

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mispregmol 400 mikrograma tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 400 mikrograma mizoprostola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele, okrugle, plosnate tablete, promjera 11 mm i debljine 4,5 mm, s razdjelnim urezom sa svake strane i dvostrukom oznakom "M" utisnutom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

Za prekid trudnoće, antagonist progesterona mifepriston i analog prostaglandina mizoprostol smiju se propisati i primijeniti samo u skladu s nacionalnim zakonima i propisima određene zemlje.

4.1. Terapijske indikacije

Medikamentozni prekid razvoja intrauterine trudnoće sekvencijalnom primjenom, s mifepristonom, do 49. dana amenoreje (vidjeti dio 4.2).

Priprema grlića maternice prije kirurškog prekida trudnoće u prvom tromjesečju.

Mizoprostol je indiciran u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

- Medikamentozni prekid razvoja intrauterine trudnoće sekvencijalnom primjenom, s mifepristonom, do 49. dana amenoreje.

Mizoprostol se uzima peroralno kao jednokratna doza od 400 mikrograma 36 do 48 sati nakon uzimanja jednokratne peroralne doze mifepristona od 600 mg. Informacije o doziranju mifepristona mogu se pronaći u informacijama o lijeku za mifepriston.

Povraćanje unutar 30 minuta nakon uzimanja može dovesti do smanjene djelotvornosti mizoprostola: u tom se slučaju preporučuje peroralno uzimanje nove tablete mizoprostola od 400 mikrograma.

- Priprema grlića maternice prije kirurškog prekida trudnoće u prvom tromjesečju:

Mizoprostol se uzima peroralno kao jednokratna doza od 400 mikrograma 3 - 4 sata prije kirurškog zahvata. Povraćanje unutar 30 minuta nakon uzimanja doze može dovesti do smanjene djelotvornosti mizoprostola: u tom se slučaju preporučuje uzeti novu tabletu mizoprostola od 400 mikrograma.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su samo ograničeni podaci o primjeni mizoprostola u adolescentica.

Način primjene

Tablete mizoprostola su **samo za peroralnu primjenu** i ne smiju se primjenjivati drugim putem primjene.

4.3. Kontraindikacije

- ***U svim slučajevima***
 - preosjetljivost na mizoprostol ili druge prostaglandine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
 - trudnoća koja nije potvrđena ultrazvučnim pregledom ili biološkim testovima
 - sumnja na ektopičnu trudnoću

- ***U indikaciji za medikamentozni prekid trudnoće, u kombinaciji s mifepristonom:***
 - kontraindikacija za mifepriston
 - trudnoća nakon 49 dana amenoreje.

Kad se mizoprostol primjenjuje u kombinaciji s mifepristonom, molimo vas da pročitate i kontraindikacije za mifepriston.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

- ***U svim slučajevima***

U odsutnosti posebnih ispitivanja, ne preporučuje se primjena mizoprostola u bolesnica s:

- ***malnutricijom***
- ***zatajenjem jetre***
- ***zatajenjem bubrega***

Upozorenja

Zbog svojih abortivnih svojstava, mizoprostol se nikad ne smije primjenjivati u trudnica koje žele iznijeti svoju trudnoću do kraja.

Dob trudnoće mora se odrediti uzimanjem anamneze i kliničkim pregledom žene. Uvijek se preporučuje ultrazvuk uterusa.

Ostalo

Postoji rizik od senzibilizacije jer sadrži ricinusovo ulje.

Teratogenost

Bolesnice koje nakon primjene ovog režima odluče nastaviti trudnoću moraju biti obaviještene o riziku od teratogenosti. Taj je rizik svojstven cilju režima mifepristonom i mizoprostolom ili samo mizoprostolom i veći je ako je režim primjene drugačiji od onog opisanog u dijelu 4.2 Doziranje i način primjene. Izloženost fetusa mizoprostolu ili mifepristonu povećava rizik od razvoja Moebiusovog sindroma i/ili sindroma amnionskih traka i/ili anomalija središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.6). Potrebno je razmotriti neki drugi postupak prekida trudnoće. U slučaju nastavka trudnoće, mora se provoditi strogi nadzor ultrazvukom u specijaliziranom centru.

Aloimunizacija na Rhesus-faktor

Prekid trudnoće zahtijeva određivanje Rh-faktora i sprječavanje aloimunizacije na Rh-faktor, kao i druge opće mjere koje se obično poduzimaju tijekom svakog prekida trudnoće.

Mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni rizik

Rijetki ali ozbiljni kardiovaskularni incidenti (infarkt miokarda i/ili spazam koronarnih arterija i teška hipotenzija) zabilježeni su nakon intravaginalne i intramuskularne primjene visoke doze analoga prostaglandina, uključujući mizoprostol. Zbog tog razloga, u žena s čimbenicima rizika za kardiovaskularnu bolest (npr. dob iznad 35 godina uz kronično pušenje, hiperlipidemiju, šećernu bolest) ili ustanovljenom kardiovaskularnom bolešću treba se primjenjivati s oprezom.

Početak kontracepcije nakon prekida trudnoće

Tijekom kliničkih ispitivanja, bilo je novih trudnoća koje su nastale između ekspanzije embrija i ponovne uspostave menstruacije. Stoga se, kad se medicinski potvrdi prekid trudnoće, preporučuje odmah započeti s kontracepcijom.

- **Medikamentozni prekid razvoja intrauterine trudnoće sekvencijalnom primjenom, s mifepristonom, do 49. dana amenoreje.**

Upozorenja

Mizoprostol se UZIMA SAMO peroralnim putem:

- u dozi koja nije viša od 400 mikrograma
- nakon prethodne primjene 600 mg mifepristona
- u roku od 36 - 48 sati nakon uzimanja mifepristona

Primjena režima izvan odobrenih indikacija povećava SVE rizike povezane s ovom metodom

Ova metoda zahtijeva aktivnu uključenost žene koja mora biti obaviještena o uvjetima primjene metode:

- nužnost da se primjena mizoprostola kombinira s mifepristonom koji se primjenjuje 36 – 48 sati prije primjene ovog lijeka,
- potreba da se obavi kontrolni pregled u roku od 14 do 21 dan nakon uzimanja mifepristona da bi se provjerilo je li ekspanzija potpuna,
- mogući neuspjeh metode, koji će dovesti do prekida trudnoće drugim postupkom za prekid trudnoće.

Zbog mogućih akutnih učinaka mizoprostola, žene moraju biti potpuno upoznate s vjerojatnim znakovima i simptomima koje mogu imati i moraju imati izravni pristup zdravstvenoj ustanovi telefonski ili lokalnim pristupom.

U slučaju da trudnoća nastupi uz postavljeni intrauterini uložak, taj se uložak mora ukloniti prije primjene mifepristona/mizoprostola.

Rizici povezani s metodom:

Djelotvornost medikamentozne metode prekida trudnoće smanjuje se:

- kad se strogo ne primjenjuje propisani režim
- s paritetom.

Neuspjeh

Kada se medikamentozni prekid trudnoće proveo do 49. dana amenoreje i nakon peroralne primjene, postoji nezanemarivi rizik od nastavka trudnoće u 1% slučajeva. Zbog toga je obavezan kontrolni

pregled kako bi se provjerilo je li ekspulzija bila potpuna. U rijetkim slučajevima nepotpune ekspulzije, može biti potrebna revizija kirurškim putem.

Krvarenje

Bolesnica mora biti obaviještena o pojavi produljenog vaginalnog krvarenja (prosječno oko 12 dana ili više od uzimanja mifepristona), koje može biti obilno. Krvarenje nastaje u gotovo svim slučajevima i ni na koji način nije dokaz potpune ekspulzije.

Krvarenje može nastati vrlo brzo nakon uzimanja mizoprostola, a ponekad kasnije:

- u 60%, ekspulzija nastaje unutar 4 sata nakon uzimanja mizoprostola
- u 40%, ekspulzija nastaje unutar 24 do 72 sata nakon uzimanja mizoprostola.

Rijetko, ekspulzija može nastati prije primjene mizoprostola (oko 3% slučajeva). To ne isključuje kontrolni pregled kako bi se provjerilo je li ekspulzija bila potpuna i je li maternica prazna.

Bolesnicu treba obavijestiti da ne putuje daleko od zdravstvene ustanove gdje joj je propisana terapija sve dok se ne potvrdi potpuna ekspulzija. Dobit će precizne upute kome da se obrati i kamo da ode u slučaju nastanka nekog problema, osobito u slučaju prekomjernog vaginalnog krvarenja. To je krvarenje koje traje dulje od 12 dana i/ili je obilnije od normalnog menstrualnog krvarenja.

Kontrolni pregled mora se obaviti u razdoblju od 14 do 21 dan nakon uzimanja mifepristona kako bi se odgovarajućim sredstvima (klinički pregled, zajedno s mjerenjem beta-hCG-a ili pregledom ultrazvukom) potvrdilo da je ekspulzija bila potpuna i da je vaginalno krvarenje prestalo. U slučaju upornog krvarenja (čak i blagog) nakon kontrolnog pregleda, njegov prestanak mora se provjeriti u roku od nekoliko dana.

Uporno vaginalno krvarenje u ovom slučaju može značiti nepotpuni pobačaj ili nedijagnosticiranu ektopičnu trudnoću te je potrebno razmotriti odgovarajuće liječenje.

Budući da teško krvarenje koje zahtijeva hemostatsku kiretažu nastaje u 0 do 1,4% slučajeva tijekom medikamentozne metode prekida trudnoće, potrebno je posvetiti posebnu pozornost bolesnicama s poremećajima hemostaze sa smanjenom sposobnošću zgrušavanja krvi ili anemijom. Odluku o tome da li da se primijeni medikamentozna ili kirurška metoda treba donijeti uz savjet specijalista, sukladno vrsti hemostatskog poremećaja ili težini anemije.

Ako se na kontrolnom pregledu dijagnosticira da nije došlo do prekida trudnoće, ženi će se predložiti drugi postupak prekida trudnoće.

Infekcija

Uz medikamentozni pobačaj izveden neodobrenom vaginalnom ili bukalnom primjenom tableta mizoprostola zabilježeni su ozbiljni slučajevi (uključujući smrtne slučajeve) toksičnog šoka i septičkog šoka nakon infekcije atipičnim patogenima (*Clostridium sordellii* i *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, skupine A *Streptococcus*).

Kliničari moraju biti svjesni ove moguće smrtonosne komplikacije.

Mjere opreza pri uporabi

Ostalo

Potrebno je primjenjivati i mjere opreza koje se odnose na mifepriston.

- ***Priprema grlića maternice prije kirurškog prekida trudnoće u prvom tromjesečju.***

Upozorenja

Mizoprostol se UZIMA SAMO peroralnim putem :
- u dozi koja nije viša od 400 mikrograma

Primjena režima izvan odobrenih indikacija povećava SVE rizike povezane s ovom metodom

- Nema podataka o pripremi grlića maternice mizoprostolom prije kirurškog prekida trudnoće nakon prvog tromjesečja,
- Bolesnicu treba obavijestiti o posebnim zahtjevima kirurške metode; lokalnoj ili općoj anesteziji i kratkoj hospitalizaciji,

Stopa neuspjeha

Stopa uspjeha kirurškog prekida trudnoće je iznad 97,7%, što znači da je stopa neuspjeha oko 2,3%. Zbog tog je rizika kontrolni pregled obavezan kako bi se provjerilo da je pobačaj potpun. U rijetkim slučajevima neuspješnog prekida trudnoće, može biti neophodno provesti drugi postupak.

Krvarenje

Bolesnicu treba obavijestiti da nakon uzimanja mizoprostola može nastupiti jako vaginalno krvarenje. Zato mizoprostol treba po mogućnosti uzeti na klinici prije kirurškog postupka.

Rizik od pobačaja prije kirurškog postupka

Postoji rizik od pobačaja prije kirurškog postupka, premda je taj rizik nizak.

Komplikacija kirurškog postupka

Rijetka komplikacija uključuje oštećenje uterusa.

Zbog moguće ruptуре uterusa (vrlo rijetko u prvom tromjesečju) i zbog nedostatka ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti kod uterusa s ožiljcima, mizoprostol se mora primjenjivati s oprezom u slučaju fragilnosti uterusa, osobito u slučaju značajnog broja porođaja ili uterusa s ožiljkom.

Nakon liječenja mizoprostolom sustavno mora uslijediti kirurški prekid trudnoće.

Kontrolni pregled mora se obaviti u roku od 14 do 21 dan nakon kirurškog prekida trudnoće . U slučaju vrućice, bola, krvarenja koji nastanu nakon kirurškog postupka, pregled se mora obaviti odmah.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mizoprostol se pretežno metabolizira putem sustava oksidacije masnih kiselina i pokazalo se da nema štetnih učinaka na enzimski sustav oksidaza miješanih funkcija (P450) u mikrosomima jetre.

Smanjena djelotvornost mizoprostola teoretski može nastati zbog antagonističkih svojstava nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), uključujući aspirin (acetilsalicilatna kiselina), u odnosu na prostaglandine. Ograničeni dokazi ukazuju na to da istodobna primjena NSAIL-ova na dan primjene mizoprostola nema nepovoljan utjecaj na učinke mifepristona ili mizoprostola na sazrijevanje grlića maternice ili kontraktilnost maternice i ne smanjuje kliničku djelotvornost medikamentoznog prekida trudnoće.

Antacidi mogu smanjiti bioraspoloživost mizoprostola.

Antacidi koji sadrže magnezij mogu pogoršati proljev prouzročen mizoprostolom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neuspjeli prekid trudnoće (nastavak trudnoće) povezana je s trostruko povećanim rizikom od urođenih mana/malformacija kod nastavka trudnoće izložene mifepristonu i mizoprostolu ili samo mizoprostolu, u usporedbi s kontrolnom skupinom (približno 2%). Prenatalna izloženost mizoprostolu naročito je povezana je s Moebiusovim sindromom (kongenitalna facijalna paraliza koja dovodi do hipomimije, poteškoća sa sisanjem i gutanjem i pokretima očiju, s defektima udova ili bez njih) i sindromom amnionskih traka (deformacije/amputacije udova, osobito uvrnuto stopalo, aheirija, oligodaktilija i rascjep nepca, između ostalog), te anomalijama središnjeg živčanog sustava (cerebralne i kranijalne anomalije poput anencefalije, hidrocefalije, cerebralna hipoplazije, defekata neuralne cijevi).

Ženama koje razmišljaju o medicinskom prekidu trudnoće treba precizno objasniti rizike za fetus ako pobačaj ne uspije, a drugi postupak prekida trudnoće nije poželjan.

Posljedično:

- Žene trebaju biti obaviještene o tome da je zbog rizika od neuspjeha metode prekida trudnoće i rizika za fetus obavezan kontrolni pregled (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).
- Ako se na kontrolnom pregledu dijagnosticira neuspjeh postupka (održana trudnoća), te ako se žena i dalje slaže, prekid trudnoće treba dovršiti drugim postupkom za prekid trudnoće.
- Ako bolesnica želi nastaviti trudnoću, potrebno je provoditi pažljivo praćenje trudnoće pod kontrolom ultrazvuka, uz osobitu pozornost na udove i glavu, u specijaliziranom centru.

Dojenje

Mifepriston je lipofilni spoj i teoretski se može izlučivati u majčino mlijeko. Međutim, nema dostupnih podataka. Mizoprostol se također može izlučivati u majčino mlijeko i zbog toga žene moraju izbjegavati dojenje dok uzimaju mifepriston i mizoprostol ili samo mizoprostol.

Plodnost

Mizoprostol ne utječe na plodnost. Moguće je da žena ponovno zatrudni odmah po prekidu trudnoće. Stoga je važno savjetovati ženi da odmah nakon što se potvrdi prekid trudnoće započne s kontracepcijom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema poznatih podataka koji pokazuju utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima. Kao nuspojava, može nastati omaglica. Ovu moguću nuspojavu treba uzeti u obzir kad se upravlja vozilima ili radi sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave mizoprostola obično su posljedica farmakološkog djelovanja i bioraspoloživosti lijeka. Najčešće nuspojave su gastrointestinalni poremećaji, npr. mučnina, povraćanje, proljev i abdominalna bol.

Učestalost nastanka nuspojave klasificirana je na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko (<1/10 000)
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije

Često:

- Infekcija nakon pobačaja. Sumnja na infekciju ili potvrđena infekcija (endometritis, upalna bolest zdjelice) zabilježene su u manje od 5% žena.

Vrlo rijetko:

- Vrlo rijetki slučajevi ozbiljnog ili smrtonosnog toksičkog ili septičkog šoka (prouzročenog bakterijama *Clostridium sordellii* ili *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* skupine A), koji mogu biti praćeni vrućicom ili bez vrućice ili drugih vidljivih simptoma infekcije, zabilježeni su uz neodobrenu vaginalnu ili bukalnu primjenu tableta mizoprostola. Kliničari moraju imati na umu ovu potencijalno smrtonosnu komplikaciju (vidjeti dio 4.4. – Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni).

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato:

- anafilaksija, preosjetljivost

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko:

- glavobolja

Krvožilni poremećaji

Rijetki, ali ozbiljni kardiovaskularni incidenti (infarkt miokarda i/ili spazam koronarnih arterija i teška hipotenzija) zabilježeni su uglavnom uz neodobrenu vaginalnu primjenu tableta mizoprostola.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često:

- mučnina, povraćanje, proljev (ovi gastrointestinalni učinci često su zabilježeni u vezi s primjenom prostaglandina).

Često:

- grčevi, blagi ili umjereni

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često:

- preosjetljivost: manje česti kožni osipi (0,2%).

Rijetko:

- Zabilježeni su i pojedinačni slučajevi urtikarije, eritrodermije, nodoznog eritema i toksične epidermalne nekrolize.

Vrlo rijetko:

- angioedem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato:

- bol u leđima

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često:

- vrlo česte kontrakcije ili grčevi maternice (10 do 45%) u razdoblju od nekoliko sati nakon uzimanja mizoprostola.

- uterino krvarenje

Često:

- Jako krvarenje nastaje u približno 5% slučajeva i može zahtijevati hemostatsku kiretažu u do 1,4% slučajeva.

Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji

Često:

- fetalne malformacije

Rijetko:

- fetalna smrt

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko:

- malaksalost, vagalni simptomi (navale vrućine, omaglica, zimice), vrućica

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Rijetko:

- Ruptura uterusa: ruptura uterusa rijetko je zabilježena nakon primjene prostaglandina za izazivanje prekida trudnoće u drugom tromjesečju ili indukciju poroda u slučaju smrti fetusa u maternici tijekom trećeg tromjesečja. Rupture uterusa osobito su se javljale u višerotkinja i žena s ožiljkom od carskog reza.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, potrebno je primijeniti simptomatsko liječenje i odgovarajuću medicinsku skrb. Gastrointestinalno krvarenje, zatajenje bubrega, akutna rabdomioliza, uterino krvarenje i smrt zabilježeni su nakon goleme doze od 12 mg mizoprostola.

Simptomi povezani s predoziranjem mizoprostolom: sedacija, tremor, konvulzije, dispneja, abdominalna bol, proljev, vrućica, krvarenje, spazam koronarnih arterija, hipotenzija i bradikardija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali ginekološki lijekovi, uterotonici - prostaglandini

ATK oznaka: G02AD06

- *U svim slučajevima*

Mizoprostol (sintetički analog prostaglandina E₁) u preporučenoj dozi inducira kontrakcije glatkih mišićnih vlakana miometrija i opuštanje grlića maternice. Uterotonička svojstva mizoprostola trebaju olakšati otvaranje grlića maternice.

U preporučenoj dozi, mizoprostol ne bi trebao imati srčane, jetrene ili bubrežne nuspojave.

- *Medikamentozni prekid razvoja intrauterine trudnoće sekvencijalnom primjenom, s mifepristonom, do 49. dana amenoreje.*

Mizoprostol se koristi u kombinaciji s mifepristonom za prekid trudnoće do ≤ 49 dana amenoreje.

U slučaju ranog prekida trudnoće, kombinacija mifepriston-mizoprostol dovodi do povećanja stope uspjeha u približno 95% slučajeva i ubrzava izbacivanje zametka. Stopa uspjeha je oko 95% kada se 600 mg mifepristona kombinira s mizoprostolom u dozi od 400 mikrograma peroralno kod amenoreje u trajanju do 49 dana.

Uterotonička svojstva mizoprostola trebaju olakšati otvaranje grlića maternice i izbacivanje intrauterinih ostataka.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Mizoprostol se brzo apsorbira nakon peroralne primjene, a vršne vrijednosti djelatnog metabolita u plazmi (kiseline mizoprostola) nastaju nakon približno 30 minuta. Poluvijek eliminacije kiseline mizoprostola iz plazme je 20-40 minuta.

Distribucija

Manje od 90% slobodne kiseline mizoprostola vezano je za proteine plazme. Mizoprostol se metabolizira putem sustava oksidacije masnih kiselina, koji su prisutni u nekoliko organa u ljudskom tijelu.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene ³H-mizoprostola, približno 73% radioaktivnosti izluči se mokraćom, a približno 15% stolicom. Približno 56% ukupne radioaktivnosti eliminira se unutar 8 sati mokraćom.

Primjena mizoprostola s hranom ne mijenja bioraspoloživost kiseline mizoprostola, ali smanjuje maksimalnu koncentraciju u plazmi zbog sporije apsorpcije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Kod ponovljene primjene visokih doza u štakora i kunića, mizoprostol je bio fetotoksičan i embriotoksičan. Nije bio opažen teratogeni potencijal.

U ispitivanjima jednokratne doze i ponovljenih doza u pasa, štakora i miševa pri višestruko višim dozama od onih koje se primjenjuju u ljudi, toksikološki nalazi bili su sukladni poznatim farmakološkim učincima prostaglandina tipa E, s time da su glavni simptomi bili proljev, povraćanje, midrijaza, tremor i hiperpireksija.

Intrauterina, ali ne intragastrična primjena mizoprostola ženkama štakora značajno je povećala mortalitet od uterine infekcije bakterijom *Clostridium sordellii* i narušila bakterijski klirens *in vivo*.

Pokazalo se da mizoprostol mijenja homeostazu kalcija u neuro-2a stanicama i pridonosi abnormalnoj staničnoj funkciji *in vitro*. Neravnoteža u homeostazi kalcija može potencijalno utjecati na rani razvoj živčanih stanica.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
natrijev škrobglikolat (vrsta A)
ricinusovo ulje, hidrogenirano

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

PVC-PCTFE/Alu blister: 1 godina
OPA-Alu-PVC/Alu blister: 2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Svaka tableta koja se čuva izvan blistera i odmah ne primijeni, mora se baciti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

1, 4, 16 ili 40 tableta u kartonskoj kutiji.
Tablete su pakirane u PVC-PCTFE/Alu ili OPA-Alu-PVC/Alu perforiranim blisterima, djeljivim na jedinične doze.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Pariz
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-148237306

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. lipnja 2016.

Datum obnove odobrenja: 17. kolovoza 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. studenoga 2020.