

Sp. zn. sukls117348/2024

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Misopregmol 400 mikrogramů tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje misoprostolum 400 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé kulaté ploché tablety o průměru 11 mm a tloušťce 4,5 mm s půlicí rýhou na každé straně a se dvěma písmeny „M“ vyraženými na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

Antiprogesteronový přípravek mifepriston a analog prostaglandinu misoprostol lze předepsat a podávat k ukončení těhotenství pouze v souladu se zákony a předpisy příslušné země.

#### 4.1. Terapeutické indikace

Farmakologické ukončení vyvíjejícího se intrauterinního těhotenství, sekvenční použití v kombinaci s mifepristonem, maximálně do 49 dní trvání amenorey (viz bod 4.2).

Příprava děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství v průběhu prvního trimestru.

Použití misoprostolu je indikováno u dospělých.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

- Farmakologické ukončení vyvíjejícího se intrauterinního těhotenství, sekvenční použití v kombinaci s mifepristonem, maximálně do 49 dní trvání amenorey:

Užívá se jedna perorální dávka 400 mikrogramů misoprostolu za 36 až 48 hodin po užití jedné perorální dávky 600 mg mifepristonu. Informace o dávkování mifepristonu lze zjistit v souhrnu údajů o přípravku mifepristonu.

Zvracení do 30 minut po užití by mohlo vést ke snížení účinnosti misoprostolu: v takovém případě se doporučuje užít perorálně novou tabletu obsahující 400 mikrogramů misoprostolu.

- Příprava děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství v průběhu prvního trimestru:

Užívá se jedna perorální dávka 400 mikrogramů misoprostolu 3 až 4 hodiny před chirurgickým výkonem. Zvracení do 30 minut po užití by mohlo vést ke snížení účinnosti misoprostolu: v takovém případě se doporučuje užít perorálně novou tabletu obsahující 400 mikrogramů misoprostolu.

*Pediatrická populace*

Údaje o použití misoprostolu u dospívajících jsou omezené.

#### Způsob podání

Tablety misoprostolu jsou určeny **pouze k perorálnímu podání** a nesmí být podávány jiným způsobem.

### 4.3. Kontraindikace

- ***Ve všech indikacích***
  - Hypersenzitivita na misoprostol nebo jiné prostaglandiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
  - Těhotenství nepotvrzené ultrazvukovým vyšetřením nebo biologickými testy. Podezření na mimoděložní těhotenství.
- ***U indikace farmakologického ukončení těhotenství, v kombinaci s mifepristonem***
  - Kontraindikace mifepristonu.
  - Těhotenství delší než 49 dní trvání amenorey.

Pokud se misoprostol používá v kombinaci s mifepristonem, je třeba vzít v úvahu i kontraindikace mifepristonu.

### 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- ***Ve všech indikacích***

***Protože chybí specifické studie, použití misoprostolu se nedoporučuje u pacientek s následujícími problémy:***

- ***Malnutrice***
- ***Jaterní selhání***
- ***Renální selhání***

#### **Upozornění**

Protože mezi účinky misoprostolu patří vyvolání potratu, nesmí být nikdy použit u těhotné ženy, která si přeje, aby její těhotenství bylo úspěšně završeno.

Gestační věk je nutno stanovit dotazováním a klinickým vyšetřením pacienta. Vždy se doporučuje provést ultrazvukové vyšetření dělohy.

#### Jiné

Vzhledem k přítomnosti ricinového oleje existuje riziko senzibilizace.

#### Teratogenní účinky

Pacientky, které se rozhodnou pro pokračování těhotenství i po zákroku, musí být informovány o riziku teratogenních účinků. Toto riziko je nedílně spojeno s účelem podávání kombinovaného režimu mifepriston – misoprostol nebo režimu samotného misoprostolu a zvyšuje se, pokud je použit jiný režim než ten, který je popsán v bodě 4.2 Dávkování a způsob podání. Expozice plodu misoprostolu nebo mifepristonu zvyšuje riziko rozvoje Moebiova syndromu a/nebo syndromu vrozených konstrikcí (syndrom amniových pruhů) a/nebo anomálií centrálního nervového systému (viz bod 4.6). Je třeba zvážit další zákrok ukončující těhotenství. Pokud bude těhotenství pokračovat, je třeba jej pečlivě sledovat pomocí ultrazvuku ve specializovaných zdravotnických zařízeních.

#### Rh aloimunizace

Ukončení těhotenství vyžaduje stanovení Rh faktoru, a tím i prevenci Rh aloimunizace, a zároveň i přijetí jiných obecných opatření, která jsou obvykle prováděna při jakémkoliv ukončení těhotenství.

## Opatření pro použití

### Kardiovaskulární riziko

Po podání misoprostolu byly hlášeny vzácné, ale závažné kardiovaskulární příhody (srdeční zástava, infarkt myokardu a/nebo spazmus koronárních tepen a závažná hypotenze). Z tohoto důvodu je nutná opatrnost při podávání ženám s rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění (například věk nad 35 let s pravidelným kouřením, hyperlipidemie, diabetes mellitus) nebo s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním.

### Zahájení antikoncepce po ukončení těhotenství

Během klinických hodnocení docházelo k novým otěhotněním v době mezi vypuzením embrya a obnovením menstruace. Proto se doporučuje zahájit antikoncepci ihned po lékařském potvrzení, že těhotenství bylo ukončeno.

- ***Farmakologické ukončení vyvíjejícího se intrauterinního těhotenství, sekvenční použití v kombinaci s mifepristonem, maximálně do 49 dní trvání amenorey***

## Upozornění

**Misoprostol MUSÍ BÝT UŽÍVÁN výhradně perorálně:**

- v dávce nepřevyšující 400 mikrogramů;
- po předchozím podání 600 mg mifepristonu;
- v časovém intervalu 36 až 48 hodin po užití mifepristonu.

**Použití jiným než schváleným způsobem („off label“) zvyšuje VŠECHNA rizika související s touto metodou.**

Tato metoda vyžaduje aktivní účast ženy, kterou je třeba informovat o požadavcích metody:

- nutnosti kombinovat přípravek s mifepristonem, který musí být podán 36 – 48 hodin před podáním tohoto přípravku;
- nutnost následné kontroly během 14 až 21 dnů po užití mifepristonu pro ověření úplného vypuzení embrya;
- možnost selhání metody, vedoucí k následnému ukončení těhotenství druhým zákrokem.

Vzhledem k možným akutním účinkům misoprostolu musí být žena plně poučena o pravděpodobných známkách a příznacích, které se u ní mohou dostavit, a musí mít přímý přístup ke zdravotnickému zařízení, a to buď telefonicky, nebo osobně.

Pokud dojde k otěhotnění se zavedeným nitroděložním tělískem, toto tělísko je nutno před podáním mifepristonu/misoprostolu vyjmout.

### Rizika související s touto metodou:

Účinnost farmakologické metody ukončení těhotenství se snižuje za následujících okolností:

- jestliže není přísně dodržován schválený režim;
- se zvyšujícím se počtem předcházejících porodů.

### Selhání

Nezanedbatelné riziko, že těhotenství bude pokračovat, se vyskytuje v 1 % případů farmakologického ukončení těhotenství do 49 dní amenorey a po perorálním podání. Vzhledem k tomuto riziku je povinná kontrolní návštěva, při které bude ověřeno, že vypuzení embrya je úplné. Ve vzácných případech neúplného vypuzení embrya může být nezbytná chirurgická revize.

### Krvácení

Pacientku je nutno poučit o výskytu protražovaného a někdy i silného vaginálního krvácení (průměrná doba je asi 12 dní po užití mifepristonu nebo i déle). Krvácení se vyskytuje téměř ve všech případech a v žádném případě není důkazem úplného vypuzení.

Po užití misoprostolu může dojít ke krvácení velmi rychle, v některých případech se však může vyskytnout se zpožděním:

- v 60 % dochází k vypuzení embrya do 4 hodin po užití misoprostolu;
- ve 40 % dochází k vypuzení embrya do 24 až 72 hodin po užití misoprostolu.

Vzácně může dojít k vypuzení embrya před podáním misoprostolu (přibližně ve 3 % případů). To neznamená, že by se kontrolní návštěva neměla uskutečnit. Jejím cílem je ověřit úplnost vypuzení embrya a vyprázdnění dělohy.

Pacientka musí být poučena, aby necestovala příliš daleko od předepisujícího zdravotnického zařízení, dokud nebude zaznamenáno úplné vypuzení embrya. Musí obdržet přesné pokyny, koho má kontaktovat a kam se má obrátit v případě jakýchkoli problémů, zejména při nadměrném vaginálním krvácení. To znamená krvácení trvající déle než 12 dní a/nebo silnější krvácení než při normální menstruaci.

Kontrolní návštěva se musí uskutečnit během 14 až 21 dní po užití mifepristonu. Jejím cílem je ověřit pomocí vhodných metod (klinické vyšetření v kombinaci s měřením beta-hCG nebo ultrazvukovým vyšetřením), že vypuzení embrya bylo úplné a vaginální krvácení přestalo. Pokud krvácení (i mírné) přetrvává i po kontrolní návštěvě, je třeba do několika dní ověřit, zda vymizelo.

Přetrvávání vaginálního krvácení v tomto okamžiku může být známkou nekompletního potratu nebo nediodagnostikovaného mimoděložního těhotenství s nutností zvažování vhodné léčby.

Vzhledem k tomu, že při farmakologickém ukončení těhotenství dochází v 0 až 1,4 % případů k silnému krvácení vyžadujícímu hemostatickou kyretáž, je nutno věnovat zvláštní péči pacientkám s poruchami hemostázy s hypokoagulačním stavem nebo s anemií. Rozhodnutí o použití farmakologické nebo chirurgické metody je třeba provést v konzultaci se specialisty podle typu poruchy hemostázy nebo stupně anemie.

V případě pokračujícího těhotenství diagnostikovaného při kontrole bude ženě navrženo jeho ukončení pomocí druhého zákroku.

### Infekce

U farmakologických potratů prováděných pomocí neschváleného vaginálního nebo bukalního podání tablet misoprostolu byly hlášeny vážné případy (včetně úmrtí) syndromu toxického šoku a septického šoku po infekci atypickými patogeny (*Clostridium sordellii* a *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* skupiny A).

Lékaři si musí být vědomi této potenciálně fatální komplikace.

### **Opatření pro použití**

#### Jiné

Je třeba rovněž dodržovat zvláštní opatření platná pro mifepriston.

- ***Příprava děložního hrdla před chirurgickým ukončením těhotenství během prvního trimestru***

### **Upozornění**

**Misoprostol MUSÍ BÝT UŽÍVÁN výhradně perorálně:**

**– v dávce nepřevyšující 400 mikrogramů.**

**Použití jiným než schváleným způsobem („off label“) zvyšuje VŠECHNA rizika související s touto metodou.**

- Nejsou k dispozici žádné údaje o přípravě děložního hrdla podáním misoprostolu před chirurgickým ukončením těhotenství po prvním trimestru.
- Pacientku je třeba poučit o specifikách chirurgické metody – nezbytnosti lokální nebo celkové anestezie a krátké hospitalizace.

#### Četnost selhání

Úspěšnost chirurgického ukončení těhotenství je více než 97,7 %, což znamená, že četnost selhání je přibližně 2,3 %. Vzhledem k tomuto riziku je povinná kontrolní návštěva, při které bude ověřeno, zda došlo k úplnému ukončení těhotenství. Ve vzácných případech selhání ukončení těhotenství může být nezbytný další zákrok.

#### Krvácení

Pacientku je třeba poučit o možném výskytu silného vaginálního krvácení po užití misoprostolu. Z tohoto důvodu je třeba misoprostol užít ve zdravotnickém zařízení před chirurgickým výkonem.

#### Riziko potratu před chirurgickým zákrokem

Existuje riziko potratu před chirurgickým zákrokem, i když je toto riziko nízké.

#### Komplikace chirurgického zákroku

Mezi vzácné komplikace patří poškození dělohy.

Vzhledem k potenciální ruptuře dělohy (v prvním trimestru velmi vzácně) a vzhledem k nedostatku studií hodnotících bezpečnost a účinnost při zjištěné děložní zranělosti musí být misoprostol užíván s opatrností v případě fragility dělohy, zejména v případě významné multiparity nebo zjištěné děložní zranělosti. Po podání misoprostolu musí systematicky následovat chirurgické ukončení těhotenství.

Během 14 až 21 dní po chirurgickém ukončení těhotenství se musí uskutečnit kontrolní návštěva. V případě, že se po chirurgickém zákroku vyskytne horečka, bolest, krvácení, je třeba návštěvu uskutečnit ihned.

### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Misoprostol je metabolizován převážně prostřednictvím oxidačních systémů mastných kyselin; bylo prokázáno, že nemá nežádoucí účinky na systém jaterních mikrozomálních oxidáz se smíšenou funkcí (P450).

V důsledku antiprostaglandinového účinku nesteroidních antirevmatik (NSAID) včetně aspirinu (kyseliny acetylsalicylové) může teoreticky dojít k poklesu účinnosti misoprostolu. Existují omezené náznaky, že souběžné podávání nesteroidních antirevmatik (NSAID) v den podání misoprostolu nemá nežádoucí vliv na účinky mifepristonu či misoprostolu na zranění děložního hrdla nebo kontraktilitu dělohy a nesnižuje klinickou účinnost farmakologického ukončení těhotenství.

Antacida mohou snižovat biologickou dostupnost misoprostolu.

Antacida obsahující hořčík mohou zhoršovat průjem způsobený misoprostolem.

### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Selhání ukončení těhotenství (pokračující těhotenství) bylo spojeno s trojnásobně zvýšeným rizikem vrozených vad/malformací u pokračujícího těhotenství po expozici mifepristonu a misoprostolu nebo samotnému misoprostolu oproti kontrolní skupině (přibližně 2 %). Prenatální expozice misoprostolu je spojena zejména s Moebiovým syndromem (kongenitální paralýzou n. facialis vedoucí k hypomimii, problémům se sáním a polykáním a pohyby očí, s vadami končetin nebo bez nich) a se syndromem vrozených konstrikcí (syndrom amniových pruhů) (deformity končetin anebo amputace, mimo jiné

zejména pes equinus, achillie, oligodaktylie, rozštěp patra) a s anomáliemi centrálního nervového systému (cerebrální a kraniální anomálie jako anencefalie, hydrocefalie, cerebelární hypoplazie, defekty neurální trubice). Ženy uvažující o lékařském ukončení těhotenství musí být přesně informovány o rizicích pro plod v případě, že dojde k selhání při potratu a není žádoucí provedení dalšího zákroku vedoucího k ukončení těhotenství.

Z toho plyne:

- Ženy musí být informovány, že vzhledem k riziku selhání metody ukončení těhotenství a vzhledem k riziku pro plod je následná kontrolní návštěva povinná (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Pokud bude při kontrolní návštěvě diagnostikováno selhání metody (u životaschopného pokračujícího těhotenství) a pokud pacientka nadále souhlasí, je třeba ukončit těhotenství pomocí druhého zákroku.
- Pokud si pacientka bude přát, aby těhotenství pokračovalo, je třeba jej pečlivě sledovat pomocí ultrazvuku ve specializovaném zdravotnickém zařízení a věnovat zvláštní pozornost končetinám a hlavě.

### Kojení

Mifepriston je lipofilní sloučenina, která teoreticky může být vylučována do mateřského mléka. Nejsou však k dispozici žádné údaje. Misoprostol se rovněž může vylučovat do mateřského mléka, takže během užívání mifepristonu a misoprostolu nebo misoprostolu samotného ženy nesmí kojit.

### Fertilita

Misoprostol nemá vliv na fertilitu. Jakmile je ukončení těhotenství úplné, žena může znovu otěhotnět. Proto je důležité informovat pacientku, aby začala užívat antikoncepci, jakmile bude ukončení těhotenství potvrzeno.

## **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nejsou známy žádné údaje o vlivu přípravku na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jako nežádoucí účinek se může vyskytovat závrať. Při řízení nebo obsluhování strojů je třeba pamatovat na tento možný nežádoucí účinek.

## **4.8. Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky misoprostolu jsou obvykle způsobeny rozšířením jeho farmakologického účinku a biologickou dostupností přípravku. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální poruchy, například nauzea, zvracení, průjem a bolesti břicha.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je klasifikována následujícím způsobem:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

### Infekce a infestace

*Časté:*

- Infekce po potratu. U méně než 5 % žen bylo hlášeno podezření na infekce nebo potvrzené infekce (endometritida, zánětlivé pánevní onemocnění).

*Velmi vzácné:*

- V souvislosti s neschváleným vaginálním nebo bukalním podáním tablet misoprostolu byly hlášeny velmi vzácné případy závažného nebo fatálního toxického a septického šoku (způsobeného bakteriemi *Clostridium sordellii* nebo *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* skupiny A), s horečkou nebo bez horečky či jiných zjevných známek infekce. Lékaři

si musí být vědomi této potenciálně fatální komplikace (viz bod 4.4. – Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

#### Poruchy imunitního systému

*Není známo:*

- Anafylaxe, hypersenzitivita.

#### Poruchy nervového systému

*Vzácné:*

- Bolest hlavy.

#### Cévní poruchy

Po použití misoprostolu byly hlášeny vzácné, ale závažné kardiovaskulární příhody (srdeční zástava, infarkt myokardu a/nebo spazmus koronárních tepen a závažná hypotenze).

#### Gastrointestinální poruchy

*Velmi časté:*

– Nausea, zvracení, průjem (tyto gastro-intestinální účinky spojené s podáním prostaglandinů jsou hlášeny velmi často).

*Časté:*

- Křeče, lehké nebo středního stupně.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

*Méně časté:*

- Hypersenzitivita: neobvyklé kožní vyrážky (0,2 %).

*Vzácné:*

– Byly také hlášeny ojedinělé případy kopřivky, erythroderma, erythema nodosum, toxické epidermální nekrolýzy.

*Velmi vzácné:*

- Angioedém.

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

*Není známo:*

- Bolest zad.

#### Poruchy reprodukčního systému a prsu

*Velmi časté:*

– Během hodin po užití misoprostolu se velmi často vyskytují děložní kontrakce nebo křeče (v 10 až 45 %).

– Děložní krvácení.

*Časté:*

– K silnému krvácení dochází přibližně v 5 % případů; může si vyžádat hemostatickou kyretáž až v 1,4 % případů.

#### Vrozené, familiální a genetické vady

*Časté:*

- Malformace plodu.

*Vzácné:*

- Smrt plodu.

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Vzácné:*

- Malátnost, vagální symptomy (návaly, závratě, zimnice), horečka.

#### Poranění, otravy a procedurální komplikace

*Vzácné:*

– Ruptura dělohy: Ruptura dělohy byla méně často hlášena po podání prostaglandinu pro ukončení těhotenství v druhém trimestru nebo indukci porodu z důvodu intrauterinního úmrtí plodu ve třetím trimestru. K rupturám dělohy docházelo zejména u multipar a u žen s jizvou po císařském řezu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### **4.9. Předávkování**

Při předávkování je potřebná symptomatická léčba a náležitá lékařská péče. Po podání velmi vysoké dávky 12 mg misoprostolu byly hlášeny gastrointestinální krvácení, poruchy ledvin, akutní rhabdomyolýza, děložní krvácení a úmrtí.

Symptomy související s předávkováním misoprostolu: útlum, třes, křeče, dyspnoe, bolest břicha, průjem, horečka, krvácení, spazmy koronárních tepen, hypotenze a bradykardie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiné gynekologické látky, přípravky podobné oxytocinu - prostaglandiny  
ATC kód: G02AD06

- *Ve všech indikacích*

Při doporučeném dávkování navozuje misoprostol (syntetický analog prostaglandinu E<sub>1</sub>) kontrakce hladkých svalových vláken myometria a relaxaci děložního hrdla. Uterotonické účinky misoprostolu by měly usnadnit otevření děložního hrdla.

Při doporučeném dávkování by misoprostol neměl mít nežádoucí účinky na srdce, játra nebo ledviny.

- *Farmakologické ukončení vyvíjejícího se intrauterinního těhotenství, sekvenční použití v kombinaci s mifepristonem, maximálně do 49 dní trvání amenorey*

Misoprostol se používá v kombinaci s mifepristonem k ukončení těhotenství kratšího než 49 dní trvání amenorey.

V případě časného ukončení těhotenství vede podávání kombinace mifepriston-misoprostol ke zvýšení podílu úspěšnosti přibližně na 95 % a urychluje vypuzení zárodku. Při podávání 600 mg mifepristonu v kombinaci se 400 mikrogramy misoprostolu perorálně nejvýše do 49 dní amenorey je procento úspěšnosti přibližně 95 %.

Uterotonické účinky misoprostolu by měly usnadnit otevření děložního hrdla a vypuzení zbytků děložního obsahu.

### **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Misoprostol je po perorálním podání rychle absorbován, maximální plazmatické hladiny aktivního metabolitu (kyselá forma misoprostolu) se vyskytují přibližně po 30 minutách. Poločas eliminace kyselé formy misoprostolu z krevní plazmy je přibližně 20-40 minut.

#### Distribuce



Méně než 90 % volné kyselé formy misoprostolu se váže na plazmatické proteiny. Misoprostol je metabolizován systémy oxidujícími mastné kyseliny, které jsou přítomny v několika orgánech lidského těla.

#### Eliminace

Po perorálním podání <sup>3</sup>H-misoprostolu se přibližně 73 % radioaktivity vyloučí v moči a přibližně 15 % ve stolici. Přibližně 56 % z celkové radioaktivity je eliminováno močí do 8 hodin.

Podání misoprostolu v potravě nemění biologickou dostupnost kyselé formy misoprostolu, pouze snižuje její maximální koncentraci v plazmě vzhledem k pomalejší absorpci.

### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Při podávání vysokých opakovaných dávek potkanům a králíkům byl misoprostol fetotoxický a embryotoxický. Nebyl zjištěn teratogenní potenciál.

Ve studiích na psech, potkanech a myších s podáváním jednotlivých a opakovaných dávek, které byly několikanásobkem dávky podávané lidem, odpovídaly toxikologické nálezy známým farmakologickým účinkům prostaglandinů typu E, přičemž hlavními symptomy byly průjem, zvracení, mydriáza, tremory a hyperpyrexie.

Intrauterinní, nikoli však intragastrické podání misoprostolu potkanům významně zhoršovalo úmrtnost na děložní infekci způsobenou *Clostridium sordellii* a poškozovalo bakteriální clearance in vivo.

Bylo prokázáno, že misoprostol způsoboval změny homeostázy vápníku u neuronů typu 2a a přispíval k abnormální funkci buněk in vitro. Nerovnováhy v homeostáze vápníku mohou potenciálně ovlivňovat časný vývoj neuronů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Mikrokrytalická celulóza

Hypromelosa

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Hydrogenovaný ricinový olej

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

Blistr PVC-PCTFE/Al: 1 rok.

Blistr OPA-Al-PVC/Al: 2 roky.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Všechny tablety uchovávané mimo blistr nebo tablety, které nebyly ihned použity, je nutno zlikvidovat.

## **6.5. Druh obalu a obsah balení**

1, 4, 16 nebo 40 tablet v jedné krabici.

Tablety jsou baleny v perforovaných dávkovacích blistrech z kombinace PVC-PCTFE/Al nebo OPA-Al-PVC/Al.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

EXELGYN  
216 boulevard Saint-Germain  
75007 Paris  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

54/246/13-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. 6. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 8. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 5. 2024