

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MisoOne 400 microgram, tablets
МизоУан 400 микрограма, таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 400 микрограма мизопропростол (misoprostol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, кръгли, плоски таблетки с диаметър от 11 mm и дебелина 4,4 mm, с гравирен надпис „M400“ от една страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

Антипрогестеронът мифепристон и простагландиновият аналог мизопропростол могат да бъдат предписвани и прилагани за прекъсване на бременност само в съответствие с националните закони и подзаконовите актове на съответната държава.

4.1. Терапевтични показания

Медикаментозно прекъсване на развиваща се вътрематочна бременност, с последователна употреба на мифепристон, до 49 дни от аменореята (вж. точка 4.2.).

Мизопропростол е показан за употреба при възрастни.

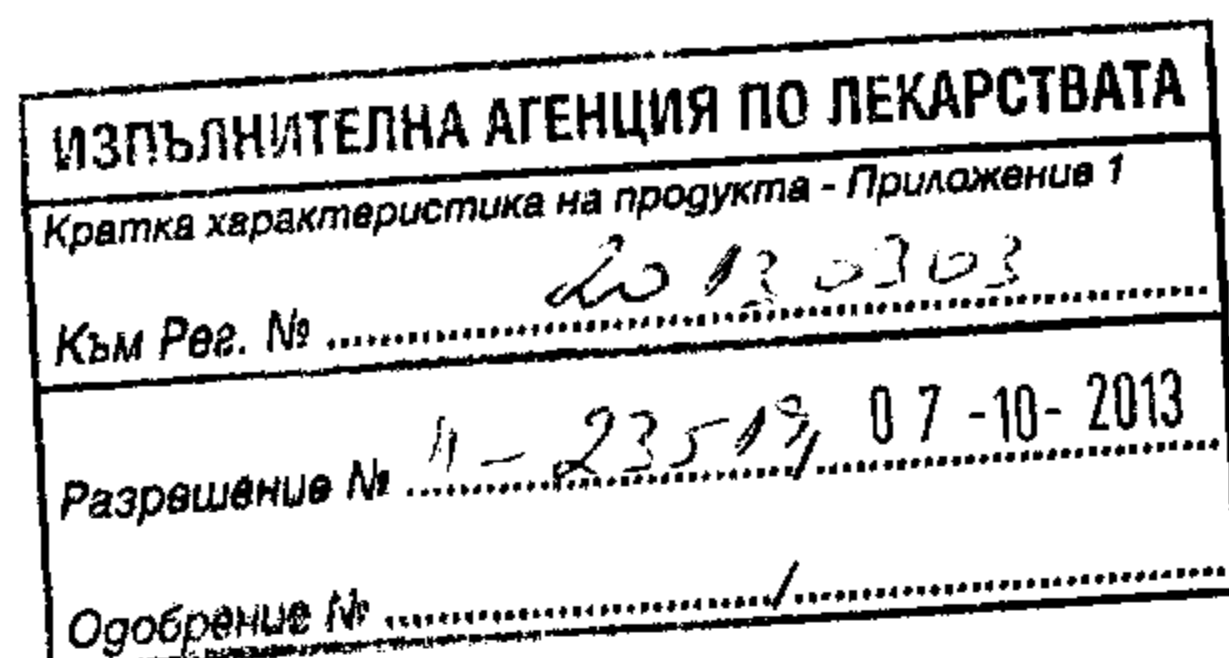
4.2. Дозировка и начин на приложениеДозировка

Мизопропростол се приема като еднократна перорална доза от 400 микрограма от 36 до 48 часа след приема на еднократна перорална доза от 600 mg мифепристон. Описанието на продукта мифепристон съдържа информация относно дозировката на мифепристон.

В случай на повръщане до 30 минути след приема може да доведе до намаляване на ефикасността на мизопропростол: при такъв случай се препоръчва прием на нова таблетка от 400 микрограма мизопропростол.

Педиатрична популация

Съществуват ограничени данни за употребата на мизопропростол при юноши (момичета).



Начин на приложение

Таблетките мизопропростол са само за перорално приложение и не трябва да се прилага друг начин на приложение.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към мизопропростол или към други простагландини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност, която не е потвърдена с ехография или с биологични изследвания
- Съмнение за ектопична бременност
- Противопоказания за мифепристон
- Бременност на повече от 49 дни от аменореята

Тъй като мизопропростол се използва в комбинация с мифепристон, моля, вижте за справка също и противопоказанията за тази форма на мифепристона.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради липса на специални проучвания, комбинацията от последователна употреба на мифепристон и мизопропростол не се препоръчва за употреба при пациенти с:

- Недоимъчно хранене
- Чернодробна недостатъчност
- Бъбречна недостатъчност

Предупреждения

Поради свойствата си да предизвиква аборт, мизопропростол никога не трябва да се използва при бременни жени, които желаят да изнесат докрай тази бременност.

Гестационната възраст трябва да се определи в разговор с пациентката и чрез клиничен преглед. Във всички случаи се препоръчва ехография на матката.

Мизопропростол ТРЯБВА ДА СЕ ПРИЛАГА само перорално:

- в доза, не по-висока от 400 микрограма
- след предшестващо приложение на 600 mg мифепристон
- в интервал от 36 до 48 часа след приема на мифепристон

Използването по схема, различна от описаната на опаковката, води до повишаване на ВСИЧКИ рискове, свързани с този метод

Този метод налага активно участие на жената, която трябва да бъде информирана за изискванията на метода:

- необходимостта от комбинирано лечение с мифепристон, който трябва да се приложи 36 – 48 часа преди прилагането на този продукт,
- нуждата от контролен преглед в срок от 14 до 21 дни след приема на мифепристон, с цел да се провери дали е налице пълна експулсия,
- възможен неуспех от метода, което ще наложи прекъсване на бременността чрез повторна процедура за прекъсване на бременност.

Поради възможните остри ефекти на мизопропростол, жените трябва да бъдат дадени подробни съвети за вероятните признаци и симптоми, които биха могли да получат, и да им бъде осигурен пряк достъп до терапевтичния център по телефона или чрез посещение на място. В случай че бременността е възникнала при наличие на интраутеринна система *in situ*, тази система трябва да се отстрани преди прилагането на мифепристон/мизопропростол.

Рискове, свързани с метода:

Ефикасността на метода за медикаментозно прекъсване на бременността намалява:

- при липса на стриктно спазване на описаната на опаковката схема за приложение,
- с броя на ражданията.

Неуспех

Непренебрежим риск от продължаващо развитие на бременността съществува в 1% от случаите, при които медикаментозното прекъсване на бременността е предприето в срока до 49-ия ден от аменореята и след перорално приложение. Този риск налага задължителния характер на контролния преглед, с цел да се провери дали експулсията е напълно завършена.

В редките случаи на непълна експулсия, може да е необходима хирургична ревизия.

Кръвотечение

Пациентката трябва да бъде информирана за появата на продължително вагинално кръвотечение (средно около 12 дни или повече след приложението на мифепристон), което може да е силно. Кръвотечението настъпва почти при всички случаи и категорично не е доказателство за пълна експулсия.

Кръвотечението може да настъпи много скоро след приема на мизопропростол, но понякога и по-късно:

- при 60% експулсията настъпва до 4 часа след приема на мизопропростол,
- при 40% експулсията настъпва от 24 до 72 часа след приема на мизопропростол.

Рядко, но експулсията може да настъпи преди прилагането на мизопропростол (в около 3% случаите). Това не изключва контролния преглед, с цел да се провери дали експулсията е пълна и дали матката е празна.

Пациентката трябва да бъде информирана да не предприема пътувания, които да я отдалечават от центъра, предписващ медикамента, докато не бъде записано, че експулсията е пълна. Редно е да ѝ бъдат дадени точни указания с кого да се свърже и къде да отиде, в случай че се появи някакъв проблем, особено в контекста на прекомерно силно и/или което е по-обилно от нормалното менструално кръвотечение.

Контролният преглед трябва да се осъществи в срок от 14 до 21 дни след приема на мифепристон, за да се гарантира с подходящи средства (клиничен преглед, едновременно с измерване на бета-ЧХГ или ехографско изследване), че експулсията е напълно завършила и вагиналното кръвотечение е спряло. В случай на упорито кръвотечение (дори и слабо) след контролния преглед, трябва до няколко дни да се провери дали то е спряло.



Персистирането на вагиналното кървотечение към този момент означава непълен аборт или недиагностицирана ектопична бременност и трябва да се мисли за подходящо лечение.

Тъй като силното кървотечение, което налага вагинален кюретаж, се среща в 0 до 1,4% от случаите по време на медикаментозния метод за прекъсване на бременността, е необходимо повишено внимание при пациентките с нарушено кръвосъсирване с хипокоагулация или с анемия. Вземането на решение дали да се използва медикаментозен или хирургичен метод, трябва да стане с участието на консултанти специалисти съобразно типа на нарушението на кръвосъсирването или степента на анемия.

В случай на развиваща се бременност, диагностицирана след контролния преглед, на жената трябва да се предложи прекъсване на бременността с повторна процедурата за прекъсването на бременност.

Инфекция

Сериозни случаи (включително фатални) на синдром на токсичен шок и на септичен шок след инфекция с атипични патогени (*Clostridium sordellii* и *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* от група A), са съобщени при медикаментозен аборт, извършен чрез неразрешено вагинално или букално приложение на таблетки мизопропростол.

Лекарите в клиниките трябва да знаят за съществуването на това потенциално фатално усложнение.

Тератогенност

Пациентките, които решат да износят бременността си след лечение, трябва да бъдат информирани за риска от тератогенност. Този риск е присъщ за целта на схемата на приложение на мифепристон и мизопропростол и нараства при използване на схеми, които са различни от посочената в точка 4.2. Дозировка и начин на приложение. Експозицията на фетуса на мизопропростол или мифепропростол повишава риска от развитие на синдром на Мъобиус и/или синдром на пристягане с амниотични върви. Трябва да се обмисли втора процедура за прекъсване на бременността. В случай на продължаване на бременността, е необходимо наблюдение чрез ултразвуково изследване в специализирани центрове.

Предпазни мерки при употреба

Сърдечносъдов риск

Редки, но сериозни сърдечносъдови инциденти (миокарден инфаркт и/или спазъм на коронарните артерии и тежка хипотония) са съобщавани след интравагинално и интрамускулно прилагане на висока доза на аналог на простагландина, включително от мизопропростол. Поради това жените с рискови фактори за сърдечносъдова болест (напр. възраст над 35 години с хронично тютюнопушене, хиперлипидемия, диабет) или установена сърдечносъдова болест трябва да се лекуват с повишено внимание.

Резус алоимунизация

Медикаментозното прекъсване на бременността налага определяне на резус-фактора и съответна профилактика на резус алоимунизация, както и прилагане на другите общи мерки, които обичайно се предприемат при прекъсване на бременността.

Започване на контрацепция след медикаментозно прекъсване на бременността



В условията на клинични изпитвания, нови забременявания са настъпили в периода между експулсията на ембриона и възстановяването на менструацията. Поради това, когато прекъсването на бременността, извършено чрез медикаментозна процедура, бъде медицински потвърдено, се препоръчва незабавно започване на контрацепция.

Друго

Трябва да се спазват също и предпазните мерки, свързани с мифепристон.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Мизопропростол се метаболизира предимно от системите окисление на мастните киселини и не е показал проява на нежелани ефекти върху ензимните системи на чернодробните микрозомни оксидази със смесена функция (P450).

Теоретично, намаляване на ефикасността на мизопропростол може да настъпи поради антипростагландиновите свойства на нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително на аспирин (ацетилсалициловата киселина). Ограничен обем данни подсказват, че едновременното прилагане на НСПВС в деня на прилагане на мизопростола не влияе неблагоприятно върху ефектите на мифепристона или на мизопростола, свързани със съзряването на шийката или с маточния контрактилитет и не води до намаляване на клиничната ефикасност на медикаментозното прекъсване на бременността.

Антиацидните средства могат да намалят бионаличността на мизопростола.

Антиацидните средства, които съдържат магнезий, могат да влошат диарията, причинена от мизопропростол.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата по време на бременност е свързана с вродени дефекти/малформации при бременности, развиващи се по време на експозиция на мифепристон и мизопропростол или само на мизопропростол. Пренатална експозиция на мизопропростол е свързана със синдром на Мъобиус (вродена лицева парализа със или без дефекти на крайниците) и със синдрома на амниотичните върви (деформации/ампутации на крайниците, особено пес варус, вродена пълна липса на ръка/ръце, олигодактилия, вълча паст и други подобни). Жени, които обмислят медикаментозното прекъсване на бременността, трябва да получат точна консултация относно рисковете за зародиша им в случай на неуспешен аборт и ако повторната процедура за прекъсване на бременността е нежелана.

Следователно:

- Жените трябва да бъдат информирани, че поради риск от неуспех на медикаментозния метод за прекъсване на бременността и риска за зародиша, контролният преглед е задължителен (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).
- В случай че на контролния преглед бъде диагностициран неуспех от прилагането на метода (жизнеспособна развиваща се бременност) и ако пациентката все още е съгласна, прекъсването на бременността трябва да се довърши чрез втора процедура за прекъсване на бременността.
- Ако обаче пациентката желае да продължи износването на бременността си, трябва да се провежда системно внимателно ултразвуково изследване за наблюдение на бременността в специализиран център, като се обръща специално внимание на крайниците.

Кърмене

Мифепристон е липофилно съединение и теоретично е възможно да се екскретира в кърмата. Липсват обаче данни. Мизопропростол също може да се екскретира в кърмата и следователно кърменето трябва да се преустанови в периода на лечение с мифепристон и мизопропростол.

Фертилитет

Мизопропростол не влияе на фертилитета. Възможно е жената отново да забременее веднага щом завърши прекъсването на бременността. Поради това е много важно пациентките да бъдат информирани, че трябва да започнат да прилагат контрацепция веднага след като се потвърди прекъсването на бременността.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни данни, които да показват никакви ефекти върху способността за шофиране и работа с машини. Може да се появи замаяване като нежелана реакция. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид тази възможна нежелана реакция.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции от мизопропростол обикновено са продължение на фармакологичното му действие и на бионаличността на лекарството. Най-честите нежелани лекарствени реакции са стомашно-чревните нарушения, като например гадене, повръщане, диария и болка в областта на корема.

Честотата на поява на нежеланите реакции се класифицира по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)

Много редки ($< 1/10.000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инфекции и инфестацииЧести:

- Инфекция след аборт. За подозирани или доказани инфекции (ендометрит, възпалителна болест на таза) се съобщава при по-малко от 5% от жените.

Много редки:

- Много редки случаи на сериозен или фатален токсичен и септичен шок, (причинени от *Clostridium sordellii* или *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* от група A), които може да протичат със или без повишаване на температурата или други очевидни симптоми на инфекция, се съобщават при употребата на неразрешеното вагинално или букално прилагане на мизопропростол таблетки. Лекарите в клиниките трябва да знаят за съществуването на това потенциално фатално усложнение (вж. точка 4.4. - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нарушения на имунната системаС неизвестна честота:

- анафилаксия, свръхчувствителност

Нарушения на нервната система

Редки:

- главоболие

Съдови нарушения

Редки, но сериозни сърдечносъдови инциденти (миокарден инфаркт и/или спазъм на коронарните артерии и тежка хипотония) са съобщавани предимно при използване на неразрешено вагинално приложение на мизопропростол таблетки.

Стомашно-чревни нарушения

Много често:

- гадене, повръщане, диария (тези стомашно-чревни реакции свързани с приложението на простагландин са наблюдавани често)

Често:

- леки или умерени спазми.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечесто

- свръхчувствителност: кожни обриви, (нечесто 0.2%)

Редки

- Единични случай на уртикария, еритродерма, еритема нодозум, токсична едидермална некролиза също са били докладвани

Много редки

Ангиедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота

- болка в гърба

Нарушения на възпроизводителната система и гърдите

Много често:

- Много често маточни контракции или крампи (10 до 45%) в часовете след приема на мизопропростол.

Често:

- Силно кръвотечение настъпва в около 5% от случаите и може да наложи хемостатичен кюретаж в до 1,4% от случаите.

Вродени, фамилни или генетични нарушения

Редки:

- смърт на зародиша, вродени дефекти

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки:

- общо неразположение, вагусови симптоми (топли вълни, замаяност, втрисане), висока температура

4.9. Предозиране

В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматично лечение и подходяща медицински грижи. За стомашно-чревен кръвоизлив, бъбречна недостатъчност, остра

рабдомиолиза, маточен кръвоизлив и смърт се съобщава след прием на много висока доза от 12 mg мизопропростол.

Симптоми, свързани с предозиране на мизопропростол: седация, тремор, конвулсии, диспнея, болка в областта на корема, диария, висока температура, кръвоизлив, спазъм на коронарните артерии, хипотония и брадикардия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други гинекологични лекарства, окситосити – простагландини
АТС код: G02AD06

Мизопропростол (синтетичен аналог на простагландин E_1) се използва в комбинация с мифепристон за прекъсване на бременност на ≤ 49 дни от аменореята.

В случаи на прекъсване на ранна бременност, комбинацията от мифепристон-мизопропростол води до повишаване на честотата на успех на около 95% от случаите и ускорява експулсията на зародиша. Честотата на успех е около 95 % , когато 600 mg мифепристон се комбинират с мизопропростол 400 микрограма перорално до 49-ия ден от аменореята.

В препоръчваната дозировка мизопропростол индуцира контракции на гладките мускулни влакна на миометриума и релаксация на шийката на матката. Утеротоничните свойства на мизопропростол трябва да улеснят отварянето на шийката на матката и експулсията на вътрематочните остатъци.

В препоръчваната доза мизопропростол не би следвало да предизвиква сърдечни, чернодробни или бъбречни нежелани реакции.

5.2. Фармакологични свойства

Абсорбция

Мизопропростол се абсорбира бързо след перорален прием, като максимални плазмени нива на активния метаболит (мизопропростол киселина) се достигат след около 30 минути. Плазменият полуживот на елиминиране на мизопропростол киселина е 20–40 минути.

Разпределение

По-малко от 90% от мизопропростол свободна киселина се свързва с плазмените белтъци. Мизопропростол се метаболизира от системите за окисление на мастни киселини, които са разпространени в няколко органа на човешкото тяло.

Елиминиране

След перорално приложение на 3H -мизопропростол, около 73% от радиоактивността се екскретира в урината и около 15% – в изпражненията. Приблизително 56% от цялата доза радиоактивност се елиминират до 8 часа с урината.

Прилагането на мизопропростол с храна не променя бионаличността на мизопропростол киселина, но води до намаляване на максималната плазмена концентрация поради по-ниска скорост на абсорбция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При високи дози при многократно прилагане при плъхове и зайци, мизопростол е бил фето- и ембриотоксичен. Не е открит тератогенен потенциал.

При проучвания с еднократно или с многократно прилагане при кучета, плъхове и мишки в дози, надвишаващи многократно дозата, използвана при хора, токсикологичните находки съответстват на познатите фармакологични ефекти на простагландините от тип Е, като основните симптоми са били диария, повръщане, мидриаза, тремор и хипертермия.

При интраутеринно, но не и при интрагастрално приложение на мизопростол при плъхове значимо се повишава смъртността от маточни инфекции, причинени от *Clostridium sordellii* и нарушен бактериален клиърънс *in vivo*.

Показано е, че мизопростол променя калциевата хомеостаза на невро-2а клетките и допринася за аномално функциониране на клетките *in vitro*. Дисбалансът на калциевата хомеостаза има потенциална възможност да повлияе негативно на ранното невронално развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза,
Хипромелоза,
Натриев нишестен гликолат (тип А),
Хидрогенирано рициново масло.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

PVC/PCTFE-Alu блистер: 1 година.
Alu/Alu блистер: 6 месеца.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Всички таблетки, които са съхранявани извън блистера или не са били използвани веднага, трябва да се изхвърлят.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1, 4, 16 или 40 таблетки в картонена кутия

Таблетките са опаковани в перфориран едnodозов блистер от PVC/PCTFE-Alu или от Alu/Alu

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и друга манипулация

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EXELGYN
216, Boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<Да се попълни съгласно националните изисквания>

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешение: <[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Неприложимо