. Negli interventi elettivi, il trattamento va iniziato due giorni prima dell'intervento e proseguito fino a completa mobilizzazione. Nella chirurgia traumatica (frattura d'anca), il trattamento va iniziato al più presto possibile dopo la diagnosi di frattura e va proseguito nell'attesa dell'intervento e dopo di esso sino alla completa mobilizzazione del paziente. Il trattamento deve comunque coprire almeno la prima settimana postoperatoria.

4.3 Controindicazioni

Alterazioni congenite o acquisite della coagulazione che esponano a rischio emorragico. Gravi emorragie in atto o recenti. Ipertensione arteriosa non controllata. Generalmente controindicato nell'insufficienza renale (v. 4.4). Ipsensibilità individuale accertata verso il dermatan solfato. Generalmente controindicato durante la gravidanza e allattamento (v. 4.6) e nell'età pediatrica (v. 4.4).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

A differenza di quanto accade con l'eparina, non sono necessari controlli di laboratorio della funzione coagulativa in corso di trattamento con dermatan solfato. E' opportuno, specie in caso di trattamento prolungato, sorvegliare periodicamente il conteggio delle piastrine.

Non vi è esperienza clinica di prevenzione della Trombosi Venosa Profonda in pazienti con insufficienza renale (creatininemia > 2 mg/dl) (v. 5.2).

Non vi sono informazioni circa l'uso di dermatan solfato nell'età pediatrica.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione contemporanea di farmaci inibenti l'aggregazione piastrinica (compresi l'acido acetilsalicilico e gli antiflogistici non steroidei) comporta un potenziale aumento del rischio emorragico. L'uso di tali farmaci va quindi limitato ai casi di effettiva necessità e deve avvenire sotto stretto controllo medico.

4.6 Gravidanza e allattamento

Il dermatan solfato non ha effetti teratogeni o embriotossici nell'animale da esperimento. L'uso di MISTRAL in gravidanza è comunque sconsigliato data l'assenza di informazioni cliniche a tale riguardo. Non vi sono informazioni circa il passaggio del dermatan solfato nel latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non sono noti. Nessun effetto è da attendersi in base alle caratteristiche farmacologiche del prodotto.

4.8 Effetti indesiderati

MISTRAL non causa un aumento statisticamente significativo del rischio emorragico rispetto a quello di pazienti non trattati. Ciò non esclude che complicanze emorragiche perioperatorie possano occasionalmente verificarsi. Ecchimosi o piccoli ematomi in sede di iniezione intramuscolare sono estremamente rari.

Può raramente comparire rash cutaneo, regredibile all'interruzione del trattamento.

E' stata eccezionalmente osservata una diminuzione del numero delle piastrine, non accompagnata da manifestazioni trombotiche o emorragiche.

Sono stati osservati rari casi di elevazione delle transaminasi, analogamente a quanto riportato con eparina non frazionata o a basso peso molecolare.

4.9 Sovradosaggio

Il limitato volume iniettabile per via intramuscolare rende improbabile l'eventualità di un sovradosaggio di dermatan solfato. Se ciò dovesse verificarsi il trattamento va interrotto. Non vi è esperienza clinica di neutralizzazione del dermatan solfato mediante protamina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il dermatan solfato è un glicosaminoglicano di origine naturale. Esso potenzia l'azione di un inibitore fisiologico selettivo della trombina, il cofattore eparinico II, mentre è privo di effetto sull'antitrombina III, principale cofattore dell'eparina. Pertanto il dermatan solfato, a differenza dell'eparina, agisce sul sistema della coagulazione come un inibitore selettivo della trombina. I fattori responsabili della parziale neutralizzazione *in vivo* dell'eparina (legame alle proteine plasmatiche ed al fattore piastrinico 4, presenza di fibrina già formata) non interferiscono apprezzabilmente con l'attività antitrombinica del dermatan solfato.

Il dermatan solfato ha scarsa influenza sui tests della coagulazione impiegati per il monitoraggio dei trattamenti eparinici: il dermatan solfato non ha effetto anti-Fattore Xa e prolunga il tempo di tromboplastina parziale attivata solo ad elevate concentrazioni plasmatiche.

In appropriati modelli animali, il dermatan solfato previene efficacemente sia la formazione della trombosi venosa sia l'estensione di una trombosi esistente.

Il margine fra dosi antitrombotiche e dosi emorragizzanti è, nei modelli sperimentali, superiore a quello osservabile con l'eparina.

Il dermatan solfato non interferisce apprezzabilmente con l'emostasi primaria né con la funzionalità piastrinica. Esso è inoltre privo di effetti farmacologici significativi non correlati a quelli antitrombotici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica nell'uomo hanno evidenziato le caratteristiche seguenti:

- volume di distribuzione simile al volume plasmatico;
- rapida eliminazione dopo somministrazione endovenosa (emivita di 60 minuti); a causa delle caratteristiche di assorbimento del farmaco, l'emivita di eliminazione apparente dopo somministrazione intramuscolare è prolungata (10 ore dopo dose singola) e superiore a quella dell'eparina iniettata sottocute;
- cinetica lineare nell'intervallo di dosi utilizzate in terapia;
- escrezione per via renale, in forma prevalentemente immodificata;
- significativo rallentamento dell'escrezione nell'insufficienza renale grave: l'emivita di eliminazione è di 3 ore dopo somministrazione endovenosa in pazienti in trattamento emodialitico;
- nessuna variazione farmacocinetica significativa legata all'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ per via endovenosa è superiore a 1800 mg/kg nel ratto e a 500 mg/kg nel cane. La somministrazione di dosi endovenose ripetute fino a 62.5 mg/kg/die per 13 settimane non ha causato nessun quadro specifico di tossicità d'organo nel ratto e nel cane; in quest'ultima specie sono state osservate modificazioni cardiovascolari di natura ipotensiva nei 30-60 minuti successivi all'iniezione, che scompaiono dopo i primi giorni di trattamento. Dosi intramuscolari ripetute fino a 50 mg/kg/die per 26 settimane non hanno causato nessun quadro specifico di tossicità d'organo nel ratto e nella scimmia; è stato peraltro osservato un aggravamento dose-dipendente, rispetto agli animali di controllo, delle reazioni emorragiche locali in sede di iniezione. In appropriati modelli sperimentali, il dermatan solfato non risulta mutageno né immunogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Sodio cloruro; acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non miscelare il dermatan solfato con altri farmaci nella stessa siringa.

6.3 Validità

Durata di stabilità a confezionamento integro: 36 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Si applicano le normali condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale a prerottura in vetro neutro (borosilicato) giallo.

Astuccio di 10 fiale da 100 mg/2 ml.
Astuccio di 6 fiale da 200 mg/2 ml.
Astuccio di 4 fiale da 300 mg/3 ml.
Astuccio di 10 fiale da 200 mg/2 ml.
Astuccio di 10 fiale da 300 mg/3 ml.

6.6 Istruzioni per l'uso

Non sono previste.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MEDIOLANUM farmaceutici S.p.A.- Via San Giuseppe Cottolengo, 15 - Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MISTRAL 100 mg/2 ml, astuccio di 10 fiale: A.I.C. n. 029006018
MISTRAL 200 mg/2 ml, astuccio di 6 fiale: A.I.C. n. 029006020
MISTRAL 300 mg/3 ml, astuccio di 4 fiale: A.I.C. n. 029006032
MISTRAL 200 mg/2 ml, astuccio di 10 fiale: A.I.C. n. 029006071
MISTRAL 300 mg/3 ml, astuccio di 10 fiale: A.I.C. n. 029006083

9. DATA DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

4 agosto 2000.