

1. IME ZDRAVILA

Topogyne 400 mikrogramov tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 400 mikrogramov mizoprostola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, ploščate tablete premera 11 mm in debeline 4,5 mm z razdelilno zarezo na obeh straneh in z vtisnjenim dvojnimi "M" na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

Za prekinitev nosečnosti se mifepriston z antiprogesteronskim delovanjem in analog prostaglandina mizoprostol lahko predpišeta in uporabita samo skladno z državnimi zakoni in uredbami.
--

4.1 Terapevtske indikacije

Prekinitev razvijajoče se znotrajmaternične nosečnosti z zdravili po uporabi mifepristona do 49. dne amenoreje (glejte poglavje 4.2).

Priprava materničnega vratu pred kirurško prekinitvijo nosečnosti v prvem trimesečju.

Mizoprostol je indiciran pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Prekinitev razvijajoče se znotrajmaternične nosečnosti z zdravili po uporabi mifepristona do 49. dne amenoreje:

Mizoprostol se jemlje v enkratnem odmerku 400 mikrogramov peroralno 36 do 48 ur po enkratnem peroralnem odmerku 600 mg mifepristona. Podatki o odmerjanju mifepristona so navedeni v povzetku glavnih značilnosti mifepristona.

Bruhanje v roku 30 minut po zaužitju zdravila lahko povzroči zmanjšanje učinkovitosti mizoprostola: v takšnem primeru je priporočljiv ponovni peroralni vnos tablete mizoprostola v odmerku 400 mikrogramov.

- Priprava materničnega vratu pred kirurško prekinitvijo nosečnosti v prvem trimesečju: Mizoprostol se jemlje v enkratnem odmerku 400 mikrogramov peroralno 3 do 4 ure pred kirurškim posegom. Bruhanje v roku 30 minut po jemanju lahko povzroči zmanjšanje učinkovitosti mizoprostola: priporoča se peroralen vnos nove 400 mikrogramske tablete mizoprostola.

Pediatrična populacija

Glede uporabe mizoprostola je na voljo le malo podatkov pri mladostnikih.

Način uporabe

Tablete mizoprostola so namenjene **samo peroralni uporabi** in ne smejo biti uporabljene na noben drug način.

4.3 Kontraindikacije

- *V vseh primerih*
 - preobčutljivost na mizoprostol ali druge prostaglandine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
 - nosečnost, ki ni potrjena z ultrazvokom ali biološkimi testi
 - domnevna zunajmaternična nosečnost
- *Prekinitev nosečnosti z zdravili, v kombinaciji z mifepristonom:*
 - kontraindikacija za mifepriston
 - nosečnost po 49. dnevu amenoreje

Ko se mizoprostol uporablja v kombinaciji z mifepristonom, preverite tudi kontraindikacije za mifepriston.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- *V vseh primerih*

Zaradi pomanjkanja specifičnih študij uporaba mizoprostola ni priporočljiva za uporabo pri bolnicah:

- *ki so podhranjene,*
- *z odpovedjo jeter,*
- *z odpovedjo ledvic.*

Opozorila

Zaradi abortivnih lastnosti se mizoprostol nikoli ne sme uporabljati pri nosečnicah, ki želijo donositi.

Trajanje nosečnosti je treba določiti z vprašalnikom in kliničnim pregledom bolnice. Ultrazvok maternice je vedno priporočljiv.

Drugo

Zaradi prisotnosti ricinusovega olja, obstaja tveganje za senzibilizacijo.

Teratogenost

Bolnice, ki se po uporabi zdravila odločijo za nadaljevanje nosečnosti, je treba obvestiti o nevarnosti za teratogenost. Ta nevarnost je povezana z odobreno ciljno uporabo mifepristona in mizoprostola ali mizoprostola samega in se ob uporabi drugačnih načinov uporabe, kot je opisano v poglavju 4.2 Odmerjanje in način uporabe, še poveča. Izpostavljenost ploda mizoprostolu ali mifepristonu poveča nevarnost za razvoj Moebiusovega sindroma in/ali sindroma amnijskih ovojníc in/ali anomalij centralnega živčnega sistema (glejte poglavje 4.6). Treba je razmisliti o drugem postopku prekinitve nosečnosti. V primeru nadaljevanja nosečnosti je treba v za to usposobljenih zdravstvenih ustanovah nosečnost skrbno spremljati z ultrazvokom.

Aloimunizacija Rh

Pred prekinitvijo nosečnosti z zdravili je treba določiti faktor Rhesus bolnice in s tem preprečiti aloimunizacijo Rh ter sprejeti druge splošne ukrepe, ki so običajni med kakršnokoli prekinitvijo nosečnosti.

Previdnostni ukrepiKardiovaskularno tveganje

Po intravaginalni in intramuskularni uporabi velikih odmerkov prostaglandinskega analoga, vključno z mizoprostolom, so poročali o redkih, vendar resnih kardiovaskularnih dogodkih (miokardni infarkt in/ali spazem koronarnih arterij in huda hipotenzija). Zaradi tega je treba ženske z dejavniki tveganja za nastanek kardiovaskularnih bolezni (npr. starost nad 35 let, kronično kajenje, hiperlipidemija, sladkorna bolezen) ali ugotovljenimi kardiovaskularnimi boleznimi zdraviti previdno.

Začetek uporabe kontracepcije po prekinitvi nosečnosti

Med kliničnimi preskušnji so se nove nosečnosti pojavile med izločitvijo ploda in ponovnim pojavom menstruacije. Zato je takoj, ko je bila prekinitiv nosečnosti potrjena s strani zdravnika, priporočljivo začeti z uporabo kontracepcije.

- **Prekinitiv razvijajoče se znotrajmaternične nosečnosti z zdravili po uporabi mifepristona do 49. dne amenoreje**

Opozorila***Mizoprostol SE MORA uporabiti SAMO peroralno:***

- *v odmerku, ki ni večji od 400 mikrogramov*
- *po predhodni uporabi 600 mg mifepristona*
- *v 36 do 48 urah po uporabi mifepristona*

Neodobren režim uporabe poveča VSA tveganja, povezana s tem načinom prekinitve nosečnosti.

Ta metoda prekinitve nosečnosti zahteva aktivno sodelovanje ženske, ki mora biti obveščena o zahtevah omenjene metode:

- potrebo po kombiniranju zdravljenja z mifepristonom, ki mora biti uporabljen 36-48 ur pred jemanjem tega zdravila,
- potreba po kontrolnem pregled v 14 do 21 dneh po jemanju mifepristona, s čimer se preveri ali je plod povsem izločen,
- o možnem neuspehu metode, ki lahko vodi do prekinitve nosečnosti z drugo metodo prekinitve nosečnosti.

Zaradi možnih akutnih učinkov mizoprostola je treba ženske dobro poučiti glede možnih znakov in simptomov, do katerih bi lahko prišlo, in jim omogočiti neposreden dostop do zdravstvenega centra preko telefona ali z obiskom ambulante.

V primeru pojava nosečnosti med uporabo intramaternične naprave, je treba to napravo odstraniti pred dajanjem mifepristona/mizoprostola.

Tveganja, povezana s tem načinom prekinitve nosečnosti:

Učinkovitost načina prekinitve nosečnosti z zdravili se zmanjša:

- če odobreni način uporabe ni dosledno upoštevan,
- z rodnostjo.

Neuspehi

Nezanemarljivo tveganje za nadaljevanje nosečnosti se pojavi v 1 % primerov, ko je bila prekinitve nosečnosti z zdravili izvedena znotraj 49 dni amenoreje in po peroralni uporabi. Zaradi tega tveganja je nadaljnji kontrolni obisk obvezen, saj se med njim preveri ali je plod povsem izločen. V redkih primerih, ko plod ni popolnoma izločen, je lahko potreben kirurški poseg.

Krvavitev

Bolnica mora biti obveščena, da se lahko pojavi daljša vaginalna krvavitev (povprečno približno 12 dni ali več po uporabi mifepristona), ki je lahko močna. Krvavitev se pojavi v skoraj vseh primerih in nikakor ni dokaz, da je plod povsem izločen.

Krvavitev se lahko pojavi zelo hitro po uporabi mizoprostola, včasih pa tudi pozneje:

- v 60 % se plod izloči v 4 urah po uporabi mizoprostola;
- v 40 % se plod izloči v 24 do 72 urah po uporabi mizoprostola.

Redko se plod lahko izloči še pred uporabo mizoprostola (v približno 3 % primerov). To ne izključuje kontrolnega pregleda, s katerim se preveri, ali je plod povsem izločen in maternica izpraznjena.

Bolnica mora biti obveščena o tem, da ne sme potovati daleč od ustanove, kjer ji je bilo zdravilo predpisano, dokler ni ugotovljena popolna izločitev ploda. Prejeti mora natančna navodila, na koga naj se obrne in kam naj gre, če se pojavijo težave, predvsem zelo močna vaginalna krvavitev. To je krvavitev, ki traja dlje kot 12 dni in/ali je močnejša od običajne menstrualne krvavitve.

Kontrolni pregled mora biti opravljen v 14 do 21 dneh od uporabe mifepristona, da se na ustrezen način (klinična preiskava, skupaj z merjenjem hormona beta HCG ali ultrazvokom) preveri, ali je bil plod povsem izločen in ali se je vaginalna krvavitev povsem zaustavila. Če krvavitev (tudi blažja) po kontrolnem pregledu ne preneha, je treba po nekaj dneh preveriti, ali je že prenehala.

Krvavitev, ki ne preneha, je lahko pri tem znak nepopolnega splava ali nediagnosticirane ektoپیčne nosečnosti, zato je treba premisliti o ustreznem zdravljenju.

Ker se v 0 do 1,4 % primerov prekinitve nosečnosti z zdravili pojavi močna krvavitev, ki zahteva hemostatsko abrazijo, je posebno pozornost treba nameniti bolnicam s hemostatskimi motnjami s hemoragično diatezo ali anemijo. Odločitev za prekinitve nosečnosti z zdravili ali kirurško prekinitve nosečnosti je treba sprejeti skupaj s specialisti glede na vrsto hemostatske motnje ali stopnjo anemije.

V primeru nadaljevanja nosečnosti, diagnosticirane pri kontrolnem obisku, bo ženski predlagana prekinitve nosečnosti z drugim postopkom prekinitve.

Okužba

Po splavu, sproženem z neodobreno vaginalno ali bukalno uporabo tablet mizoprostola, so bili zabeleženi resni primeri (vključno s smrtnimi izidi) toksičnega šoka in septičnega šoka zaradi okužb z atipičnimi patogeni (*Clostridium sordellii* in *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* skupine A).

Klinično osebje se mora zavedati tega zapleta, ki je lahko smrtno nevaren.

Previdnostni ukrepi

Drugo

Potrebno je upoštevati tudi previdnostne ukrepe, povezane z uporabo mifepristona.

- **Priprava materničnega vratu pred kirurško prekinitvijo nosečnosti v prvem trimesečju**

Opozorila

***Mizoprostol SE MORA uporabiti samo peroralno:
- v odmerku, ki ni večji od 400 mikrogramov***

Neodobren režim uporabe poveča VSA tveganja, povezana s tem načinom prekinitve nosečnosti.

- Podatkov o pripravi materničnega vratu z mizoprostolom pred kirurško prekinitvijo nosečnosti v prvem trimesečju ni na voljo.
- Bolnico je potrebno obvestiti o specifičnosti kirurške metode: potreba po lokalni ali splošni anesteziji ter kratka hospitalizacija.

Stopnja neuspeha

Stopnja uspešnosti kirurške prekinitve nosečnosti je nad 97,7%, kar pomeni da je stopnja neuspešnosti okrog 2,3 %. Zaradi tega tveganja je nadaljnji kontrolni obisk obvezen, saj se med njim preveri ali je plod povsem izločen. V redkih primerih, ko plod ni popolnoma izločen, je lahko potreben ponoven poseg.

Krvavitev

Bolnice je treba obvestiti o možnem pojavu močne krvavitve iz nožnice po jemanju mizoprostola. Zato je treba mizoprostol vzeti v zdravstveni ustanovi pred kirurškim posegom.

Tveganje za splav pred kirurškim posegom

Obstaja nevarnost splava pred kirurškim posegom, čeprav je to tveganje majhno.

Komplikacije med kirurškim posegom

Redke komplikacije vključujejo poškodbe maternice.

Zaradi možnega raztrganja maternice (zelo redko v prvem trimesečju) in zaradi pomanjkanja študij glede varnosti in učinkovitosti pri raztrgani maternici, je treba mizoprostol previdno uporabljati v primeru krhke maternice, zlasti v primeru znatnega števila porodov ali pri raztrgani maternici. Zdravljenje z mizoprostolom sistematično sledi kirurški prekinitvi nosečnosti.

Kontrolni pregled mora biti opravljen v 14 do 21 dneh po kirurški prekinitvi nosečnosti. V primeru pojava visoke telesne temperature, bolečine, krvavitve po kirurškem posegu, je potreben takojšnji kontrolni pregled.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Mizoprostol se pretežno presnavlja prek sistemov za oksidacijo maščobnih kislin in ne povzroča nobenih škodljivih učinkov na sistem jetrnih mikrosomskih encimov z oksidazo z mešano funkcijo (P450).

Zmanjšana učinkovitost mizoprostola se lahko teoretično pojavi zaradi antiprostaglandinskih lastnosti nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), vključno z acetilsalicilno kislino. Maloštevni dokazi kažejo, da odmerjanje NSAID-ov in mizoprostola na isti dan nima neželenega učinka na delovanje mifepristona ali mizoprostola pri zorenju materničnega vratu ali krčenju maternice in ne zmanjša klinične učinkovitosti prekinitve nosečnosti z zdravili.

Antacidi lahko zmanjšajo biološko uporabnost mizoprostola.

Antacidi, ki vsebujejo magnezij, lahko stopnjujejo drisko, ki jo povzroči mizoprostol.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Neuspešna prekinitvev nosečnosti (nadaljevanje nosečnosti) je bila povezana s 3-kratnim povečanjem tveganja za prirojene okvare/malformacije ploda ob nadaljevanju nosečnosti po izpostavitvi mifepristonu in mizoprostolu ali samemu mizoprostolu, v primerjavi s kontrolno skupino (približno 2 %). Prenatalna izpostavljenost mizoprostolu je bila povezana z Moebiusovim sindromom (prirojena ohromelost obraza, kar vodi v hipomimijo, težave s sesanjem in požiranjem ter gibe oči, z ali brez okvare udov) in s sindromom amnijskih ovojníc (deformacije udov/amputacije, še posebno kepasta noga, ahirija, oligodaktilija, zlasti pa volčje žrelo), ter z anomalijami centralnega živčnega sistema (cerebralne in kranialne anomalije, kot so anencefalija, hidrocefalija, cerebralna hipoplazija, okvare nevrálne cevi). Ženske, ki razmišljajo o prekinitvi nosečnosti z zdravili, je treba natančno poučiti o nevarnostih za njihov zarodek, če bi bil splav neuspešen in če druga prekinitvev nosečnosti ne bi bila zaželena.

Posledično:

- Ženske morajo biti obveščene, da je kontrolni pregled obvezen zaradi nevarnosti za zaplet pri prekinitvi nosečnosti in zaradi nevarnosti za plod (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).
- Če je pri tem načinu prekinitve nosečnosti pri kontrolnem pregledu ugotovljen zaplet (nadaljevanje nosečnosti) in če se bolnica še vedno strinja, se nosečnost prekine z drugo metodo prekinitve nosečnosti.
- Če bolnica želi nadaljevati nosečnost, je treba nosečnost v za to usposobljenih zdravstvenih ustanovah podrobno spremljati z ultrazvokom, pri čemer se posebna pozornost posveča udom in glavi.

Dojenje

Mifepriston je lipofilna spojina in se lahko teoretično izloča v materino mleko. Vendar podatkov o tem ni na voljo. Tudi mizoprostol se lahko izloča v materino mleko, zato se morajo ženske med uporabo mifepristona in mizoprostola ter mizoprostola samega izogibati dojenju.

Plodnost

Mizoprostol ne vpliva na plodnost. Možno je, da ženska ponovno zanosi takoj po zaključeni prekinitvi nosečnosti. Zato je pomembno opozoriti bolnico, naj začne s kontracepcijo takoj po potrjeni prekinitvi nosečnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na voljo ni podatkov, ki bi kazali na vpliv na sposobnost vožnje. Kot neželeni učinek se lahko pojavi omotica. Med vožnjo ali upravljanjem strojev je treba upoštevati ta morebitni neželeni učinek.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki mizoprostola ponavadi nastopijo zaradi podaljšanja farmakološkega delovanja in zaradi biološke uporabnosti zdravila. Najpogostejši neželeni učinki so prebavne motnje, npr. navzea, bruhanje, driska in bolečine v trebuhu.

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je razvrščena kot sledi:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki (< 1/10.000)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti:

- okužba po splavu. Okužbe, na katere je obstajal ali je bil potrjen sum (endometritis, medenična vnetna bolezen), so zabeležili pri manj kot 5 % žensk.

Zelo redki:

- po splavu, sproženem z neodobreno vaginalno ali bukalno uporabo tablet mizoprostola, so bili zabeleženi zelo redki resni ali smrtni primeri toksičnega in septičnega šoka (povzročena s *Clostridium sordellii* ali *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* skupine A), ki se je pojavil skupaj z zvišano telesno temperaturo ali drugimi očitnimi simptomi okužbe ali brez njih. Klinično osebje se mora zavedati tega zapleta, ki je lahko smrtno nevaren (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost:

- anafilaksa, preobčutljivost.

Bolezni živčevja

Redki:

- glavobol.

Žilne bolezni

O redkih, vendar hudih kardiovaskularnih zapletih (miokardni infarkt in/ali spazem koronarnih arterij in huda hipotenzija) so poročali večinoma pri neodobreni vaginalni uporabi tablet mizoprostola.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti:

- navzea, bruhanje, driska (o teh s prostaglandini povezanih neželenih učinkih poročajo pogosto).

Pogosti:

- krči (blagi ali zmerni).

Bolezni kože in podkožja

Občasni:

- preobčutljivost: kožni izpuščaji občasno (0,2 %).

Redki:

- poročali so tudi o posameznih primerih koprivnice, eritrodermije, nodoznega eritema, toksične epidermalne nekrolize.

Zelo redki:

- angioedem.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost:

- bolečine v hrbtu.

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti:

- zelo pogosto poročajo o krčih v maternici (10 do 45 %) v urah po prejemu odmerku mizoprostola.
- krvavitve iz maternice.

Pogosti:

- v približno 5 % primerov se lahko pojavi močna krvavitev, ki lahko zahteva hemostatsko abrazijo v do 1,4 % primerov.

Prirojene in dedne genetske okvare*Pogosti:*

- malformacije ploda.

Redki:

- smrt zarodka.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*Redki:*

- splošno slabo počutje, vagalni simptomi (navali vročine, omotica, mrzlica), zvišana telesna temperatura.

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih*Redki:*

- ruptura maternice: Občasno so po prejetju prostaglandina za indukcijo prekinitve nosečnosti v drugem trimesečju ali indukcijo poroda zaradi smrti zarodka v maternici v tretjem trimesečju poročali o rupturi maternice. Do rupture maternice je prišlo predvsem pri ženskah, ki so že rodile, ali pri ženskah z brazgotino po carskem rezu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in ustrezno medicinsko oskrbo. O gastrointestinalnih krvavitvah, odpovedi ledvic, akutni rabdomiolizi, krvavitvi iz maternice in smrti so poročali po čezmernem odmerku 12 mg mizoprostola.

Simptomi, povezani s prevelikim odmerkom mizoprostola: sedacija, tremor, krči, dispneja, bolečine v trebuhu, driska, zvišana telesna temperatura, krvavitev, spazem koronarnih arterij, hipotenzija in bradikardija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga ginekološka zdravila, zdravila za spodbujanje krčenja maternice – prostaglandini; oznaka ATC: G02AD06

- *V vseh primerih*

Mizoprostol v priporočenem odmerku (sintetični analog prostaglandina E₁) povzroča krčenje gladkih mišičnih vlaken miometrija in sproščanje materničnega vratu. Uterotonične lastnosti mizoprostola naj bi olajšale odpiranje materničnega vratu.

Mizoprostol v priporočenem odmerku naj ne bi izražal neželenih učinkov na srce, jetra ali ledvice.

- *Prekinitev razvijajoče se znotrajmaternične nosečnosti z zdravili pri sekvenčni uporabi mifepristona do 49. dne amenoreje*

Mizoprostol se uporablja v kombinaciji z mifepristonom za prekinitev nosečnosti ≤ 49 dni amenoreje.

V primeru zgodnje prekinitve nosečnosti kombinacija mizoprostol - mifepriston, povzroči izboljšanje uspeha v približno 95 % primerov in pospeši izločanje zarodka. Uspeh je pri kombinaciji 600 mg mifepristona s 400 mikrogrami mizoprostola peroralno do 49. dne amenoreje približno 95 %.

Uterotonične lastnosti mizoprostola naj bi olajšale odpiranje materničnega vratu in izločanje znotrajmaterničnih ostankov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Mizoprostol se po peroralnem jemanju hitro absorbira, do največjih koncentracij aktivnega presnovka v plazmi (mizoprostolna kislina) pa pride po približno 30 minutah. Plazemski razpolovni čas izločanja mizoprostolne kisline je 20-40 minut.

Porazdelitev

Manj kot 90 % proste kisline mizoprostola je vezane na plazemske proteine. Mizoprostol presnavljajo sistemi za oksidacijo maščobnih kislin, ki so prisotni v nekaj organih človeškega telesa.

Izločanje

Po peroralnem jemanju ³H-mizoprostola se približno 73 % radioaktivnosti izloči v urin in približno 15 % v blato. Približno 56 % celotne radioaktivnosti se izloči z urinom v osmih urah.

Jemanje zdravila mizoprostol s hrano ne spremeni biološke uporabnosti mizoprostolne kisline, vendar zmanjša največjo koncentracijo v plazmi zaradi počasnejše absorpcije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri velikih ponavljajočih se odmerkih pri podganah in kuncih je bil mizoprostol toksičen za plod in zarodek. Teratogeni potencial ni bil opažen.

Pri študijah z enkratnimi in ponavljajočimi se odmerki na psih, podganah in miših, pri katerih je bil uporabljen večkratnik odmerka za človeka, so bile toksikološke ugotovitve skladne z znanimi farmakološkimi učinki prostaglandinov tipa E, pri čemer so bili glavni simptomi driska, bruhanje, midriaza, tremor in hiperpireksija.

Dovajanje mizoprostola podganam v maternico vendar ne v želodec je občutno poslabšalo smrtnost zaradi okužbe maternice z bakterijo *Clostridium sordellii* in oslabilo bakterijski očistek *in vivo*.

Za mizoprostol je bilo dokazano, da spreminja homeostazo kalcija v nevro-2a celicah in prispeva k nenormalnemu delovanju celic *in vitro*. Neravnovesja v homeostazi kalcija lahko morda vplivajo na zgodnji razvoj nevronov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mikrokristalna celuloza,
hipromeloza,
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A),
hidrogenirano ricinusovo olje.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti iz PVC-PCTFE/aluminija: 1 leto
Pretisni omoti iz OPA-aluminija-PVC/aluminija: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.
Tablete, ki so bile hranjene zunaj pretisnega omota ali niso bile takoj uporabljene, je treba zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1, 4, 16 ali 40 tablet v kartonski škatli.
Tablete so pakirane v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek iz PVC-PCTFE/Alu ali OPA-Alu-PVC/Alu.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Francija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01541/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 8. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 8. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 10. 2020