

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CYTOTEC 200 mcg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CYTOTEC 200 mcg compresse

Ogni compressa contiene:

MISOPROSTOLO 200 mcg

Eccipiente(i) con effetti noti: olio di ricino idrogenato

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 CYTOTEC.

Si consiglia di assumere CYTOTEC 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:

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre prostaglandine, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Donne in età fertile che non usano un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 4.8)

Donne in gravidanza accertata o presunta, o che stanno programmando una gravidanza poiché 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.

Eccipienti:

Questo medicinale contiene olio di ricino idrogenato. Può causare disturbi gastrici e diarrea.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

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'osteoartrite 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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate del rischio di teratogenicità prima del trattamento con Cytotec. 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 e 4.4).

Gravidanza

Misoprostolo è controindicato nelle donne in gravidanza perché induce contrazioni uterine e può causare 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 movimenti oculari, con o senza difetti degli arti); sindrome della banda amniotica (deformità/amputazioni degli arti, in particolare piede valgo, acheiria, oligodattilia e palatoschisi tra gli altri) e anomalie del sistema nervoso centrale (anomalie cerebrali e craniche come anencefalia, idrocefalia, ipoplasia cerebellare, difetti del tubo neurale). Inoltre sono state riportate altre anomalie, inclusa artrogriposi.

Di conseguenza:

- Le donne devono essere informate del rischio di teratogenicità.
- Se la paziente dovesse scegliere di continuare la gravidanza dopo l'esposizione al misoprostolo in utero, deve essere eseguito un attento monitoraggio ecografico della gravidanza, con particolare attenzione agli arti e alla testa.

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 (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione organo-sistemica	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
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 gravidanza, puerperio e perinatali				rottura uterina**		Embolia amniotica, anomalie delle contrazioni uterine, morte fetale, aborto incompleto, nascita prematura, placenta mantenuta, perforazione uterina
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Emorragia vaginale (inclusi sanguinamento in post-	Menorragia, dismenorrea		Emorragia uterina

			menopausa), sanguinamento intermestruale, disturbi mestruali, crampi uterini		
Patologie congenite, familiari e genetiche		Difetti alla nascita (malformazioni fetali)			
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.

**La rottura uterina è stata riportata con frequenza non comune dopo l'assunzione di prostaglandina durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza. Le rotture uterine si sono verificate in particolare nelle donne multipare o nelle donne con un taglio cesareo.

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.

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: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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

CYTOTEC 200 mcg compresse: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CYTOTEC 200 mcg compresse: 50 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.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Srl, Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CYTOTEC 200 mcg compresse - 50 compresse - A.I.C. 026488015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

CYTOTEC 200 mcg compresse - 50 compresse: 26 settembre 1988

Data del rinnovo più recente:

CYTOTEC 200 mcg compresse - 50 compresse: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco