

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topogyne 400 micrograme comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține misoprostol 400 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă, cu un diametru de 11 mm și o grosime de 4,5 mm, cu linie de divizare pe fiecare față, având marcat de două ori litera „M” pe una dintre fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

Pentru întreruperea sarcinii, medicamentul antiprogesteronic mifepristonă și analogul prostaglandinic misoprostol pot fi prescrise și administrate doar în conformitate cu legile și reglementările naționale.

4.1. Indicații terapeutice

Întreruperea medicamentoasă a unei sarcini intrauterine în evoluție, prin administrare secvențială în asociere cu mifepristonă, până la 49 de zile de amenoree (vezi pct. 4.2.).

Pregătirea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii în primul trimestru.

Misoprostol este indicat la adulți.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

- Întreruperea medicamentoasă a unei sarcini intrauterine în evoluție, prin administrare secvențială în asociere cu mifepristonă, până la 49 de zile de amenoree:

Misoprostol se administrează oral sub formă de doză unică de 400 micrograme, la 36 până la 48 de ore după administrarea orală a unei doze unice de 600 mg mifepristonă. Informații despre dozele de mifepristonă sunt disponibile în informațiile despre medicament ale mifepristonei.

Vărsăturile care se produc în mai puțin de 30 de minute de la administrare pot duce la scăderea eficacității misoprostolului: în acest caz se recomandă administrarea orală a unui alt comprimat de 400 micrograme misoprostol.

- Pregătirea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii în primul trimestru:

Misoprostol se administrează oral sub formă de doză unică de 400 micrograme, la 3 până la 4 ore înainte de operația chirurgicală.

Vărsăturile care se produc în mai puțin de 30 de minute de la administrare pot duce la scăderea eficacității misoprostolului: în acest caz se recomandă administrarea orală a unui alt comprimat de 400 micrograme misoprostol.

Copii și adolescenți

Doar date limitate sunt disponibile privind utilizarea misoprostolului la adolescente.

Mod de administrare

Comprimatele de misoprostol sunt **doar pentru administrare orală** și nu trebuie utilizate pe nicio altă cale de administrare.

4.3. Contraindicații

- **În toate situațiile**
 - Hipersensibilitate la misoprostol sau la alte prostaglandine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
 - Sarcină neconfirmată prin examen ecografic sau teste biologice
 - Suspiciune de sarcină ectopică
- **Pentru indicația întreruperea medicamentoasă a sarcinii, în asociere cu mifepristonă:**
 - Contraindicație pentru mifepristonă
 - Sarcină după a 49-a zi de amenoree

Atunci când misoprostol se utilizează în asociere cu mifepristona, se recomandă a se consulta și contraindicațiile pentru mifepristonă.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- **În toate situațiile**

În absența studiilor specifice, misoprostol nu este recomandat pentru utilizarea la paciențe cu:

- **Malnutriție**
- **Insuficiență hepatică**
- **Insuficiență renală**

Atenționări

Din cauza proprietăților abortive, misoprostol nu trebuie utilizat niciodată la o femeie cu o sarcină în evoluție, în cazul în care dorește să ducă sarcina la termen complet.

Vârsta sarcinii trebuie stabilită pe baza întrebărilor adresate pacienței și a examenului clinic efectuat. Se recomandă întotdeauna ecografia uterină.

Altele

Datorită prezenței uleiului de ricin, există riscul unei hipersensibilizări.

Teratogenitate

Paciențele care decid să continue sarcina după tratament trebuie informate asupra riscului de teratogenitate. Acest risc este inerent, din cauza obiectivului schemei de tratament cu mifepristonă și misoprostol sau doar cu misoprostol și este crescut atunci când se utilizează o altă schemă terapeutică decât cea menționată la pct. 4.2. Doze și mod de administrare. Expunerea fătului la misoprostol sau mifepristonă crește riscul de dezvoltare a sindromului Moebius și/sau a sindromului de bridă amniotică și/sau a anomaliilor la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.6). Se va avea în vedere o a doua procedură de întrerupere a sarcinii. În cazul continuării sarcinii, o monitorizare atentă prin examen ecografic trebuie efectuată în centre specializate.

Aloimunizare Rh

Înteruperea sarcinii necesită determinarea factorului Rhesus și, prin urmare, prevenirea aloimunizării Rh, precum și alte măsuri de ordin general care se iau, de obicei, în cadrul oricărei întreruperi de sarcină.

Precauții pentru utilizare

Risc cardiovascular

Au fost raportate accidente cardiovasculare rare, dar grave (infarct miocardic și/sau spasm al arterelor coronare și hipotensiune arterială severă) în urma administrării intravaginale și intramusculare a unei doze mari de analog prostaglandinic, inclusiv misoprostol. Din acest motiv, pacientele cu factori de risc pentru boli cardiovasculare (de exemplu, vârstă peste 35 de ani și fumătoare cronice, hiperlipidemie, diabet zaharat) sau boală cardiovasculară confirmată trebuie tratate cu prudență.

Inițierea contracepției după întreruperea medicamentoasă a sarcinii

În timpul studiilor clinice, s-au produs noi sarcini între expulzia embrionului și reluarea menstruației. Prin urmare, după confirmarea medicală a întreruperii sarcinii prin metoda medicamentoasă, se recomandă inițierea imediată a contracepției.

- **Înteruperea medicamentoasă a sarcinii, prin administrare secvențială în asociere cu mifepristonă, până la 49 de zile de amenoree**

Atenționări

Misoprostol TREBUIE UTILIZAT doar pe cale orală:

- la o doză de maxim 400 micrograme
- după o administrare prealabilă de 600 mg mifepristonă
- în intervalul de 36 până la 48 de ore după administrarea de mifepristonă

Utilizarea unei scheme de tratament în afara celei specificate crește TOATE riscurile asociate metodei.

Această metodă necesită participarea activă a pacientei, care trebuie informată asupra cerințelor metodei:

- necesitatea de a combina tratamentul cu mifepristonă, care se va administra cu 36 până la 48 de ore înainte de administrarea acestui medicament,
- necesitatea unei vizite de control în decurs de 14 până la 21 de zile de la administrarea mifepristonei, pentru a verifica expulzia completă,
- posibilul eșec al metodei, care duce la necesitatea întreruperii sarcinii printr-o a doua procedură de întrerupere a sarcinii.

Din cauza posibilelor efecte acute ale misoprostolului, pacientele trebuie să primească informații complete cu privire la semnele și simptomele probabile pe care le pot prezenta și trebuie să aibă acces direct la centrul de tratament prin telefon sau acces local.

În cazul unei sarcini apărute în prezența unui dispozitiv intrauterin in situ, acest dispozitiv trebuie înlăturat înainte de administrarea mifepristonei/misoprostolului.

Riscuri asociate metodei:

Eficacitatea metodei de întrerupere medicamentoasă a sarcinii scade:

- Atunci când schema terapeutică aprobată nu este aplicată cu strictețe,
- La multipare

Eșecuri

Riscul non-neglijabil de continuare a sarcinii are loc în 1% dintre cazurile în care întreruperea medicamentoasă a sarcinii s-a produs la mai puțin de 49 de zile de amenoree și în urma administrării

orale. Acest risc face obligatorie vizita de urmărire pentru a verifica expulzia completă. În cazuri rare de expulzie incompletă, poate fi necesară o corectare chirurgicală.

Sângerare

Pacienta trebuie informată cu privire la producerea unei sângerări vaginale prelungite (în medie, aproximativ 12 zile sau mai mult după administrarea mifepristonei) care poate fi abundentă. Sângerarea se produce în aproape toate cazurile și nu reprezintă sub nicio formă o dovadă a expulziei complete.

Sângerările se pot produce foarte rapid după administrarea de misoprostol, iar uneori mai târziu:

- în 60% dintre cazuri, expulzia are loc în decurs de 4 ore de la administrarea de misoprostol
- în 40% dintre cazuri, expulzia are loc în decurs de 24 până la 72 de ore de la administrarea de misoprostol.

Rareori, expulzia poate avea loc înainte de administrarea de misoprostol (în aproximativ 3% dintre cazuri). Acest lucru nu exclude vizita de control pentru a verifica expulzia completă și dacă uterul este gol.

Pacienta trebuie informată că nu trebuie să călătorească la mare distanță de centrul care prescrie tratamentul atât timp cât nu a fost consemnată expulzia completă. Pacienta va primi instrucțiuni precise cu privire la persoana pe care trebuie să o contacteze și instituția căreia trebuie să i se adreseze în cazul apariției oricăror probleme, în special în caz de sângerări vaginale excesive. Acestea sunt sângerările care durează mai mult de 12 zile și/sau care sunt mai abundente decât sângerările menstruale normale.

O vizită de control trebuie să aibă loc în decursul unei perioade de 14 până la 21 de zile de la administrarea mifepristonei, pentru a se verifica prin mijloace adecvate (examen clinic, alături de determinarea concentrației de beta-hCG sau ecografie) dacă expulzia a fost completă și dacă sângerarea vaginală s-a oprit. În caz de sângerare persistentă (chiar și ușoară) după vizita de control, încetarea ei trebuie urmărită câteva zile.

Persistența sângerărilor vaginale în această fază poate însemna un avort incomplet sau o sarcină ectopică nedagnosticată și trebuie avut în vedere un tratament corespunzător.

Întrucât sângerarea abundentă care necesită chiuretaj hemostatic se produce în 0 până la 1,4% dintre cazuri în timpul metodei medicamentoase de întrerupere a sarcinii, trebuie să se acorde o atenție deosebită pacientelor cu tulburări hemostatice cu hipocoagulabilitate sau cu anemie. Decizia de a utiliza metoda medicamentoasă sau metoda chirurgicală trebuie luată prin consult de specialitate, în funcție de tipul de tulburare hemostatică și de gradul anemiei.

În cazul unei sarcini în evoluție diagnosticată după vizita de control, pacientei i se va propune o a doua metodă de întrerupere a sarcinii.

Infecție

Cazuri grave (inclusiv letale) de șoc toxic și șoc septic ca urmare a infecțiilor cu microorganisme patogene atipice (*Clostridium sordellii* și *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* de grup A) au fost raportate în cazul avortului medicamentos efectuat prin administrarea vaginală sau bucală neautorizată a comprimatelor de misoprostol. Clinicienii trebuie să țină cont de aceste complicații potențial letale.

Precauții pentru utilizare

Altele

Precauțiile referitoare la mifepristonă trebuie, de asemenea, respectate.

- **Pregătirea colului uterin înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii în primul trimestru**

Atenționări

***Misoprostol TREBUIE UTILIZAT doar pe cale orală:
- la o doză de maxim 400 micrograme***

Utilizarea unei scheme de tratament în afara celei specificate crește TOATE riscurile asociate metodei.

- Nu sunt disponibile date cu privire la pregătirea colului uterin folosind misoprostol înainte de întreruperea chirurgicală a sarcinii după primul trimestru.
- Pacientele trebuie informate cu privire la cerințele specifice pentru metoda chirurgicală: necesitatea anesteziei locale sau generale și spitalizarea de scurtă durată.

Rata de eșec

Rata de succes a avortului chirurgical este peste 97,7%, ceea ce înseamnă o rată de eșec de aproximativ 2,3%. Acest risc face obligatorie vizita de urmărire pentru a verifica faptul că avortul este complet. În cazurile rare în care se înregistrează eșecul avortului, poate fi necesară o nouă procedură chirurgicală.

Sângerare

Pacienta trebuie informată cu privire la posibilitatea producerii unei sângerări vaginale abundente după administrarea misoprostolului. Ca urmare, este de preferat ca misoprostolul să fie administrat înainte de procedura chirurgicală în centrul de tratament.

Riscul de avort înainte de procedura chirurgicală

Există un risc de avort înainte de efectuarea procedurii chirurgicale, chiar dacă acest risc este mic.

Complicații ale procedurii chirurgicale

Complicații rare ce includ lezarea uterului.

Datorită potențialului de ruptură uterină (foarte rară în primul trimestru) și absenței studiilor de siguranță și eficacitate în cazul uterului cicatriceal, misoprostolul trebuie utilizat cu prudență în cazurile de fragilitate uterină, în special în cazurile de multiparitate semnificativă și al uterului cicatriceal.

Tratamentul cu misoprostol trebuie urmat în mod sistematic de întreruperea chirurgicală a sarcinii.

O vizită de control trebuie să aibă loc în decursul unei perioade de 14 până la 21 de zile de la întreruperea chirurgicală a sarcinii. În caz de febră, durere, sângerare care apar după intervenția chirurgicală, această vizită trebuie efectuată imediat.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Misoprostol este metabolizat predominant pe calea sistemelor de oxidare a acizilor grași și nu a demonstrat niciun efect advers asupra sistemului hepatic enzimatic oxidativ microzomal cu funcție mixtă (P450).

O scădere a eficacității misoprostolului se poate produce, teoretic, din cauza proprietăților antiprostaglandinice ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), incluzând acidul acetilsalicilic. Dovezi limitate sugerează că administrarea concomitentă a AINS în ziua administrării misoprostol nu influențează negativ efectele mifepristonei sau misoprostolului asupra maturării cervicale sau a contractilității uterine și nu reduce eficacitatea clinică a întreruperii medicamentoase a sarcinii.

Antiacidele pot scădea biodisponibilitatea misoprostolului.

Antiacidele care conțin magneziu pot agrava diareea cauzată de misoprostol.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Eșecul întreruperii sarcinii (sarcina în derulare) a fost asociat cu creșterea de 3 ori a riscului de defecte/malformații congenitale pentru sarcinile în evoluție expuse la mifepristonă și misoprostol sau doar la misoprostol, comparativ cu grupul de control (circa 2%). În mod particular, expunerea prenatală la misoprostol a fost asociată cu sindrom Moebius (paralizie facială congenitală ce poate duce la hipomimie, tulburări ale suptului și ale deglutiției și tulburări ale mișcărilor oculare, cu sau fără malformații ale membrelor) și cu sindrom de bridă amniotică (deformări/amputații ale membrelor, în special picior varus, acheirie, oligodactilie, gură de lup) și anomalii ale sistemului nervos central (anomalii cerebrale și craniene, cum sunt anencefalia, hidrocefalia, hipoplazia cerebeloasă, defecte ale tubului neural).

Pacientele care au în vedere întreruperea pe cale medicamentoasă a sarcinii trebuie informate complet în legătură cu riscurile pentru făt în cazul în care se produce un eșec al avortului și nu se dorește o a doua procedură de întrerupere a sarcinii.

În consecință:

- Pacientele trebuie informate că, din cauza riscului de eșec al metodei de întrerupere a sarcinii și din cauza riscului pentru făt, vizita de control este obligatorie (vezi pct. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).
- În cazul diagnosticării unui eșec al metodei la vizita de control (sarcină viabilă în evoluție) și dacă pacienta este în continuare de acord, întreruperea sarcinii trebuie finalizată printr-o a doua procedură de întrerupere a sarcinii.
- În cazul în care pacienta dorește să continue sarcina, o monitorizare ecografică atentă a sarcinii, cu o atenție specială asupra membrelor și a capului, trebuie instituită într-un centru specializat.

Alăptarea

Mifepristona este un medicament lipofil și poate fi, teoretic, eliminat în laptele matern la om. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date. De asemenea, misoprostolul poate fi eliminat în laptele matern și, în consecință, pacientele trebuie să evite alăptarea în timpul administrării de mifepristonă și misoprostol sau doar de misoprostol.

Fertilitatea

Misoprostolul nu afectează fertilitatea. Este posibil ca o femeie să devină din nou însărcinată de îndată ce s-a finalizat întreruperea sarcinii. Prin urmare, este important ca pacienta să fie informată asupra inițierii imediate a contracepției după confirmarea întreruperii sarcinii.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu se cunosc date care să indice un efect asupra capacității de a conduce vehicule. Pot apărea amețeli ca reacție adversă. Trebuie să se țină cont de această reacție adversă posibilă atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje.

4.8. Reacții adverse

Reacțiile adverse asociate misoprostolului sunt, de obicei, o extensie a acțiunii farmacologice și a biodisponibilității medicamentului. Cele mai frecvente reacții adverse sunt tulburările gastro-intestinale, de exemplu, greață, vărsături, diaree și dureri abdominale.

Categoriile de frecvență în ceea ce privește apariția reacțiilor adverse sunt clasificate după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare (< 1/10000)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Infecții și infestări

Frecvente:

- Infecție în urma avortului. S-au raportat infecții suspectate sau confirmate (endometrită, boală inflamatorie pelvină) la mai puțin de 5% dintre femei.

Foarte rare:

- Cazuri foarte rare de șoc toxic și șoc septic grav sau cu potențial letal (cauzate de *Clostridium sordellii* sau *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* de grup A), care pot fi însoțite sau nu de febră sau alte simptome evidente de infecție, au fost raportate în asociere cu administrarea vaginală sau bucală neautorizată a comprimatelor de misoprostol. Clinicienii trebuie să țină cont de această complicație potențial letală (vezi pct. 4.4. – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută:

- Anafilaxie, hipersensibilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Rare:

- Cefalee

Tulburări vasculare

Au fost raportate evenimente cardiovasculare rare, dar grave (infarct miocardic și/sau spasm al arterelor coronare și hipotensiune arterială severă) în principal în asociere cu administrarea vaginală neautorizată a comprimatelor de misoprostol.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente:

- Greăță, vărsături, diaree (aceste reacții gastro-intestinale fiind frecvent raportate în legătură cu utilizarea prostaglandinelor).

Frecvente:

- crampe ușoare sau moderate.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente

- Hipersensibilitate: erupții cutanate tranzitorii mai puțin frecvente (0,2%)

Rare

-Au fost de asemenea raportate cazuri izolate de urticarie, eritrodermie, eritem nodos, necroliză epidermică toxică

Foarte rare

-Angioedem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută

- Dureri ale spatelui.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente:

- Contractii sau crampe uterine foarte frecvente (10 până la 45%) în orele următoare administrării misoprostol.

- Sângerare uterină

Frecvente:

- Sângerările abundente se produc în aproximativ 5% din cazuri și pot necesita chiuretaj hemostatic în până la 1,4% din cazuri.

Afecțiuni congenitale, familiale și genetice

Frecvente:

-malformații fetale

Rare:

- deces fetal.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare:

- Stare generală de rău, simptome vagale (bufeuri, amețeli, frisoane), febră.

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Rare:

- Ruptură uterină: ruptura uterină a fost mai puțin frecvent raportată după administrarea prostaglandinei pentru inducerea întreruperii sarcinii în trimestrul doi de sarcină și pentru inducerea travaliului în cazul decesului fătului in utero în trimestrul al treilea. Rupturile uterine s-au produs în mod particular la femeile multipare sau la femeile cu uter cicatriceal după operația cezariană.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9. Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie instituit tratament simptomatic și îngrijiri medicale corespunzătoare. Ca urmare a utilizării unei doze masive de misoprostol de 12 mg au fost raportate hemoragie gastro-intestinală, insuficiență renală, rhabdmioliză acută, hemoragie uterină și deces.

Simptome asociate unui supradozaj cu misoprostol: sedare, tremor, convulsii, dispnee, dureri abdominale, diaree, febră, hemoragie, spasm al arterelor coronare, hipotensiune arterială și bradicardie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente ginecologice, oxitocice – prostaglandine, codul ATC: G02AD06

- *În toate situațiile*

La doza recomandată, misoprostolul (un analog de sinteză al prostaglandinei E₁) induce contracțiile fibrelor musculare netede ale miometrului și relaxarea colului uterin. Proprietățile uterotonice ale misoprostolului facilitează deschiderea colului uterin.

La doza recomandată, misoprostolul nu are efecte adverse cardiace, hepatice sau renale.

- *Întreruperea medicamentoasă a unei sarcini intrauterine în evoluție, prin administrare secvențială în asociere cu mifepristonă, până la 49 de zile de amenoree*

Misoprostol este utilizat în asociere cu mifepristona pentru întreruperea sarcinilor la ≤ 49 de zile de amenoree.

În cazul unei întreruperi timpurii a sarcinii, asocierea de mifepristonă-misoprostol duce la o creștere a ratei de succes până la aproximativ 95% din cazuri și accelerează expulzia produsului de concepție. Rata de succes este de aproximativ 95% atunci când se asociază 600 mg de mifepristonă cu misoprostol 400 micrograme, administrate pe cale orală, până la 49 de zile de amenoree. Proprietățile uterotonice ale misoprostolului facilitează deschiderea colului uterin și expulzia resturilor intrauterine.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Misoprostol se absoarbe rapid în urma administrării orale, concentrațiile plasmatice maxime ale metabolitului activ (acid misoprostolic) se obțin după aproximativ 30 de minute. Timpul de înjumătățire plasmatică al acidului misoprostolic este cuprins între 20 și 40 de minute.

Distribuție

Acidul liber al misoprostolului se leagă în proporție mai mică de 90% de proteinele plasmatice. Misoprostol este metabolizat prin sistemele de oxidare ale acizilor grași, prezente în mai multe organe ale corpului uman.

Eliminare

În urma administrării orale de ^3H -misoprostol, aproximativ 73% din radioactivitate se excretă în urină și aproximativ 15% în materiile fecale. Aproximativ 56% din radioactivitatea totală se elimină în decurs de 8 ore prin urină.

Administrarea misoprostolului împreună cu alimente nu modifică biodisponibilitatea acidului misoprostolic, dar reduce concentrația plasmatică maximă din cauza unei rate mai scăzute de absorbție.

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

În cazul administrării de doze mari repetate la șobolani și iepuri, misoprostolul a fost fetotoxic și embriotoxic. Nu s-a observat potențial teratogen.

În studii cu doză unică și doze repetate efectuate la câini, șobolani și șoareci, la doze de mai multe ori mai mari decât doza administrată la om, rezultatele toxicologice au fost în concordanță cu efectele farmacologice cunoscute ale prostaglandinelor de tip E, principalele simptome fiind diareea, vărsăturile, midriaza, tremorul și hiperpirexia.

Administrarea intrauterină, dar nu și cea intragastrică a misoprostolului la șobolani a crescut semnificativ mortalitatea cauzată de infecția uterină cu *Clostridium sordellii* și a afectat clearance-ul bacterian *in vivo*.

S-a demonstrat că misoprostolul modifică homeostazia calciului în neurocelulele de tip 2a și contribuie la o funcție celulară anormală *in vitro*. Dezechilibrele homeostaziei calciului pot afecta dezvoltarea neuronală în stadiile precoce ale gestației.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Hipromeloză

Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Ulei de ricin hidrogenat.

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

Blister din PVC-PCTFE/Alu: 1 an.
Blister din OPA-Alu-PVC/Alu: 2 ani.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
Orice comprimat ținut în afara blisterului sau care nu este utilizat imediat trebuie aruncat.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie de carton cu 1, 4, 16 sau 40 comprimate.
Comprimatele sunt ambalate în blistere perforate unidoză din PVC-PCTFE/Alu sau OPA-Alu-PVC/Alu.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11234/2018/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 Martie 2013
Data reînnoirii autorizației: Decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2020