

sp. zn. sukls255888/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mispregnol 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 ultrazukovým 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 ultrazukové 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 rizika

Po vaginálním a intramuskulárním podání vysoké dávky analogů prostaglandinu, včetně misoprostolu, byly vzácně hlášeny vážné kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu a/nebo spazmy koronárních tepen a těžká hypotenze). Z tohoto důvodu je nutná opatrnost při podávání ženám s rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění (například věk nad 35 let spolu s chronickým kuřáctvím, hyperlipidemie, diabetes) nebo s diagnostikovaným 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 nediagnostikovaného mimoděložního těhotenství s nutností zvážení 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 bukálního 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 zjižené děloze musí být misoprostol užíván s opatrností v případě fragility dělohy, zejména v případě významné multiparity nebo zjižené dělohy. 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 equinovarus, acheirie, 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 bukálním 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

Vzácné, ale vážné kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu a/nebo spazmy koronárních tepen a těžká hypotenze) byly hlášeny zejména při neschváleném vaginálním podání tablet misoprostolu.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté:

– Nauzea, 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

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 E₁) 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 ³H-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

Mikrokrystalická 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 krabičce.

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

27. 10. 2020