

**MisoOne®**

## Composizione

Misoprostolum.

Cellulosa microcristallina, ipromellosa, carbossimetilamido sodico (tipo A), olio di ricino idrogenato.

1 compressa MisoOne contiene 0.414 mg sodio.

## Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

1 compressa contiene 400 mcg misoprostolo.

## Indicazioni/possibilità d'impiego

Interruzione medica di una gravidanza intrauterina iniziale fino al 49° giorno di amenorrea in pazienti adulte, dopo somministrazione di mifepristone.

Per l'interruzione della gravidanza, mifepristone e misoprostolo possono essere prescritti e somministrati esclusivamente in conformità con le disposizioni di legge, in particolare gli articoli 119 e 120 del Codice penale.

Osservare inoltre le raccomandazioni in vigore della lettera degli esperti «Protocollo informativo sull'interruzione farmacologica della gravidanza nel primo trimestre» della Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia (SGGG).

## Posologia/impiego

Le compresse di MisoOne sono **solo per assunzione orale** e non devono essere utilizzate in altro modo. Le compresse presentano una linea di frattura. La compressa può essere suddivisa per facilitarne l'assunzione, ma non per la somministrazione di una mezza dose.

Una singola dose da 400 mcg di misoprostolo viene assunta 36–48 ore dopo somministrazione di una singola dose da 600 mcg di mifepristone. Per informazioni sulla posologia del mifepristone, consultare la relativa Informazione professionale.

Prima della somministrazione di mifepristone deve essere eseguita un'ecografia dell'utero. Mifepristone e misoprostolo non devono essere somministrati se vi è incertezza circa l'esistenza o la durata della gravidanza.

Un vomito che si presenta entro 30 minuti dall'assunzione può ridurre l'efficacia del misoprostolo. In questo caso, si raccomanda di assumere una nuova compressa di MisoOne.

### Informazione per la paziente

La paziente deve essere informata del fatto che questo metodo di interruzione della gravidanza richiede una partecipazione attiva. In particolare, deve essere informata di quanto segue (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»):

- necessità di combinare il trattamento con mifepristone, da assumere 36–48 ore prima del misoprostolo;
- necessità di una visita di controllo 14–21 giorni dall'assunzione di mifepristone per verificare che l'espulsione sia stata completata;
- possibilità di fallimento del metodo, che può rendere necessaria l'adozione di un altro metodo di interruzione della gravidanza.

### Istruzioni posologiche speciali

#### Bambini e adolescenti

I dati sull'uso del misoprostolo nelle adolescenti sono limitati. L'utilizzo in questa fascia di età è pertanto sconsigliato. Non vi sono indicazioni per le ragazze prima del menarca.

#### Pazienti anziani

Non vi sono indicazioni per MisoOne dopo la menopausa.

#### Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Non sono disponibili dati per quanto riguarda l'uso del misoprostolo nelle pazienti con funzionalità epatica ridotta. L'uso è pertanto sconsigliato.

#### Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Misoprostolo non è stato esaminato in pazienti con insufficienza renale. L'uso è pertanto sconsigliato, soprattutto in caso di grave insufficienza renale.

## Controindicazioni

- gravidanza non confermata da esame ecografico;
- sospetta gravidanza extrauterina;
- durata della gravidanza > 49 giorni;
- presenza di controindicazioni al mifepristone;
- ipersensibilità al principio attivo o a una qualsiasi delle sostanze ausiliarie secondo la composizione.

### **Avvertenze e misure precauzionali**

Date le sue proprietà abortive, il misoprostolo non deve in alcun caso essere utilizzato in donne in gravidanza che intendano portare avanti la gravidanza. L'età gestazionale deve essere determinata mediante colloquio e un esame clinico della paziente. Un'ecografia dell'utero deve essere effettuata in ogni caso.

Prima di un'interruzione farmacologica di gravidanza con misoprostolo e mifepristone è necessario determinare il gruppo sanguigno e il fattore Rh per evitare l'incompatibilità Rh.

Un'interruzione farmacologica di gravidanza può richiedere la prevenzione di un'alloimmunizzazione Rh nonché tutte le altre misure adeguate che vengono solitamente adottate nel quadro di un aborto.

### **MisoOne deve essere somministrato ESCLUSIVAMENTE per via orale, nonché**

- **a una dose massima di 400 mcg**
- **dopo precedente somministrazione di 600 mcg di mifepristone**
- **entro un intervallo di 36–48 ore dopo l'assunzione di mifepristone.**

Se si è instaurata una gravidanza nonostante l'uso di un dispositivo intrauterino, quest'ultimo deve essere rimosso prima dell'assunzione di mifepristone/misoprostolo.

A causa dei potenziali effetti indesiderati acuti del misoprostolo, le pazienti devono essere informate in modo approfondito circa i possibili sintomi e avere in ogni momento la possibilità di un contatto personale o telefonico con il centro di cura.

La paziente deve ricevere istruzioni esatte in merito a chi rivolgersi e dove recarsi qualora subentrino problemi, soprattutto sanguinamenti vaginali molto abbondanti. Ciò vale soprattutto per sanguinamenti che persistono per più di 12 giorni e/o che sono più intensi di un normale sanguinamento mestruale. L'espulsione dell'embrione avviene nel 60 % dei casi entro 4 ore dall'assunzione di misoprostolo, nei restanti casi solitamente entro 24–72 ore dopo l'assunzione.

La paziente deve essere sollecitata a non intraprendere viaggi lunghi fino a quando non sia stata confermata la completa espulsione.

### *Visita di controllo*

È assolutamente necessaria una visita di controllo in un periodo tra i 14 ed i 21 giorni dall'assunzione di mifepristone per verificare con metodi appropriati (esame clinico, misurazione del livello di beta-hCG, ecografia ecc.) che l'espulsione sia stata completa e che il sanguinamento vaginale sia terminato (a parte un leggero sanguinamento che dovrebbe scomparire nel giro di pochi giorni). La persistenza di sanguinamento vaginale in questa fase potrebbe essere indice di espulsione incompleta o di una gravidanza extrauterina fino a quel momento non rilevata; in tal caso deve essere considerata una terapia appropriata.

In circa il 3 % dei casi, l'espulsione può avvenire già prima dell'assunzione di misoprostolo. In tal caso la visita di controllo deve essere eseguita per controllare che l'espulsione sia stata completa e che la cavità uterina sia vuota.

Qualora si sospetti una gravidanza in atto, può essere necessario un ulteriore esame ecografico per valutare la vitalità del feto.

### *Sanguinamenti*

La paziente deve essere informata che dopo l'assunzione di mifepristone e misoprostolo, nella quasi totalità dei casi si verificano sanguinamenti, talvolta abbondanti.

In media, i sanguinamenti durano tra i 9 e i 16 giorni. In una percentuale limitata di donne, lo spotting può protrarsi fino alla mestruazione successiva. Ciò non è in alcun modo prova di un'espulsione completa del feto.

Poiché emorragie gravi si verificano fino nell'1.4 % dei casi di aborto farmacologico, occorre prestare particolare attenzione in caso di pazienti con diatesi emorragica, incluse ipocoagulabilità o anemia. In questi casi, la decisione di interrompere la gravidanza per via farmacologica o chirurgica deve essere presa da medici specialisti tenendo conto del tipo di diatesi emorragica e dell'entità dell'anemia.

### *Espulsione non avvenuta o incompleta*

L'efficacia del metodo farmacologico di interruzione della gravidanza diminuisce

- se lo schema posologico non viene scrupolosamente seguito e
- con l'aumentare della parità.

Il rischio che la gravidanza prosegua è circa dell'1 % nei casi in cui l'interruzione farmacologica di gravidanza sia effettuata entro il 49° giorno di amenorrea con somministrazione orale. Questo rischio rende tassativamente necessaria una visita di controllo per verificare che l'espulsione sia completa (cfr. "Visita di controllo" sopra).

Nei rari casi di un'espulsione incompleta, può rendersi necessario un ulteriore trattamento chirurgico.

### *Rischi cardiovascolari*

Sono stati riportati eventi cardiovascolari (infarto miocardico e/o spasmi di arterie coronarie nonché grave ipotensione) rari, ma gravi dopo la somministrazione intravaginale e intramuscolare di dosi elevate di analoghi delle prostaglandine come il misoprostolo. Per questo motivo, le donne con malattie cardiovascolari preesistenti o con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad es. donne con adiposità, iperlipidemia o diabete nonché le fumatrici) devono essere trattate con particolare cautela. L'interruzione farmacologica della gravidanza non deve essere effettuata nelle fumatrici di età superiore a 35 anni che fumano più di 10 sigarette al giorno.

In ogni caso, occorre tener conto del rischio cardiovascolare durante l'uso combinato di misoprostolo e mifepristone.

### *Infezioni*

Infezioni sospette o confermate come endometrite o pelvic inflammatory disease sono state riportate nel < 5 % delle pazienti dopo l'interruzione farmacologica di gravidanza.

Casi gravi (a volte fatali) di shock tossico e settico a seguito di infezioni da germi patogeni atipici (*Clostridium sordellii* e *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, streptococco di gruppo A) sono stati riportati dopo interruzioni farmacologiche di gravidanza eseguite con la somministrazione vaginale oppure orale non omologata di misoprostolo. I sintomi erano solitamente aspecifici (ad es. malessere, dolore addominale, ipotensione, edemi, leucocitosi, ematocrito aumentato) e le pazienti erano afebrili. Pertanto, in una paziente con gravi sintomi generali deve essere considerata la presenza di una sepsi, anche in assenza di febbre. Se del caso, soprattutto in presenza di leucocitosi, deve essere tempestivamente istituita un'adeguata terapia antibiotica.

### *Rottura dell'utero*

Sono state riportate rotture dell'utero dopo la somministrazione di prostaglandine per l'induzione di un'interruzione di gravidanza nel secondo trimestre o per l'induzione del travaglio a causa della morte intrauterina del feto nel terzo trimestre. Questi casi hanno riguardato soprattutto multipare o pazienti con precedente taglio cesareo o altri interventi chirurgici a carico dell'utero.

### *Teratogenicità*

Se la somministrazione di misoprostolo e mifepristone non porta all'interruzione della gravidanza, sussiste un rischio di malformazioni nel feto (cfr. «Gravidanza, allattamento»). Questo rischio aumenta qualora vengano utilizzati regimi terapeutici diversi rispetto a quanto indicato nella rubrica «Posologia/impiego». In particolare, l'esposizione del feto al misoprostolo o mifepristone aumenta il rischio di insorgenza di una sindrome di Möbius e/o di una sindrome da briglia amniotica nonché di anomalie del SNC (cfr. «Gravidanza, allattamento»). Pertanto, le pazienti devono essere informate dell'assoluta necessità di una visita di controllo per confermare l'espulsione completa in considerazione del rischio di insuccesso dell'interruzione farmacologica di gravidanza e dell'esistenza del rischio per il feto. Qualora la visita di controllo stabilisca il fallimento del metodo (prosecuzione della gravidanza con embrione vitale), alla paziente deve essere proposto un altro metodo.

Se la paziente desidera portare avanti la gravidanza, deve essere informata in merito al rischio teratogeno. In caso di prosecuzione della gravidanza, è indispensabile un rigoroso monitoraggio ecografico del feto (in particolare degli arti e della testa) in una struttura specializzata.

### *Inizio della contraccezione dopo interruzione farmacologica di gravidanza*

Negli studi clinici, casi di gravidanza si sono verificati nel periodo compreso tra l'espulsione del feto e la ricomparsa delle mestruazioni. Per evitare gravidanze indesiderate e quindi il rischio di esposizione dell'embrione al mifepristone, si raccomanda di iniziare immediatamente con la contraccezione affidabile, non appena l'interruzione farmacologica di gravidanza è confermata dal punto di vista medico (ossia già nel ciclo successivo all'interruzione di gravidanza).

### *Altre misure precauzionali*

In assenza di esami specifici, l'assunzione sequenziale di mifepristone e misoprostolo non è raccomandata in pazienti con:

- Insufficienza epatica;
- Insufficienza renale;
- Malnutrizione.

Occorre anche attenersi alle misure precauzionali descritte nell'Informazione professionale di mifepristone.

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

## **Interazioni**

### *Interazioni farmacocinetiche*

Misoprostolo è metabolizzato principalmente tramite sistemi di ossidazione degli acidi grassi e non ha evidenziato effetti sul sistema enzimatico epatico microsomiale del citocromo (P450).

Gli antiacidi possono ridurre la biodisponibilità del misoprostolo.

### *Interazioni farmacodinamiche*

Gli antiinfiammatori non steroidei (FANS), compreso l'acido acetilsalicilico, possono in via teorica ridurre l'efficacia del metodo a causa delle loro proprietà antiprostaglandiniche. Pertanto dovrebbero essere preferibilmente non impiegati come analgesici.

Tuttavia alcuni studi clinici suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della prostaglandina non influenza negativamente l'effetto di mifepristone o misoprostolo sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia dell'interruzione medica di gravidanza in modo rilevante.

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

## **Gravidanza, allattamento**

### *Gravidanza*

In caso di fallimento di un'interruzione farmacologica di gravidanza, ossia in caso di prosecuzione della gravidanza, sono state osservate anomalie congenite con un'incidenza del 2 % circa. Ciò corrisponde a un rischio aumentato di circa tre volte rispetto al gruppo di controllo in caso di esposizione al misoprostolo o a una combinazione di mifepristone e misoprostolo. Sono state riportate in particolare le seguenti anomalie:

- sindrome di Möbius (paralisi congenita del volto che, tra le altre cose, può portare a problemi di suzione e deglutizione, con o senza malformazioni degli arti)
- sindrome da briglia amniotica (tra l'altro palatoschisi nonché malformazioni degli arti, in particolare come piede torto, acheiria o oligodattilia)
- anomalie craniche e cerebrali come ad es. difetti del tubo neurale, idrocefalo, ipoplasia cerebellare o anencefalia

Le donne che prendono in considerazione un'interruzione farmacologica di gravidanza e, se del caso, non desiderano sottoporsi a una seconda procedura di interruzione di gravidanza devono essere informate in modo dettagliata in merito ai rischi per il feto in caso di fallimento dell'interruzione della gravidanza (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

### *Allattamento*

Il misoprostolo è rapidamente metabolizzato in misoprostolo acido, che è escreto nel latte materno ed è biologicamente attivo. Dopo l'uso combinato di mifepristone e misoprostolo, l'allattamento, se del caso, deve essere sospeso per 3–4 giorni e in questo periodo il latte deve essere pompato ed eliminato.

## **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Non sono stati effettuati studi in merito.

Tuttavia, con l'uso combinato di misoprostolo e mifepristone sono stati riportati effetti indesiderati, come reazioni vagali e capogiri, che possono compromettere la capacità di condurre veicoli e di utilizzare macchine.

## **Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati più comuni del misoprostolo comprendono disturbi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea) nonché dolore addominale.

Di seguito sono riportati, secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e in ordine di frequenza, gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici con misoprostolo e dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. Le indicazioni della frequenza sono le seguenti: «molto comune» (<sup>3</sup> 1/10), «comune» (<sup>3</sup> 1/100, < 1/10), «non-comune» (<sup>3</sup> 1/1'000, < 1/100), «raro» (<sup>3</sup> 1/10'000, < 1/1'000), «molto raro» (< 1/10'000), «frequenza non nota» (la frequenza esatta non può essere stimata essendo basata prevalentemente su segnalazioni spontanee provenienti dalla sorveglianza del mercato).

### *Infezioni ed infestazioni*

*Comune:* infezioni (ad es. endometrite, pelvic inflammatory disease).

*Molto raro:* shock tossico o settico (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

### *Disturbi del sistema immunitario*

*Molto raro:* angioedema

*Non nota:* reazioni da ipersensibilità, reazioni anafilattiche.

### *Patologie del sistema nervoso*

*Raro:* mal di testa, vertigini.

### *Patologie vascolari*

*Raro:* vampate di calore, grave ipotensione, gravi eventi cardiovascolari (infarto miocardico e/o spasmi di arterie coronarie (soprattutto in caso di uso vaginale off label; cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

### *Patologie gastrointestinali*

*Molto comune:* nausea (fino al 40 %), vomito (fino al 18 %), diarrea (fino al 12 %).

*Comune:* crampi addominali da lievi a moderati, flatulenza.

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

*Non-comune:* eruzioni cutanee atipiche.

*Raro:* Eritema, orticaria, eritema nodoso, necrolisi epidermica tossica.

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Non nota: dolore dorsale.

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

*Molto comune:* Contrazioni o crampi uterini (10–45 %) nelle prime ore dopo la somministrazione di misoprostolo.

*Comune:* sanguinamenti abbondanti (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

*Raro:* rottura dell'utero (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

#### *Patologie generali*

*Raro:* malessere, febbre, brividi.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online ELVIS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Posologia eccessiva**

#### *Segni e sintomi*

I sintomi che possono manifestarsi in associazione ad un sovradosaggio di misoprostolo sono: sanguinamenti, dolore addominale, diarrea, ipotensione, bradicardia, febbre, sedazione, tremore, convulsioni, dispnea e spasmi di arterie coronarie. A dosi molto elevate (12 mg di misoprostolo) sono stati inoltre riportati sanguinamenti intrauterini abbondanti, sanguinamenti gastrointestinali, insufficienza renale e rabdomiolisi acuta, a volte con esito fatale.

#### *Trattamento*

Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, la paziente deve essere monitorata. Se necessario, devono essere istituite misure sintomatiche, con l'obiettivo principale di mantenere le funzioni vitali. Poiché i metaboliti del misoprostolo sono escreti prevalentemente con le urine, può essere considerata una diuresi forzata. Per contro, non si prevede che una dialisi possa avere effetti rilevanti.

### **Proprietà/effetti**

G02AD06

Il misoprostolo è un analogo sintetico della prostaglandina E<sub>1</sub> che viene utilizzato in combinazione con mifepristone per l'interruzione di gravidanza fino al 49° giorno di amenorrea.

Al dosaggio raccomandato, il misoprostolo induce contrazioni del miometrio e il rilassamento della cervice uterina. Queste proprietà uterotone del misoprostolo dovrebbero agevolare l'apertura della cervice uterina e l'espulsione del feto.

Non ci sono dati disponibili.

Con la somministrazione di 600 mg di mifepristone per via orale in combinazione con 400 mcg di misoprostolo fino al 49° giorno di amenorrea, il tasso di successo è di circa il 95 %. Rispetto all'uso del solo mifepristone, l'espulsione del feto è accelerata dall'assunzione aggiuntiva di misoprostolo.

### **Farmacocinetica**

Il misoprostolo è rapidamente assorbito dopo assunzione orale, con picchi di concentrazione plasmatica dei metaboliti attivi (misoprostolo acido) che vengono raggiunto dopo ca. 30 minuti.

L'assunzione di misoprostolo insieme al cibo non modifica la biodisponibilità del misoprostolo acido, ma ne riduce la concentrazione plasmatica massima a causa della minore velocità di assorbimento.

Il legame dell'acido libero del misoprostolo alle proteine è inferiore al 90 %.

Il misoprostolo è rapidamente e completamente metabolizzato in misoprostolo acido libero da sistemi di ossidazione degli acidi grassi presente in più organi. Il misoprostolo acido rappresenta il principale metabolita farmacologicamente attivo nel sangue.

L'emivita di eliminazione del misoprostolo acido è di circa 20–40 minuti, quelli dei metaboliti inattivi è di ca. 90 minuti. Dopo somministrazione orale di <sup>3</sup>H-misoprostolo, ca. il 73 % della radioattività viene eliminato con le urine e il 15 % con le feci, principalmente sotto forma di metaboliti polari inattivi. Ca. il 56 % della radioattività totale viene eliminata nelle urine nell'arco di 8 ore.

#### *Cinetica di gruppi di pazienti speciali*

La farmacocinetica del misoprostolo non è stata esaminata in pazienti di età < 18 anni nonché in pazienti con funzionalità epatica o renale ridotta.

#### **Dati preclinici**

I dati preclinici degli studi convenzionali su farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazione ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno non evidenziano alcun rischio particolare per l'essere umano.

Misoprostolo è risultato feto- ed embriotossico in caso di somministrazione ripetuta di dosi elevate in ratti e conigli. Non è stato osservato alcun potenziale teratogeno.

In studi con dosi singole e ripetute condotti in cani, ratti e topi utilizzando multipli della dose definita per l'uomo, i dati tossicologici corrispondevano agli effetti farmacologici noti delle prostaglandine di tipo E. I sintomi principali erano diarrea, vomito, midriasi, tremore e iperpiressia.

La somministrazione intrauterina, ma non intragastrica, di misoprostolo nei ratti ha determinato un aumento significativo della mortalità dovuta a un'infezione uterina da *Clostridium sordellii* e ha alterato la clearance batterica *in vivo*.

È stato dimostrato che il misoprostolo altera l'omeostasi del calcio nelle cellule neuro-2α e contribuisce ad una funzionalità cellulare anormale *in vitro*. Gli squilibri nell'omeostasi del calcio possono potenzialmente compromettere lo sviluppo neuronale iniziale.

#### **Altre indicazioni**

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Non conservare a temperature superiori a 25 °C.

Conservare fuori dalla portata dei bambini.

#### **Numero dell'omologazione**

65378 (Swissmedic).

#### **Confezioni**

MisoOne 400 mcg, compresse (con linea di rottura): Confezioni di 1 compressa [A].

#### **Titolare dell'omologazione**

Nordic Pharma GmbH, Zürich.

#### **Stato dell'informazione**

Luglio 2024.