

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topogyne 400 mikrogrammaa, tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 400 mikrogrammaa misoprostolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoisia, pyöreitä ja litteitä tabletteja, joiden halkaisija on 11 mm ja paksuus 4,5 mm, joissa on jakouurre kummallakin puolella ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu kaksois-”M”. Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KLIINiset TIEDOT

| |
|--|
| Mifepristonia (antiprogesteroni) ja misoprostolia (prostaglandiini analogi) voidaan määrätä ja antaa raskauden keskeytykseen vain maakohtaisten kansallisten lakien ja asetusten mukaisesti. |
|--|

4.1. Käyttöaiheet

Kohdunsisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys, sekventiaalisesti mifepristonin kanssa käytettynä enintään 49 päivän kuluttua kuukautisten poisjäännistä (ks. kohta 4.2).

Kohdunkaulan valmistelu ennen raskauden kirurgista keskeytystä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Misoprostoli on tarkoitettu aikuisille.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

- Kehittyvän kohdunsisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys, sekventiaalisesti mifepristonin kanssa käytettynä enintään 49 päivän kuluttua kuukautisten poisjäännistä:

Misoprostoli otetaan yhtenä 400 mikrogramman (μg) annoksena suun kautta 36–48 tunnin kuluttua yhden suun kautta otetun 600 mg mifepristoniannoksen jälkeen. Tiedot mifepristonin annostuksesta löytyvät mifepristonin valmisteyhteenvedosta.

Oksentaminen 30 minuutin kuluessa misoprostolin ottamisesta voi heikentää sen tehoa: tässä tapauksessa suositellaan uuden 400 μg misoprostolitabletin ottamista.

- Kohdunkaulan valmistelu ennen raskauden kirurgista keskeytystä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana:

Misoprostoli otetaan yhtenä 400 mikrogramman (μg) annoksena suun kautta 3–4 tuntia ennen kirurgista operaatiota.

Oksentaminen 30 minuutin kuluessa misoprostolin ottamisesta voi heikentää sen tehoa: tässä tapauksessa suositellaan uuden 400 μg misoprostolitabletin ottamista.

Pediatriset potilaat

Misoprostolin käytöstä nuorille on vain rajallisesti tietoa.

Antotapa

Misoprostolitabletit on tarkoitettu annettavaksi **vain suun kautta** eikä niitä saa antaa mitään muuta antoreittiä.

4.3. Vasta-aiheet

- ***Kaikissa tapauksissa***

- Yliherkkyys misoprostolille, muille prostaglandiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus, jota ei ole vahvistettu ultraäänitutkimuksella tai biologisilla testeillä.
- Epäilty kohdun ulkopuolinen raskaus.

- ***Kun käyttöaiheena on raskauden lääkkeellinen keskeytys mifepristonin kanssa käytettynä:***

- Mifepristonin vasta-aihe.
- Yli 49 päivää kestänyt raskaus kuukautisten poisjäännin jälkeen.

Kun misoprostolia käytetään yhdessä mifepristonin kanssa, ota huomioon myös mifepristonin vasta-aiheet.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- ***Kaikissa tapauksissa***

Spesifisten tutkimusten puuttuessa misoprostolin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on:

- ***Aliravitsemustila***
- ***Maksan vajaatoiminta***
- ***Munuaisten vajaatoiminta***

Varoitukset

Abortoivien ominaisuuksiensa vuoksi misoprostolia ei milloinkaan saa käyttää naiselle, joka haluaa viedä raskautensa päätökseen saakka.

Raskauden vaihe on määritettävä anamneesin ja potilaan kliinisen tutkimisen perusteella. Kohdun ultraäänitutkimus on aina suositeltavaa.

Muuta

Risiiniöljystä johtuen on olemassa herkistymisen riski.

Teratogeenisuus

Potilaille, jotka haluavat jatkaa raskautta hoidon jälkeen, on kerrottava teratogeenisuuden riskistä.

Riski liittyy mifepristonin- ja misoprostolihoitoon tai pelkän misoprostolihoitoon tavoitteisiin ja kasvaa, jos muita hoitoja kuin kohdassa 4.2 ”Annostus ja antotapa” on esitetty. Sikiön misoprostoli- tai mifepristonialtistus lisää Moebiuksen oireyhtymän ja/tai amnionkurouman ja/tai keskushermoston anomalioiden riskiä (ks. Kohta 4.6). Toista raskaudenkeskeytymenettelyä on harkittava. Siinä tapauksessa, että raskaus jatkuu, vaaditaan tiivistä ultraääniseurantaa erikoisklinikoilla.

Rh-alloimmunisaatio

Raskauden keskeytys vaatii reesustekijän määrityksen ja tähän liittyvän mahdollisen Rh-alloimmunisaation eston samoin kuin yleiset, kaikissa raskauden keskeytyksissä suoritettavat toimenpiteet.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Kardiovaskulaarinen riski

Harvinaisista, mutta vakavista kardiovaskulaarisista tapahtumista (sydänlihaseinfarkti ja/tai sepelvaltimospasmi ja vaikea hypotensio) on raportoitu intravaginaalisen ja lihakseen annetun korkean prostaglandiiniannoksen, mukaan lukien misoprostolin jälkeen. Tästä syystä sellaisia naisia on hoidettava varoen, joilla on kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöitä (esim. ikä yli 35 vuotta, krooninen tupakointi, hyperlipidemia, diabetes) tai joilla kardiovaskulaarinen sairaus on todettu.

Ehkäisyn aloittaminen raskauden keskeytyksen jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa uusia raskauksia ilmeni alkion poistumisen ja kuukautisten jatkumisen välisenä aikana. Siksi ehkäisyvalmisteiden käyttö suositellaan aloitettavaksi välittömästi sen jälkeen, kun raskauden keskeytyminen on vahvistettu lääketieteellisesti.

- ***Kehittyvän kohdunsisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys, sekventiaalisesti mifepristonin kanssa käytettynä enintään 49 päivän kuluttua kuukautisten poisjäännistä***

Varoitukset

Misoprostolia ON KÄYTETTÄVÄ ainoastaan suun kautta:

- ***enintään 400 µg annoksena***
- ***aiemman 600 mg mifepristoniannoksen jälkeen***
- ***36–48 tunnin kuluessa mifepristonin ottamisesta***

Suosittelusten vastainen käyttö lisää KAIKKIA menetelmään liittyviä riskejä

Tämä menetelmä vaatii naisen aktiivista osallistumista, ja hänelle on kerrottava seuraavista hoitoon liittyvistä seikoista:

- hoitokuuriin on välttämätöntä yhdistää mifepristoni, joka otetaan 36–48 tuntia ennen misoprostolivalmisteen ottamista,
- jälkitarkastus on tehtävä 14–21 päivän kuluessa mifepristonin ottamisesta, jotta alkion/sikiön täydellinen poistuminen voidaan vahvistaa,
- menetelmä voi epäonnistua, jolloin raskaus joudutaan keskeyttämään muulla menetelmällä.

Misoprostolin mahdollisten akuuttien vaikutusten vuoksi potilaalle on kerrottava kaikista mahdollisista oireista sekä annettava ohjeet hakeutumisesta hoitoon tai yhteydenotosta puhelimitse.

Jos nainen on tullut raskaaksi kohdunsisäisen ehkäisimen käytöstä huolimatta, ehkäisin on poistettava ennen mifepristonin/misoprostolin antoa.

Menetelmään liittyvät riskit:

Lääkkeellisen raskauden keskeytysmenetelmän teho heikkenee:

- Jos hoito-ohjeita ei noudateta tiukasti
- Aiempien synnytyskertojen myötä

Epäonnistumiset

Hoito epäonnistui 1 prosentissa tapauksista, kun raskauden keskeytykseen annettu lääke otettiin suun kautta 49 päivän kuluessa kuukautisen poisjäännin jälkeen, joten epäonnistumisriski ei ole merkityksetön. Tämän riskin vuoksi alkion/sikiön täydellinen poistuminen on vahvistettava seurantakäynnillä. Niissä harvinaisissa tapauksissa, että alkio/sikiö ei ole poistunut täysin, saatetaan tarvita kirurginen revisio.

Verenvuoto

Potilaalle on kerrottava emättimen pitkittyneestä verenvuodosta (keskimäärin 12 päivää tai pidempään), joka saattaa olla runsasta. Verenvuotoa esiintyy lähes kaikissa tapauksissa, eikä se takaa millään tavoin alkion/sikiön poistumista.

Verenvuoto voi alkaa hyvin nopeasti misoprostolin ottamisen jälkeen ja joskus myöhemmin:

- 60 prosentissa tapauksista poistuminen tapahtuu 4 tuntia misoprostolin ottamisen jälkeen
- 40 prosentissa tapauksista poistuminen tapahtuu 24–72 tuntia misoprostolin ottamisen jälkeen.

Harvinaisissa tapauksissa (alle 3 % kaikista tapauksista) poistuminen voi tapahtua jo ennen misoprostolin antamista. Tämä ei poista tarkastuskäynnin tarpeellisuutta, jossa todetaan alkion/sikiön poistuminen ja kohdun tyhjiys.

Potilasta on kehoitettava olemaan matkustamatta kauas hoitokeskuksesta, kunnes alkion/sikiön täydellinen poistuminen on vahvistettu. Potilaan on saatava tarkat ohjeet hätätapauksista ja hoitoon hakeutumisesta etenkin, jos emättimen verenvuoto on erittäin runsasta. Tällöin verenvuoto kestää yli 12 päivää ja on runsaampaa kuin normaali kuukautisverenvuoto.

Jälkitarkastus on tehtävä 14–21 päivän kuluessa mifepristonin ottamisesta. Tällöin tarkistetaan asianmukaisin keinoin (kliininen tutkimus ja HCG beeta -istukkahormonin mittausta tai kaikukuvaus), että alkio/sikiö on poistunut ja että emättimen verenvuoto on tyrehtynyt. Jos verenvuoto jatkuu kontrollikäynnin jälkeen lievänäkin, sen loppuminen on tarkistettava muutaman päivän sisällä.

Emätinverenvuodon jatkuminen tässä vaiheessa voi merkitä epätäydellistä aborttia tai huomaamatta jäänyttä kohdunulkoista raskautta, ja asianmukaista hoitoa on harkittava.

Koska lääkkeellisen raskauden keskeytyksen aikana runsasta kohdunkaavinnan vaativaa verenvuotoa ilmenee 0–1,4 prosentilla, on erityistä huolta pidettävä potilaista, joilla on hemostaattinen häiriö ja siihen liittyen alentunut veren hyytymiskyky tai joilla on anemia. Päätös lääkkeellisen tai kirurgisen menetelmän käyttämisestä on tehtävä hemostaattisen häiriön tyypin tai anemian tason mukaan konsultoiden alan erikoislääkäreitä.

Siinä tapauksessa, että raskauden todetaan jatkuvan kontrollikäynnin jälkeen, naiselle ehdotetaan muuta raskauden keskeytysmenetelmää.

Infektio

Epätyypillisten patogeenien (*Clostridium sordellii*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, ryhmän A streptokokit) aiheuttamiin infektioihin liittyviä, vakavia (kuolemaan johtavat tapaukset mukaan lukien) toksisen sokin ja septisen sokin tapauksia on raportoitu lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen yhteydessä, kun misoprostolitabletteja on käytetty luvaton antoreittiä emättimen kautta tai bukkalisesti.

Klinikkujen on oltava tietoisia tästä mahdollisesti kuolemaan johtavasta komplikaatiosta.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Muuta

Ota huomioon myös mifepristonin käyttöön liittyvät varotoimet.

- ***Kohdunkaulan valmistelu ennen raskauden kirurgista keskeytystä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.***

Varoitukset

**Misoprostolia ON KÄYTETTÄVÄ ainoastaan suun kautta:
- enintään 400 µg annoksena**

Suosittelusten vastainen käyttö lisää KAIKKIA menetelmään liittyviä riskejä

- Ei ole tietoa kohdunkaulan valmistelusta misoprostolilla ennen raskauden kirurgista keskeytystä ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen.
- Potilaalle on kerrottava kirurgiseen menetelmään liittyvistä erityispiirteistä: paikallinen anestesia tai yleisanestesia ja lyhyt sairaalahoitajakso on tarpeen,

Epäonnistuneiden toimenpiteiden suhteellinen osuus

Onnistuneiden kirurgisten raskauden keskeytysten suhteellinen osuus kaikista raskauden keskeytyksistä on yli 97,7 %. Tämä tarkoittaa sitä, että epäonnistuneiden toimenpiteiden suhteellinen osuus on noin 2,3 %. Tämän riskin takia jälkitarkastuskäynti on pakollinen sen tarkistamiseksi, että raskauden keskeytys on toteutunut täysin. Siinä harvinaisessa tapauksessa, että raskauden keskeytys on epäonnistunut, toinen toimenpide voi olla tarpeen.

Verenvuoto

Potilaalle on kerrottava mahdollisesta voimakkaasta emätinverenvuodosta misoprostolin ottamisen jälkeen. Tämän vuoksi misoprostoli on otettava mieluiten hoitokeskuksessa ennen kirurgista toimenpidettä.

Raskauden keskeytymisen riski ennen kirurgista toimenpidettä

On olemassa riski siihen, että raskaus keskeytyy ennen kirurgista toimenpidettä, vaikka tämä riski on pieni.

Kirurgisen toimenpiteen komplikaatio

Harvinaisiin komplikaatioihin kuuluu mm. kohdun vaurioituminen.

Mahdollisen kohdun repeytymisen (hyvin harvainen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana) vuoksi ja johtuen turvallisuutta ja tehoa koskevien tutkimusten puuttumisesta arpeutuneen kohdun tapauksissa, misoprostolia on käytettävä varoen kohdun haurauden tapauksessa, etenkin merkittävän monisyntytyäjyden tai arpeutuneen kohdun tapauksessa.

Misoprostolihoiton jälkeen on systemaattisesti toteutettava kirurginen raskauden keskeytys.

Jälkitarkastus on tehtävä 14–21 päivän kuluessa kirurgisesta raskauden keskeytyksestä. Mikäli leikkauksen jälkeen ilmenee kuumetta, kipua tai verenvuotoa, jälkitarkastuskäynti on toteutettava välittömästi.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Misoprostoli hajoaa pääasiassa rasvahappoja hapettavissa järjestelmissä eikä sen ole osoitettu häiritsevän maksan mikrosomaalista sekaoksidaasi-entsyymijärjestelmää (P450).

Misoprostolin teho voi teoreettisesti heiketä tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kuten aspiriinin (asetyyliisalisyylihapon) antiprostaglandiinisten ominaisuuksien vuoksi. Rajallisen näytön valossa samanaikainen tulehduskipulääkkeiden käyttö misoprostolin ottopäivänä ei vaikuta haitallisesti mifepristonin tai misoprostolin tehoon kohdunkaulan kypsymisessä tai kohdun supistuvuudessa eikä vähennä lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen kliinistä tehoa.

Antasidit voivat heikentää misoprostolin biologista hyötyosuutta.

Magnesiumia sisältävät antasidit saattavat pahentaa misoprostolin aiheuttamaa ripulia.

4.6. Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden keskeyttämisen epäonnistuttua (raskauden jatkuessa) mifepristoni- ja misoprostoli-altistukseen tai pelkkään misoprostoli-altistukseen on liittynyt kolminkertainen synnyinäisten vaurioiden/epämuodostumien riski kontrolliryhmään verrattuna (noin 2 %). Prenataaliseen misoprostoli-altistukseen on erityisesti liittynyt Moebiuksen oireyhtymää (synnyinäinen kasvohalvaus ja sen seurauksena ilmeettömyyttä, imemisen, nielemisen ja silmän liikkeiden ongelmia sekä mahdollisesti raajaepämuodostumat) sekä amnionkuroumaa (mm. raajaepämuodostumat/amputaatiot, erityisesti kumpurajalka, käden/käsien puuttuminen, vajaasormisuus, kitalakihalkio) ja keskushermoston anomaliaita (aivojen ja kallon epämuodostumat kuten anenkefalia, hydrokefalia, pikkuaivojen hypoplasia, neuraaliputken häiriöt). Lääkkeellistä raskaudenkeskeytystä harkitseville naisille on kerrottava tarkoin sikiöön kohdistuvista riskeistä, jos abortti epäonnistuu eikä toinen raskaudenkeskeytys ole toivottavaa.

Sen vuoksi

- Naisille on kerrottava, että raskaudenkeskeytyksen epäonnistumisriskin ja sikiöriskien vuoksi seurantakäynti on pakollinen (ks. kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).
- Jos tarkastuskäynnillä käytetyn menetelmän todetaan epäonnistuneen (elinkelpoinen raskaus) ja mikäli potilas suostuu, raskaudenkeskeytys on saatettava loppuun toisella keskeytystoimenpiteellä.
- Jos potilas haluaa jatkaa raskauttaan, kohdun huolellinen kaikuvaus, erityisesti raajojen ja pään osalta, on tehtävä erikoisklinikalla.

Imetys

Mifepristoni on lipofiilinen yhdiste, joka voi teoriassa erittyä ihmisen rintamaitoon. Tutkimustietoja tästä ei kuitenkaan ole saatavilla. Misoprostoli voi myös erittyä ihmisen rintamaitoon, minkä vuoksi naisten ei tulisi imettää käyttäessään mifepristonia ja misoprostolia tai pelkkää misoprostolia.

Hedelmällisyys

Misoprostoli ei vaikuta hedelmällisyyteen. Naisen on mahdollista tulla raskaaksi uudestaan heti raskaudenkeskeytyksen jälkeen. Siksi on tärkeää kehottaa potilasta aloittamaan välittömästi ehkäisyvalmisteiden käyttö, kun raskauden keskeytyminen on vahvistettu.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn. Haittavaikutuksena saattaa esiintyä huimausta. Tämä mahdollisuus on otettava huomioon ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita.

4.8. Haittavaikutukset

Misoprostolin haittavaikutukset liittyvät yleensä lääkkeen farmakologisiin vaikutuksiin ja sen hyötyosuuteen. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavan häiriöt kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakipu.

Haittavaikutusten esiintymistiheys luokitellaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Infektiot

Yleinen:

- Abortin jälkeinen infektio. Epäiltyjä tai vahvistettuja infektioita (endometriitti, sisäsynnytintulehdus) on esiintynyt alle 5 prosentilla naisista.

Hyvin harvinainen:

- Kun misoprostolitabletteja on käytetty luvaton vaginaalista tai bukkalista antoreittiä, on raportoitu hyvin harvinaisista vakavista tai kuolemaan johtavista toksisen tai septisen sokin tapauksista (aiheuttajina *Clostridium sordellii*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, A-streptokokit). Tapauksiin ei välttämättä liity kuumetta tai muita ilmeisiä infektion oireita. Kliinikkojen on oltava tietoisia tästä mahdollisesti kuolemaan johtavasta komplikaatiosta (ks. kohta 4.4; ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).

Immuunijärjestelmä

Tuntematon:

- Anafylaksia, yliherkkyys

Hermosto

Harvinainen:

- Päänsärky

Verisuonisto

Harvinaisista mutta vakavista kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia (sydänlihaseinfarkti ja/tai sepelvaltimospasmi ja vaikea hypotensio) on raportoitu etupäässä silloin, kun misoprostolitabletteja on käytetty emättimen kautta.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen:

- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli (näitä prostaglandiinin käyttöön liittyviä haittoja ilmoitetaan usein).

Yleinen:

- Kouristukset, lievät tai keskivaikkeat.

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen:

- Yliherkkyys: ihottumat, melko harvinainen (0,2 %).

Harvinainen:

- Yksittäisiä tapauksia seuraavista on myös ilmoitettu: urtikaria, erythroderma, erythema nodosum, ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Hyvin harvinainen:

- Angioedeema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Tuntematon:

- Selkäkipu.

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen:

- Kohdun supistukset tai kouristukset ovat hyvin yleisiä (10–45 %) misoprostolin ottamisen jälkeisinä tunteina
- Verenvuoto kohdusta

Yleinen:

- Voimakas verenvuoto noin 5 prosentissa tapauksista. Tyrehdytys saattaa vaatia kohdun kaavinnan jopa 1,4 prosentissa tapauksista.

Synnynäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt

Yleinen:

- Sikiön epämuodostumat

Harvinainen:

- Sikiön kuolema.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinainen:

- Huonovointisuus, vagaaliset oireet (kuumat aallot, huimaus, vilunväreet), kuume.

Vammat ja myrkytykset

Harvinainen:

- Kohdun repeämä: Kohdun repeämää on ilmoitettu melko harvoin, kun prostaglandiineja on käytetty raskauden keskeytykseen toisella raskauskolmanneksella tai synnytyksen käynnistämiseen kuolleen sikiön poistamiseksi kohdusta kolmannella raskauskolmanneksella. Kohdun repeämiä esiintyi etenkin monisyntyäjillä ja naisilla, joilla oli keisarileikkausarpi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Yliannostustapauksissa on huolehdittava oireenmukaisesta hoidosta ja asianmukaisesta lääkehoidosta. Massiivisen 12 mg misoprostoliannoksen on ilmoitettu aiheuttaneen ruoansulatuskanavan verenvuotoa, munuaisten vajaatoimintaa, akuuttia rabdomyolyyysiä, kohdun verenvuotoa ja johtaneen myös kuolemaan.

Misoprostolin yliannostukseen liittyvät oireet: sedaatio, vapina, kouristukset, dyspnea, vatsakipu, ripuli, kuume, verenvuoto, sepelvaltimospasmit, hypotensio ja bradykardia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut gynekologiset valmisteet, kohtua supistavat lääkeaineet - prostaglandiinit

ATC-koodi: G02AD06

- *Kaikissa tapauksissa*

Suosittelulla annoksella misoprostoli (synteettinen prostaglandiini E₁-analogi) käynnistää myometriumin sileiden lihassäikeiden supistelut ja kohdunkaulan relaksoitumisen. Misoprostolin uterotonisten ominaisuuksien pitäisi edistää kohdunkaulan avautumista.

Suosittelulla annoksella misoprostolin käyttö ei todennäköisesti aiheuta sydämeen, maksaan tai munuaiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

- *Kehittyvän kohdunsisäisen raskauden lääkkeellinen keskeytys, sekventiaalisesti mifepristonin kanssa käytettynä enintään 49 päivän kuluttua kuukautisten poisjäännistä*

Misoprostolia käytetään yhdessä mifepristonin kanssa keskeyttämään raskaus, joka on kestänyt ≤ 49 päivää kuukautisten poisjäännistä lukien.

Varhaisissa raskaudenkeskeytyksissä mifeprisoni-misoprostoliyhdistelmällä on noin 95 % onnistumismahdollisuus ja se nopeuttaa sikiön poistumista. Onnistumisprosentti on noin 95 %, kun 600 mg mifepristonin käytetään suun kautta 400 µg misoprostolin kanssa enintään 49 päivän kuluessa kuukautisten poisjäännistä lukien.

Misoprostolin uterotonisten ominaisuuksien pitäisi edistää kohdunkaulan avautumista ja kohdun sisällön poistumista.

5.2. Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Misoprostoli imeytyy nopeasti elimistöön suun kautta annon jälkeen. Aktiivisen metaboliitin (misoprostolihapo) huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 30 minuutin kuluttua. Misoprostolihapon eliminaation puoliintumisaika on 20–40 minuuttia.

Jakautuminen

Alle 90 % vapaasta misoprostolihaposta sitoutuu plasman proteiineihin. Misoprostoli hajoo rasvahappoja oksidoivissa järjestelmissä, joita on useissa ihmiselimistön elimissä.

Eliminaatio

³H-misoprostolin annon jälkeen suun kautta noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja noin 15 % ulosteeseen. Noin 56 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistuu virtsan kautta 8 tunnin kuluessa. Misoprostolin anto ruuan kanssa ei vaikuta misoprostolihapon hyötyosuuteen, mutta vähentää plasman maksimipitoisuutta hitaamman imeytymisen vuoksi.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tutkimustiedot, jotka perustuvat konventionaalisiin turvallisuusfarmakologian, toistuvan altistuksen toksisuuden, genotoksisuuden tai karsinogeenisuuden tutkimuksiin, eivät viittaa erityiseen riskiin ihmiselle.

Toistuvilla suurilla annoksilla rotille ja kaniineille misoprostoli oli feto- ja embryotoksinen. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu.

Koirilla, rotilla ja hiirillä tehdyissä yksittäis- ja moniannostutkimuksissa, joissa annokset olivat moninkertaisia ihmisannokseen verrattuna, toksikologiset löydökset olivat samankaltaisia kuin E-tyypin prostaglandiinin tunnetut farmakologiset vaikutukset, joiden keskeisiä oireita ovat ripuli, oksentelu, mydriaasi, vapina ja hyperpyreksia.

Rottien kohtuun mutta ei ruoansulatuskanavaan annettu misoprostoli lisäsi merkittävästi kuolleisuutta *Clostridium sordellii* aiheuttamaan kohtuinfektioon ja vähensi bakteeripuhdistumaa *in vivo*.

Misoprostolin on osoitettu *in vitro* muuttavan neuro-2a-solujen kalsiumhomeostaasia ja muuttavan solun toimintaa epänormaaliksi. Kalsiumhomeostaasin epätasapaino saattaa mahdollisesti vaikuttaa hermoston varhaiseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Hydrogenoitu risiiniöljy

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

Läpipainopakkaus (PVC-PCTFE/alu): 1 vuosi.
Läpipainopakkaus (OPA-alu-PVC/alu): 24 kk.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Hävitä tabletit, joita ei ole käytetty välittömästi tai joita on säilytetty läpipainopakkauksen ulkopuolella.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1,4, 16 tai 40 tabletin pahvikotelo.

Tabletit on pakattu perforoituihin yksittäisannoksen läpipainopakkauksiin (PVC-PCTFE/alu tai OPA-alu-PVC/alu).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Pariisi
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30188

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.10.2017/01.04.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topogyne 400 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 400 mikrogram misoprostol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita, runda, plana tabletter, 11 mm diameter och 4,5 mm tjocka, med brytskåra på vardera sidan och ett dubbelt "M" präglat på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

| |
|--|
| För avbrytande av graviditet kan progesteronhämmaren mifepriston och prostaglandinanalogen misoprostol endast förskrivas och administreras enligt gällande abortlagstiftning (abortlagen). |
|--|

4.1 Terapeutiska indikationer

Medicinskt avbrytande av pågående intrauterin graviditet tillsammans med mifepriston, upp till 49 dagars amenorré (se avsnitt 4.2).

Förberedelse av cervix uteri inför kirurgisk abort under den första trimestern.

Misoprostol är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

- Medicinskt avbrytande av pågående intrauterin graviditet, tillsammans med mifepriston, upp till 49 dagars amenorré:

400 mikrogram misoprostol tas som en peroral engångsdos 36 till 48 timmar efter intag av 600 mg mifepriston som en peroral engångsdos. Information om dosering av mifepriston finns i läkemedelsinformationen för mifepriston.

Kräkning inom 30 minuter efter intag kan leda till minskad effekt av misoprostol: i detta fall rekommenderas en ny 400 mikrog tablett misoprostol peroralt.

- Förberedelse av cervix uteri inför kirurgisk abort under den första trimestern:
Misoprostol tas som en enda oral dos på 400 mikrogram, 3 till 4 timmar före kirurgiskt ingrepp.

Kräkning inom 30 minuter efter intag kan leda till minskad effekt av misoprostol: i detta fall rekommenderas en ny 400 mikrog tablett misoprostol peroralt.

Pediatrisk population

Det finns endast begränsade data gällande användning av misoprostol hos ungdomar.

Administreringsätt

Misoprostol tabletter är **endast för oralt bruk** och ska inte administreras på något annat sätt.

4.3 Kontraindikationer

- ***I samtliga fall:***
 - Överkänslighet mot misoprostol eller andra prostaglandiner, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
 - Graviditet som inte bekräftats med ultraljud eller biologiskt test
 - Misstänkt utomkvedshavandeskap
- ***För indikationen medicinskt avbrytande av graviditet tillsammans med mifepriston:***
 - Kontraindikation för mifepriston.
 - Graviditet efter 49 dagars amenorré

När misoprostol används i kombination med mifepriston, se även kontraindikationer för mifepriston.

4.4 Varningar och försiktighet

- ***I samtliga fall:***

I avsaknad av specifika studier rekommenderas inte misoprostol till patienter med:

- ***Malnutrition***
- ***Leversvikt***
- ***Njursvikt***

Varningar

På grund av dess abortframkallande egenskaper ska misoprostol aldrig användas till kvinnor som vill fullfölja en pågående graviditet.

Graviditetens längd måste fastställas med anamnes och klinisk undersökning av patienten. Ultraljud av livmodern rekommenderas alltid.

Övrigt

På grund av förekomsten av ricinolja finns en risk för sensitisering.

Teratogenicitet

Patienter som beslutar att fortsätta graviditeten efter behandling måste informeras om risken för teratogenicitet. Denna risk ingår i målet med mifepriston- och misoprostolregimen eller en regim med enbart misoprostol och ökar när andra regimer än de som nämns i avsnitt 4.2 används. Om fostret exponeras för misoprostol eller mifepriston ökar risken för utvecklande av Möbius syndrom och/eller amnionbandsyndrom och/eller anomalier i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.6). En andra metod för avbrytande av graviditeten ska övervägas. Om graviditeten fortsätter måste noggrann övervakning med ultraljud utföras på specialistklinik.

Alloimmunisering av rhesus

Avbrytande av graviditet kräver bestämning av rhesusfaktor och följaktligen förebyggande av alloimmunisering av rhesus samt övriga allmänna åtgärder som vanligen vidtas under avbrytande av graviditet.

Försiktighet

Kardiovaskulär risk

Sällsynta men allvarliga kardiovaskulära händelser (hjärtinfarkt och/eller kärlekskramp och svår hypotoni) har rapporterats efter intravaginal och intramuskulär administrering av prostaglandinanaloger i hög dos, inklusive misoprostol. Av denna anledning ska kvinnor med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (t ex över 35 år som är kronisk rökare, hyperlipidemi, diabetes) eller etablerad kardiovaskulär sjukdom behandlas med försiktighet.

Påbörjande av preventivmedel efter avbrytande av graviditet

Under kliniska försök uppstod nya graviditeter mellan abort och fortsatta menstruationer. Därför rekommenderas att preventivmedel påbörjas omedelbart efter att abort har bekräftats medicinskt.

- **Medicinskt avbrytande av pågående intrauterin graviditet tillsammans med mifepriston, upp till 49 dagars amenorré**

Varningar

Misoprostol FÅR ENDAST ges peroralt:

- i doser på högst 400 mikrogram
- efter tidigare administrering av 600 mg mifepriston
- inom intervallet 36 till 48 timmar efter intag av mifepriston

Ikke avsedd användning ökar ALLA risker relaterade till metoden.

Denna metod kräver aktiv medverkan av kvinnan som ska informeras om förutsättningarna för denna metod:

- att behandlingen ska kombineras med mifepriston som ska administreras 36 – 48 timmar innan administrering av detta läkemedel
- att ett återbesök måste ske inom 14–21 dagar efter intag av mifepriston för att säkerställa att aborten är fullständig
- att metoden kan misslyckas, vilket leder till att graviditeten avbryts med en annan metod.

På grund av eventuella akuta effekter av misoprostol ska kvinnan informeras om sannolika tecken och symtom som kan uppstå och ges möjlighet att nå behandlingscentret direkt via telefon eller genom återbesök.

Om en graviditet inträffar med ett intrauterint preventivmedel (spiral) på plats måste detta avlägsnas före administrering av mifepriston/misoprostol.

Risker relaterade till metoden:

Metodens effektivitet minskar:

- när avsedd användning av läkemedlet inte tillämpas strikt
- med paritet

Misslyckande

Den icke försumbara risken för fortsatt graviditet förekommer i 1% av de fall där medicinskt avbrytande av graviditeten skedde inom 49 dagars amenorré och efter peroral administrering. Denna risk gör att återbesöket är obligatoriskt för att kontrollera att aborten är fullständig. I sällsynta fall av ofullständig abort kan det bli nödvändigt med kirurgiskt ingrepp.

Blödning

Patienten måste informeras om förekomsten av långvarig vaginal blödning (i genomsnitt cirka 12 dagar eller mer efter intag av mifepriston) som kan vara riklig. Blödning förekommer i de flesta fall och utgör inte på något sätt bevis på fullständig abort.

Blödningen kan uppstå mycket snabbt efter intag av misoprostol och ibland senare:

- hos 60% inträffar aborten inom 4 timmar efter intag av misoprostol
- hos 40% inträffar aborten inom 24–72 timmar efter intag av misoprostol

I sällsynta fall kan aborten inträffa före administrering av misoprostol (i cirka 3% av fallen). Detta utesluter inte återbesöket för att kontrollera att aborten är fullständig och att livmodern är tom.

Kvinnan ska informeras om att inte resa för långt bort från behandlingscentret förrän fullständig abort har konstaterats. Hon ska ges exakta anvisningar om vem hon ska kontakta och vart hon ska vända sig om eventuella problem uppstår, särskilt vid omfattande vaginala blödningar. Detta innebär blödning som varar längre än 12 dagar och/eller som är rikligare än en normal menstruationsblödning.

Ett återbesök måste äga rum inom 14–21 dagar efter intag av mifepriston för att bekräfta med lämpliga metoder (klinisk undersökning i kombination med mätning av beta-hCG eller ultraljud) att aborten är fullständig och att den vaginala blödningen har upphört. Vid kvarstående blödning (även lätt) efter återbesöket bör man inom några dagar kontrollera att denna upphört.

En vaginal blödning som kvarstår vid denna tidpunkt kan tyda på ofullständig abort eller odiagnostiserat utomkvedshavandeskap och lämplig behandling ska övervägas.

Eftersom rikliga blödningar som kräver skrapning förekommer i 0–1,4% av fallen under medicinskt avbrytande av graviditet, bör särskild vård ges till patienter med rubbingar av hemostasen, ökad blödningsbenägenhet eller anemi. Beslutet om medicinsk eller kirurgisk abortmetod bör fattas i samråd med specialistläkare beroende på typ av hemostasrubbing eller grad av anemi.

I händelse av en pågående graviditet som diagnostiserats efter återbesöket kommer avbrytande av graviditeten genom en annan metod att föreslås till kvinnan.

Infektion

Allvarliga (inklusive dödliga) fall av toxisk chock och septisk chock efter infektioner med atypiska patogener (*Clostridium sordellii* och *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* grupp A) har rapporterats vid medicinsk abort som utförts med icke godkänd vaginal eller buccal administrering av misoprostoltabletter.

Läkare ska vara medvetna om denna potentiellt dödliga komplikation.

Försiktighetsåtgärder vid användning

Övrigt

Försiktighetsåtgärder relaterade till mifepriston bör också följas.

- ***Förberedelse av cervix uteri inför kirurgisk abort under den första trimestern.***

Varningar

Misoprostol FÅR ENDAST ges peroralt: - i doser på högst 400 mikrogram

Icke avsedd användning ökar ALLA risker relaterade till metoden.

- inga data finns tillgängliga för cervikal förberedelse med misoprostol inför kirurgisk abort efter första trimestern.
- Patienten ska informeras ingående om den kirurgiska metoden: lokal eller allmän anestesi och kort sjukhusvistelse krävs.

Misslyckandefrekvens

Framgångsfrekvensen för kirurgisk abort är över 97,7 %, vilket innebär att misslyckandefrekvensen är ca 2,3 %. Denna risk gör uppföljningsbesöket obligatoriskt för att kontrollera att aborten är fullständig. I sällsynta fall där aborten misslyckades krävs eventuellt en annan metod.

Blödning

Patienten bör informeras om möjlig förekomst av kraftig vaginal blödning efter att ha tagit misoprostol. Följaktligen bör misoprostol helst tas på behandlingskliniken före det kirurgiska ingreppet.

Risk för abort före det kirurgiska ingreppet

Det finns en risk för abort före det kirurgiska ingreppet, även om risken är låg.

Komplikation av det kirurgiska ingreppet

Sällsynta komplikationer inkluderar livmoderskador.

På grund av risken för uterin ruptur (mycket sällsynt under första trimestern) samt bristen på säkerhets- och effektivitetsstudier på livmödrar med ärrbildning måste misoprostol användas med försiktighet vid uterin skörhet, i synnerhet vid signifikant multiparitet eller en livmoder med ärrvävnad. Behandlingen med misoprostol måste följas systematiskt efter en kirurgisk abort.

Ett återbesök måste äga rum inom 14 till 21 dagar efter den kirurgiska aborten. Vid feber, smärta, blödning som uppstår efter kirurgi, bör detta besök utföras omedelbart.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Misoprostol metaboliseras i huvudsak via fettsyraoxidation och har inte uppvisat någon negativ effekt på leverenzymsystemet MFO (mixed function oxidase, P450).

En minskning i effekten av misoprostol kan teoretiskt uppstå på grund av de prostaglandinhämmande egenskaperna hos icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra. Begränsad evidens tyder på att samtidig administrering av NSAID samma dag som misoprostol administreras inte har någon negativ påverkan på effekten av mifepriston eller misoprostol vad gäller cervixmognad eller uterus kontraktilitet och minskar inte den kliniska effekten av medicinskt avbrytande av graviditet.

Antacida kan minska misoprostols biotillgänglighet.

Antacida som innehåller magnesium kan förvärra diarré som orsakas av misoprostol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Misslyckande av avbrytande av graviditet (fortsatt graviditet) har förknippats med 3-faldig ökad risk för medfödda missbildningar/missbildningar för pågående graviditeter som exponeras för mifepriston och misoprostol eller enbart misoprostol, jämfört med kontrollgrupp (ca 2%). I synnerhet har prenatal exponering för misoprostol förknippats med Möbius syndrom (medfödd ansiktsförlamning som leder till hypomimi, svårigheter med sugande, sväljande och ögonrörelser, med eller utan missbildningar i extremiteter) och med amnionbandsyndrom (bland annat missbildningar i extremiteter/amputationer,

särskilt klumpfot, medfödd avsaknad av hand/händer, oligodaktyli, gomspalt) och anomalier i centrala nervsystemet (cerebrala och kraniella anomalier såsom anencefali, hydrocefali, cerebellär hypoplasi, neuralrördefekter). Kvinnor som överväger medicinskt avbrytande av graviditeten ska informeras noggrant om riskerna för fostret om aborten misslyckas och en annan metod för avbrytande av graviditeten inte är önskvärd.

Följaktligen:

- Kvinnor ska informeras om att återbesöket är obligatoriskt (se avsnitt 4.4) på grund av risken för att metoden för avbrytande av graviditeten misslyckas och på grund av risken för fostret.
- Om man vid återbesöket konstaterar att metoden har misslyckats (livsduglig pågående graviditet) och patienten fortfarande samtycker, bör avbrytande av graviditeten fullbordas med en annan metod.
- Om patienten önskar fortsätta graviditeten måste graviditeten följas noggrant på specialistklinik, med ultraljud med särskild uppmärksamhet på extremiteter och huvud.

Amning

Mifepriston är en lipofil substans och kan teoretiskt utsöndras i moderns bröstmjolk. Det finns emellertid inga tillgängliga data. Även misoprostol kan utsöndras i bröstmjolk och därför bör kvinnan undvika att amma under behandling med mifepriston och misoprostol eller enbart misoprostol.

Fertilitet

Misoprostol påverkar inte fertiliteten. Det är möjligt att kvinnan blir gravid igen när avbrytandet av graviditeten har fullbordats. Det är därför viktigt att informera patienten om att börja med ett preventivmedel omedelbart efter att avbrytandet av graviditeten har bekräftats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga kända data som tyder på att förmågan att framföra fordon påverkas. Yrsel kan förekomma som biverkning. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner bör denna möjliga biverkning tas i beaktande.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av misoprostol är vanligtvis en utvidgning av dess farmakologiska verkan och biotillgänglighet. De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala besvär, t ex illamående, kräkningar, diarré och buksmärta.

Frekvensen av biverkningarnas förekomst klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer

Vanliga:

Infektion efter abort. Misstänkta eller konstaterade infektioner (endometrit, bäckeninflammation) har rapporterats hos färre än 5% av kvinnorna.

Mycket sällsynta:

Mycket sällsynta fall av allvarlig eller dödlig toxisk och septisk chock (orsakade av *Clostridium sordellii* eller *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* grupp A) som kan förekomma med eller utan feber eller andra tydliga symptom på infektion har rapporterats vid

användning av icke godkänd vaginal eller buckal administrering av misoprostoltabletter. Läkare bör vara medvetna om denna potentiellt dödliga komplikation, se avsnitt 4.4.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens:

Anafylaxi, överkänslighet

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta:

Huvudvärk

Blodkärl

Sällsynta:

Sällsynta men allvarliga kardiovaskulära händelser (hjärtinfarkt och/eller kärlkramp och svår hypotoni) har rapporterats i huvudsak vid icke godkänd vaginal administrering av misoprostoltabletter.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:

Illamående, kräkningar, diarré (dessa gastrointestinala effekter relaterade till prostaglandinanvändning rapporteras ofta).

Vanliga:

Kramper, lätta till måttliga

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga:

Överkänslighet: Hudutslag (0,2%)

Sällsynta:

Enstaka fall av urtikaria, erythrodermi, erythema nodosum, toxisk epidermal nekrolys har också rapporterats.

Mycket sällsynta:

Angioödem

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens:

Ryggsmärta

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga:

Sammandragningar eller kramper i livmodern (10–45%) under timmarna efter intag av misoprostol.
Blödning i livmodern

Vanliga:

Riklig blödning förekommer i cirka 5% av fallen och kan kräva skrapning i upp till 1,4 % av fallen.

Medfödda och/eller genetiska störningar

Vanliga:

Fostermissbildningar

Sällsynta:

Fosterdöd

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta:

Sjukdomskänsla, vagala symtom (värmevallningar, yrsel, frossa), feber

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Sällsynta:

Uterusruptur: uterusruptur har i sällsynta fall rapporterats efter prostaglandinintag för att avbryta en graviditet i andra trimestern eller vid induktion av förlossning efter intrauterin fosterdöd i tredje trimestern. Uterusruptur uppstod främst hos multipara kvinnor eller hos kvinnor som har ett ärr efter kejsarsnitt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid överdosering ska symptomatisk behandling och lämplig medicinsk vård ges. Gastrointestinal blödning, njursvikt, akut rabdomyolys, uterusblödning och dödsfall har rapporterats efter en stor dos på 12 mg misoprostol.

Symtom relaterade till överdosering av misoprostol: sederig, tremor, kramper, dyspné, buksmärta, diarré, feber, blödning, kärlkramp, hypotoni och bradykardi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: uteruskontraherande medel – oxytocin/prostaglandin

ATC-kod: G02AD06

- *I samtliga fall*

Vid den rekommenderade doseringen inducerar misoprostol (en syntetisk analog av prostaglandin E₁) kontraktioner av glatta muskelfibrer i myometrium och en relaxation av cervix uteri. Misoprostols uterotoniska egenskaper bör underlätta öppningen av cervix uteri.

Vid den rekommenderade doseringen bör misoprostol inte medföra kardiella, hepatiska eller renala biverkningar.

- *Medicinskt avbrytande av pågående intra-uterin graviditet tillsammans med mifepriston, upp till 49 dagars amenorré*

Misoprostol används i kombination med mifepriston för avbrytande av graviditet ≤ 49 dagars amenorré.

Vid tidigt avbrytande av graviditet leder kombinationen mifepriston och misoprostol till en ökning av andel lyckade fall med cirka 95% och påskyndar aborten av det befruktade ägget. Andelen lyckade fall är cirka 95% när 600 mg mifepriston kombineras med misoprostol 400 mikrogram peroralt upp till 49 dagars amenorré.

Misoprostols uterotona egenskaper bör underlätta öppnandet av livmoderhalsen och utstötningen av intrauterina rester.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Misoprostol absorberas snabbt efter peroral administrering, med maximal plasmakoncentration av den aktiva metaboliten (misoprostolsyra) efter cirka 30 minuter. Elimineringshalvtiden i plasma för misoprostolsyra är 20–40 minuter.

Distribution

Den fria syran av misoprostol är bundet till plasmaproteiner till mindre än 90%. Misoprostol metaboliseras genom fettsyraoxidation som förekommer i flera organ i kroppen.

Eliminering

Efter peroral administrering av ³H-misoprostol utsöndras cirka 73% av radioaktiviteten i urinen och cirka 15% i faeces. Cirka 56% av den totala radioaktiviteten elimineras inom 8 timmar via urinen. Administrering av misoprostol med födoämnen förändrar inte biotillgängligheten av misoprostolsyra, men minskar den maximala plasmakoncentrationen på grund av en långsammare absorptions hastighet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Vid höga upprepade doser hos råtta och kanin var misoprostol toxiskt för foster och embryo. Ingen teratogen effekt observerades.

I studier på hund, råtta och mus med engångsdos och upprepade doser flera gånger högre än dosen till människa befanns de toxikologiska fynden överensstämma med de kända farmakologiska effekterna hos prostaglandiner av E-typ, med de huvudsakliga symtomen diarré, kräkningar, pupillutvidgning, tremor och hyperpyrexia.

Intrauterin men inte intragastrisk tillförsel av misoprostol till råtta försämrade signifikant mortaliteten av uterusinfektion orsakad av *Clostridium sordellii* och försämrade bakteriell clearance *in vivo*.

Misoprostol har påvisats förändra kalciumhomeostasen i neuro-2a-celler och bidra till onormal cellfunktion *in vitro*. Obalans i kalciumhomeostasen kan möjligen påverka tidig nervcellutveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Hydrerad ricinolja.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC-PCTFE/Alu blister: 1 år.

OPA-Alu-PVC/Alu blister: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Tabletter som inte förvaras i blister eller som inte används omedelbart måste kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1, 4, 16 eller 40 tabletter per förpackning.

Tabletterna är förpackade i perforerad endosblister av PVC-PCTFE/Aluminium eller OPA-Aluminium-PVC/Aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30188

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

02.10.2017/01.04.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.11.2021