

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Misoone 400 microgrammi, compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 400 microgrammi di misoprostolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese piatte, tonde, di colore bianco, con diametro di 11 mm e spessore di 4,4 mm e con la dicitura "M400" incisa su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Per l'interruzione della gravidanza, il mifepristone ad azione anti-progestinica e l'analogo delle prostaglandine misoprostolo possono essere prescritti e somministrati esclusivamente nel rispetto delle leggi e dei regolamenti nazionali vigenti in ciascun paese.

4.1. Indicazioni terapeutiche

Il prodotto è indicato per l'interruzione medica della gravidanza a sviluppo intra-uterino, in seguito all'uso del mifepristone, da attuarsi fino al 49° giorno di amenorrea (vedere paragrafo 4.2).

L'uso del misoprostolo è indicato negli adulti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il misoprostolo deve essere assunto sotto forma di una singola dose orale da 400 microgrammi, da 36 a 48 ore dopo l'assunzione di una singola dose orale di 600 mg di mifepristone. Informazioni riguardanti la posologia del mifepristone sono disponibili nelle relative informazioni sul prodotto.

L'insorgenza del vomito entro 30 minuti dall'assunzione può condurre ad una riduzione dell'efficacia del misoprostolo: in tal caso si raccomanda l'assunzione per via orale di una nuova compressa di misoprostolo da 400 microgrammi.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili solo dati limitati sull'uso del misoprostolo negli adolescenti.

Modo di somministrazione

Le compresse di misoprostolo devono essere assunte **esclusivamente per via orale** e non devono essere somministrate tramite alcuna altra via di somministrazione.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al misoprostolo o ad altre prostaglandine o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Gravidanza non confermata tramite ecografia o test biologici
- Gravidanza ectopica sospetta
- Controindicazioni all'uso del mifepristone
- Epoca della gravidanza superiore ai 49 giorni di amenorrea

Poiché il misoprostolo viene impiegato in combinazione con il mifepristone, è necessario fare riferimento anche alle controindicazioni relative a quest'ultimo agente.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In assenza di studi specifici, l'uso dell'associazione di mifepristone e misoprostolo somministrati sequenzialmente non è raccomandato nei pazienti che presentano le seguenti condizioni:

- ***Malnutrizione***
- ***Insufficienza epatica***
- ***Insufficienza renale***

Avvertenze

A causa delle sue proprietà abortive, il misoprostolo non deve essere utilizzato nelle donne gravide che desiderano portare a termine la gravidanza.

L'epoca della gravidanza deve essere determinata in base all'anamnesi e all'esame clinico della paziente. Si raccomanda sempre l'esecuzione di un'ecografia uterina.

Il misoprostolo DEVE ESSERE IMPIEGATO esclusivamente per via orale:

- ***a una dose non superiore a 400 microgrammi***
- ***in seguito alla somministrazione iniziale di 600 mg di mifepristone***
- ***entro 36-48 ore dopo l'assunzione del mifepristone***

L'uso di regimi non approvati è associato a un aumento di TUTTI i rischi correlati al metodo

Questo metodo di interruzione della gravidanza richiede un coinvolgimento attivo della donna, che deve essere informata in merito ai requisiti ad esso associati:

- la necessità di combinare il trattamento con il mifepristone, da somministrare da 36 a 48 ore prima della somministrazione di questo prodotto;
- la necessità di una visita di follow-up entro 14-21 giorni dall'assunzione del mifepristone allo scopo di verificare l'avvenuta espulsione completa dell'embrione;
- il possibile insuccesso del metodo, che può portare a un'interruzione della gravidanza eseguita tramite una seconda procedura.

A causa dei possibili effetti acuti del misoprostolo, è necessario che la donna venga completamente informata riguardo i probabili segni e sintomi che potrebbero manifestarsi. È inoltre necessario che la paziente abbia accesso diretto al centro di trattamento tramite telefono o accesso locale.

In caso di gravidanza occorrente con un dispositivo intra-uterino in sede, tale dispositivo deve essere rimosso prima della somministrazione del mifepristone/misoprostolo.

Rischi correlati al metodo:

L'efficacia del metodo di interruzione medica della gravidanza si riduce:

- quando non viene rigorosamente applicato il regime indicato raccomandato;
- con l'aumentare del numero di gravidanze.

Insuccessi

Il rischio non trascurabile di continuazione della gravidanza si verifica nell'1% dei casi in cui l'interruzione medica viene effettuata con la somministrazione per via orale del prodotto entro il 49° giorno di amenorrea. Questo rischio rende obbligatoria la visita di follow-up allo scopo di verificare l'avvenuta espulsione completa dell'embrione.

Nei rari casi di espulsione non completa, può essere necessaria una revisione chirurgica.

Emorragia

La paziente deve essere informata dell'occorrenza di emorragia vaginale di lunga durata (in media, circa 12 giorni o più dopo l'assunzione del mifepristone), che può essere intensa. L'emorragia si verifica in quasi tutti i casi e non è in alcun modo indicativa di espulsione completa.

L'emorragia può verificarsi subito dopo l'assunzione del misoprostolo e talvolta più tardivamente:

- nel 60% dei casi, l'espulsione si verifica entro 4 ore dall'assunzione del misoprostolo;
- nel 40% dei casi, l'espulsione si verifica tra le 24 e le 72 ore dall'assunzione del misoprostolo.

Raramente l'espulsione si verifica prima della somministrazione del misoprostolo (in circa il 3% dei casi). Ciò non preclude la visita di controllo diretta a verificare l'avvenuta espulsione completa dell'embrione e lo stato di vacuità dell'utero.

La paziente deve essere informata di non effettuare viaggi in luoghi distanti dal centro di prescrizione fino all'avvenuta conferma dell'espulsione completa dell'embrione. Deve inoltre ricevere informazioni precise riguardo la persona da contattare e il luogo dove recarsi nel caso dovessero insorgere dei problemi, in particolare in caso di eccessivo sanguinamento vaginale. Con questo termine si intende un'emorragia di durata superiore a 12 giorni e/o di entità superiore rispetto alla normale emorragia mestruale.

È necessario condurre una visita di follow-up entro un periodo di 14-21 giorni in seguito all'assunzione del mifepristone allo scopo di verificare con mezzi appropriati (esame clinico associato a determinazione dei livelli di beta-hCG o ecografia) che l'espulsione sia completa e che l'emorragia vaginale si sia arrestata. In caso di emorragia persistente (anche lieve) oltre la visita di controllo, la sua scomparsa deve essere valutata entro pochi giorni.

La persistenza dell'emorragia vaginale anche in seguito a questa valutazione potrebbe implicare un aborto incompleto o la presenza di una gravidanza ectopica. In tal caso è necessario prendere in considerazione un trattamento appropriato.

Poiché l'occorrenza di emorragie intense che richiedono curettage emostatico si verifica nello 0-1,4% dei casi in cui viene applicata la procedura medica di interruzione della gravidanza, è necessario prestare particolare attenzione nel caso di pazienti con disturbi dell'emostasi caratterizzati da ipocoagulabilità o con anemia. La decisione di impiegare la procedura medica o quella chirurgica deve essere presa con il consulto di specialisti, in base al tipo di disturbo emostatico o al grado di anemia.

Se in seguito alla visita di follow-up viene diagnosticata una gravidanza in corso, alla donna deve essere proposta l'interruzione della gravidanza ottenuta attraverso una seconda procedura.

Infezioni

In seguito a somministrazione non autorizzata per via orale o vaginale di compresse di misoprostolo, sono stati riportati casi gravi (inclusi casi fatali) di shock tossico o di shock settico, conseguenti a infezioni sostenute da patogeni atipici (*Clostridium sordellii* e *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* di gruppo A).

I medici devono essere consapevoli di questa complicazione potenzialmente fatale.

Teratogenicità

Le pazienti che decidono di continuare la gravidanza in seguito al trattamento devono essere informate in merito al rischio di teratogenicità. Questo rischio è intrinseco ai regimi raccomandati per il mifepristone e il misoprostolo e viene aumentato in caso di utilizzo di un regime diverso da quello indicato al paragrafo 4.2: "Posologia e modo di somministrazione". L'esposizione del feto al misoprostolo o al mifepristone aumenta il rischio associato allo sviluppo della sindrome di Moebius e/o della sindrome da banda amniotica. In tal caso, è necessario prendere in considerazione una seconda procedura di interruzione della gravidanza. In caso di continuazione della gravidanza, è necessario eseguire un attento monitoraggio ecografico presso centri specializzati.

Precauzioni per l'uso

Rischio cardiovascolare

Sono stati riportati rari ma gravi eventi cardiovascolari (infarto miocardico e/o spasmo delle arterie coronarie e grave ipotensione) in seguito a somministrazione intravaginale e intramuscolare di dosi elevate di analoghi delle prostaglandine, incluso il misoprostolo. Per questo motivo, le donne che presentano fattori di rischio per le patologie cardiovascolari (ad es. età superiore a 35 anni associata a condizione di fumatrice cronica, presenza di iperlipidemia e diabete) o affette da definite patologie cardiovascolari devono essere trattate con particolare attenzione.

Alloimmunizzazione Rh

L'interruzione medica della gravidanza richiede la determinazione del fattore Rh, e pertanto la prevenzione dell'alloimmunizzazione Rh, nonché l'adozione di altre misure generali impiegate solitamente durante una qualsiasi interruzione di gravidanza.

Inizio del trattamento contraccettivo in seguito a interruzione medica della gravidanza

Nel corso degli studi clinici, è stato osservato il verificarsi di nuove gravidanze nel periodo compreso tra l'espulsione dell'embrione e il ripristino del ciclo mestruale. Pertanto, quando un'interruzione di gravidanza eseguita tramite procedura medica viene clinicamente confermata, si raccomanda di iniziare immediatamente un trattamento contraccettivo.

Altro

È necessario attenersi anche alle precauzioni indicate per il mifepristone.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il misoprostolo viene metabolizzato principalmente attraverso i sistemi di ossidazione degli acidi grassi e non ha dimostrato alcun effetto avverso sul sistema enzimatico microsomiale epatico delle ossidasi a funzione mista (P450).

Teoricamente, una riduzione dell'efficacia del misoprostolo può verificarsi a causa delle proprietà anti-prostaglandiniche dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), tra cui l'aspirina (acido acetilsalilico). Limitate evidenze suggeriscono che la somministrazione concomitante di FANS

eseguita lo stesso giorno della somministrazione del misoprostolo non influenza negativamente gli effetti del mifepristone o del misoprostolo sulla maturazione della cervice o sulla contrattilità uterina, né riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica della gravidanza.

Gli antiacidi possono ridurre la biodisponibilità del misoprostolo.

Gli antiacidi contenenti magnesio possono aggravare la diarrea causata dal misoprostolo.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso in gravidanza è stato associato con l'occorrenza di malformazioni o difetti congeniti in caso di gravidanze in corso esposte al mifepristone e al misoprostolo o al solo misoprostolo. L'esposizione prenatale al misoprostolo è stata associata con lo sviluppo della sindrome di Moebius (paralisi facciale congenita, con o senza difetti degli arti) e della sindrome da banda amniotica (deformità/amputazioni degli arti, in particolare piede equino, achiria, oligodattilia e palatoschisi, tra le altre malformazioni). Le donne che intendono procedere con l'interruzione medica della gravidanza devono essere accuratamente informate circa i potenziali rischi per il feto in caso di insuccesso dell'aborto e qualora una seconda procedura di interruzione della gravidanza non sia desiderata.

Di conseguenza:

- Le donne devono essere informate che, a causa del rischio di insuccesso della procedura medica di interruzione della gravidanza e del conseguente rischio per il feto, la visita di follow-up è obbligatoria (vedere paragrafo 4.4: "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").
- Se al momento della visita di follow-up viene rilevato l'insuccesso del metodo (gravidanza vitale in corso), l'interruzione della gravidanza deve essere completata, previo consenso della paziente, attraverso una seconda procedura apposita.
- Nel caso in cui la paziente desideri continuare la gravidanza, deve essere condotto un attento monitoraggio ecografico del suo andamento, con particolare attenzione agli arti del feto, presso un centro specializzato.

Allattamento

Il mifepristone è un composto lipofilo che può essere teoricamente escreto nel latte materno. Tuttavia, non sono disponibili dati al riguardo. Anche il misoprostolo può essere escreto nel latte materno. Di conseguenza le donne dovrebbero evitare di allattare al seno durante l'assunzione del mifepristone e del misoprostolo.

Fertilità

Il misoprostolo non ha alcun effetto sulla fertilità. In seguito al completamento dell'interruzione della gravidanza, è possibile che la donna rimanga nuovamente incinta. È pertanto importante informare la paziente di iniziare immediatamente un trattamento contraccettivo in seguito alla conferma dell'interruzione della gravidanza.

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

Non sono presenti dati che dimostrino un effetto sulle capacità di guida. La comparsa di capogiri può verificarsi come effetto indesiderato. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, è necessario tenere conto di questo possibile effetto indesiderato.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati del misoprostolo rappresentano solitamente un'estensione della sua azione farmacologica e della biodisponibilità del farmaco. Le reazioni avverse più comuni comprendono disturbi gastrointestinali, quali nausea, vomito, diarrea e dolore addominale.

In base alla frequenza di occorrenza, gli effetti indesiderati vengono classificati come segue:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto rari ($< 1/10.000$)

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

Infezioni e infestazioni

Comuni:

- Infezione in seguito ad aborto. Infezioni sospette o confermate (endometrite, malattia infiammatoria pelvica) sono state riportate in meno del 5% delle donne.

Molto rari:

- Casi molto rari di shock tossico o shock settico gravi o fatali (causati da infezioni sostenute da *Clostridium sordellii* o *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* di gruppo A), con o senza febbre o altri sintomi evidenti di infezione, sono stati riportati con l'uso della somministrazione non autorizzata per via vaginale o buccale di compresse di misoprostolo. I medici devono essere consapevoli di questa complicazione potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4: "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Patologie del sistema immunitario

Frequenza non nota:

- Anafilassi, ipersensibilità.

Patologie del sistema nervoso

Rari:

- Cefalea.

Patologie vascolari

Rari ma gravi eventi cardiovascolari (infarto miocardico e/o spasmo delle arterie coronarie e grave ipotensione) sono stati riportati principalmente con l'uso della somministrazione vaginale non autorizzata di compresse di misoprostolo.

Patologie gastrointestinali

Molto comuni:

- Nausea, vomito, diarrea (questi effetti gastro-intestinali sono stati frequentemente riportati con l'uso di prostaglandine).

Comuni:

- Crampi, di intensità lieve o moderata.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni:

- Ipersensibilità: eruzioni cutanee non comuni (0,2%)

Rari:

- Sono stati anche riportati singoli casi di orticaria, eritrodermia, eritema nodoso e necrolisi tossica epidermica.

Molto rari:

- Angioedema

Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo

Frequenza non nota:

- Lombalgia

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comuni:

- Occorrenza molto comune di contrazioni o crampi uterini (dal 10% al 45% dei casi) nelle ore successive all'assunzione del misoprostolo.

Comuni:

- Emorragie intense si verificano in circa il 5% dei casi e possono richiedere il curettage emostatico in una percentuale massima dell'1,4% dei casi.

Patologie congenite, familiari e genetiche

Rari:

- Morte fetale, difetti congeniti.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rari:

- Malessere, sintomi vagali (vampate di calore, vertigini, brividi), febbre

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, è necessaria l'adozione di un trattamento sintomatico e di un'appropriata assistenza medica. In seguito ad assunzione massiva di una dose di 12 mg di misoprostolo, è stata riportata l'occorrenza di emorragie gastrointestinali, insufficienza renale, rabdomiolisi acuta, emorragie uterine e morte.

Sintomi correlati a un sovradosaggio di misoprostolo: sedazione, tremori, convulsioni, dispnea, dolore addominale, diarrea, febbre, emorragie, spasmo delle arterie coronarie, ipotensione e bradicardia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci ginecologici, oitocici - prostaglandine

Codice ATC: G02AD06

Il misoprostolo (un analogo di sintesi della prostaglandina E₁) viene usato in combinazione con il mifepristone per l'interruzione di gravidanze di epoca ≤ 49 giorni di amenorrea.

In caso di interruzione precoce della gravidanza, l'associazione mifepristone-misoprostolo conduce a un aumento del tasso di successo pari a circa il 95% dei casi e accelera l'espulsione del prodotto del concepimento. Il tasso di successo è approssimativamente del 95% in seguito alla somministrazione per via orale di una combinazione di 600 mg di mifepristone e 400 microgrammi di misoprostolo entro il 49° giorno di amenorrea.

Alla dose raccomandata, il misoprostolo induce la contrazione delle fibre muscolari lisce del miometrio e il rilascio della cervice uterina. Le proprietà uterotoniche del misoprostolo dovrebbero agevolare la dilatazione della cervice uterina e l'espulsione dei residui intrauterini.

Alla dose raccomandata, il misoprostolo non dovrebbe provocare effetti indesiderati a livello cardiaco, epatico o renale.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il misoprostolo viene assorbito rapidamente in seguito a somministrazione per via orale, con raggiungimento dei livelli plasmatici picco del metabolita attivo (misoprostolo acido) dopo circa 30 minuti. L'emivita di eliminazione plasmatica del misoprostolo acido è di 20-40 minuti.

Distribuzione

Il misoprostolo acido si lega alle proteine plasmatiche in misura inferiore al 90%. Il misoprostolo viene metabolizzato dai sistemi di ossidazione degli acidi grassi, presenti in diversi organi del corpo umano.

Eliminazione

In seguito a somministrazione per via orale di ³H-misoprostolo, circa il 73% della radioattività viene escreta nell'urina e circa il 15% nelle feci. Approssimativamente il 56% della radioattività totale viene eliminata entro 8 ore tramite la via urinaria.

La somministrazione di misoprostolo con gli alimenti non altera la biodisponibilità del misoprostolo acido, ma ne riduce la concentrazione plasmatica massima a causa di una più lenta velocità di assorbimento.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

In seguito a somministrazione ad alte dosi ripetute nel ratto e nel coniglio, il misoprostolo ha dimostrato effetti fetoto- ed embriotossici. Non è stato osservato alcun potenziale teratogeno.

In studi a dose singola e a dosi ripetute condotti su cani, ratti e topi utilizzando multipli della dose raccomandata per l'uomo, i riscontri tossicologici si sono dimostrati compatibili con gli effetti farmacologici noti delle prostaglandine di tipo E, con sintomi principali rappresentati da diarrea, vomito, midriasi, tremori e iperpiressia.

La somministrazione di misoprostolo nei ratti per via intrauterina, ma non per via intragastrica, ha determinato un aumento significativo della mortalità causata da infezione uterina da *Clostridium sordellii* e una riduzione della clearance batterica in vivo.

È stato dimostrato che il misoprostolo altera l'omeostasi del calcio nelle cellule neuro-2a e contribuisce a un'anomala funzione cellulare in vitro. Gli squilibri nell'omeostasi del calcio hanno il potenziale effetto di compromettere le prime fasi di sviluppo dei neuroni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina,
Ipromellosa,
Sodio amido glicolato (tipo A),
Olio di ricino idrogenato.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Blister in PVC -PCTFE-Alluminio: 1 anno.
Blister in OPA-alluminio-PVC/- alluminio: 18 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a una temperatura inferiore a 25 °C.
Le compresse conservate all'esterno del blister o non utilizzate immediatamente devono essere smaltite.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

1, 4, 16 o 40 compresse per scatola di cartone.
Le compresse sono confezionate all'interno di blister divisibili per dose unitaria, realizzati in PVC-PCTFE/alluminio o in OPA-alluminio-PVC/alluminio.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EXELGYN
216, Boulevard Saint-Germain
75007 Parigi
Francia

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

041926015 "400 microgrammi compresse" 1 compressa in blister PVC/PCTFE/AL041926027 "400 microgrammi compresse" 16 compressa in blister PVC/PCTFE/AL monodose

041926039 "400 microgrammi compresse" 40 compressa in blister PVC/PCTFE/AL monodose

041926041 "400 microgrammi compresse" 1 compressa in blister OPA-AL-PVC/AL

041926054 "400 microgrammi compresse" 16 compressa in blister OPA-AL-PVC/AL monodose

041926066 "400 microgrammi compresse" 40 compressa in blister OPA-AL-PVC/AL monodose

041926078 "400 microgrammi compresse" 4 compressa in blister PVC/PCTFE/AL monodose

041926080 "400 microgrammi compresse" 4 compressa in blister OPA-AL-PVC/AL monodose

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO