

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Misoone 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 (prostaglandiiniinianalogi) 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 mifepristoni- ja misoprostolihoiton tai pelkän misoprostolihoiton 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 raskaudenkeskeytysmenetelmää on harkittava. Siinä tapauksessa, että raskaus jatkuu, vaaditaan tiivistä ultraääniseurantaa erikoisklinikoilla.

Rh-alloimmunisaatio

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

Käyttöön liittyvät varoimet

Kardiovaskulaarinen riski

Harvinaisista, mutta vakavista kardiovaskulaarisista tapahtumista (sydänlihaskinfarkti 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 kardiiovaskulaarisairauksien 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

Suosituksen vastainen käyttö lisää KAIKKIA menetelmään liittyviä riskejä

Tämä menetelmä vaatii naisen aktiivista osallistumista, ja hänelle on kerrottava se uraavista 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 kaikuvaus), 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 kohdunkaavin nan 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 tyyppin tai anemian tason mukaan konsultoiden alan erikoislääkäreitä.

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

Infektio

Epätavallisten 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.

Kliinikkojen 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**

Suosituksen 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 harvinainen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana) vuoksi ja johtuen turvallisuutta ja tehoa koskevien tutkimusten puuttumisesta arpeutuneen kohdun tapauksissa, misoprostolia on käytettävä varoen kohdun haurauden tapauksessa, etenkin merkittävän monisyntyä jyyden 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. Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden keskeyttämisen epäonnistuttua (raskauden jatkuessa) mifepristoni- ja misoprostolialtistukseen tai pelkkään misoprostolialtistukseen on liittynyt kolminkertainen synnynnäisten vaurioiden/epämuodostumien riski kontrolliryhmään verrattuna (noin 2 %). Prenataaliseen misoprostolialtistukseen on erityisesti liittynyt Moebiuksen oireyhtymää (synnynnäinen 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 kaikukuvaus, 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 mifepristonina ja misoprostolina 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10000$)

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, yliherkyys

Hermosto

Harvinainen:

- Päänsärky

Verisuonisto

Harvinaisista mutta vakavista kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia (sydänlihaskinfarkti 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 keskivaikeat.

Iho ja ihonalainen kudus

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.

Synnynnäiset 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.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 mifepristoni-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. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Alle 90 % vapaasta misoprostolihaposta sitoutuu plasman proteiineihin. Misoprostoli hajoaa 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. Teratogeenisia 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. Kesto aika

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

31.10.2020