

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MisoOne 400 μικρογραμμάρια δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα δισκίο περιέχει 400 μικρογραμμάρια μισοπροστόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Λευκό, στρογγυλό, επίπεδο δισκίο, διαμέτρου 11 mm και πάχους 4.5 mm, με γραμμή θραύσης σε κάθε πλευρά και με χαραγμένη διπλή ένδειξη «M» στη μία πλευρά.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Για τη διακοπή της κύησης, το αντιπρογεσταγόνο μifeπριστόνη και το ανάλογο της προσταγλανδίνης μισοπροστόλη μπορούν να συνταγογραφηθούν και να χορηγηθούν μόνο εφόσον συμμορφώνονται με την εθνική νομοθεσία και τους κανονισμούς της κάθε χώρας.

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Φαρμακευτική διακοπή μιας κύησης που εξελίσσεται ενδομητρίως, σε διαδοχική χρήση με μifeπριστόνη, σε αμηνόρροια (κύηση) διάρκειας έως και 49 ημερών (βλ. παράγραφο 4.2).

Προετοιμασία του τραχήλου της μήτρας πριν από τη χειρουργική διακοπή της κύησης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου.

Η μισοπροστόλη ενδείκνυται για ενήλικες.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

- Φαρμακευτική διακοπή μιας κύησης που εξελίσσεται ενδομητρίως, σε διαδοχική χρήση με μifeπριστόνη, σε αμηνόρροια (κύηση) διάρκειας έως και 49 ημερών:

Η μισοπροστόλη λαμβάνεται ως μία εφάπαξ από στόματος δόση των 400 μικρογραμμάτων 36 έως 48 ώρες μετά τη λήψη μιας εφάπαξ από στόματος δόσης μifeπριστόνης των 600 mg. Πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της μifeπριστόνης μπορούν να ανευρεθούν στις πληροφορίες προϊόντος της μifeπριστόνης.

Έμετος εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας της μισοπροστόλης: στην περίπτωση αυτή συνιστάται η από στόματος λήψη ενός νέου δισκίου μισοπροστόλης των 400 μικρογραμμάτων.

- Προετοιμασία του τραχήλου της μήτρας πριν από τη χειρουργική διακοπή κύησης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου:

Η μισοπροστόλη λαμβάνεται ως μία εφάπαξ από στόματος δόση των 400 μικρογραμμαρίων 3 έως 4 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

Έμετος εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας της μισοπροστόλης: στην περίπτωση αυτή, συνιστάται η από στόματος λήψη ενός νέου δισκίου μισοπροστόλης των 400 μικρογραμμαρίων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μόνον περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τη χρήση της μισοπροστόλης σε εφήβους.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία μισοπροστόλης προορίζονται **αποκλειστικά για από στόματος χρήση** και δεν θα πρέπει να χορηγούνται από άλλη οδό χορήγησης.

4.3. Αντενδείξεις

- **Σε όλες τις περιπτώσεις**
 - Υπερευαισθησία στη μισοπροστόλη ή σε άλλες προσταγλανδίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
 - Κύηση που δεν έχει επιβεβαιωθεί με υπερηχογράφημα ή μέσω βιολογικών εξετάσεων
 - Πιθανολογούμενη έκτοπη κύηση
- **Για τη φαρμακευτική διακοπή κύησης σε συνδυασμό με μιφεπριστόνη:**
 - Αντένδειξη για τη μιφεπριστόνη.
 - Κύηση στην οποία έχουν παρέλθει 49 ημέρες αμηνόρροιας.

Όταν η μισοπροστόλη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μιφεπριστόνη, ανατρέξτε επίσης στις αντενδείξεις της μιφεπριστόνης.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- **Σε όλες τις περιπτώσεις**

Απουσία ειδικών μελετών, η χρήση μισοπροστόλης δεν συνιστάται σε ασθενείς με:

- Υποσιτισμό
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Νεφρική ανεπάρκεια

Προειδοποιήσεις

Λόγω των αμβλωτικών ιδιοτήτων της, η μισοπροστόλη δεν θα πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται σε μια γυναίκα με κύηση σε εξέλιξη, την οποία επιθυμεί να ολοκληρώσει.

Η ηλικία της κύησης πρέπει να προσδιορίζεται βάσει της λήψης ιστορικού και της κλινικής εξέτασης της ασθενούς. Συνιστάται να διενεργείται πάντοτε υπερηχογραφική εξέταση μήτρας.

Άλλο

Λόγω της παρουσίας καστορέλαιου, υφίσταται κίνδυνος ευαισθητοποίησης.

Τερατογένεση

Οι ασθενείς που αποφασίζουν να συνεχίσουν την κύηση μετά την αγωγή πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο τερατογένεσης. Ο κίνδυνος αυτός είναι εγγενής στο θεραπευτικό σχήμα μifeπριστόνης και μισοπροστόλης ή μισοπροστόλης μόνο και ενισχύεται όταν χρησιμοποιούνται θεραπευτικά σχήματα διαφορετικά από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης. Η έκθεση του εμβρύου σε μισοπροστόλη ή μifeπριστόνη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου Moebius και/ή του συνδρόμου αμνιακών ταινιών και/ή ανωμαλιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (βλ. παράγραφο 4.6). Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μιας δεύτερης διαδικασίας διακοπής της κύησης. Σε περίπτωση συνέχισης της κύησης, πρέπει να διενεργείται στενή παρακολούθηση μέσω υπερηχογραφήματος σε εξειδικευμένα κέντρα.

Αλλοανοσοποίηση Rhesus

Η διακοπή της κύησης απαιτεί τον προσδιορισμό της ομάδας rhesus και συνεπώς την πρόληψη της αλλοανοσοποίησης rhesus, καθώς και την εφαρμογή λοιπών γενικών μέτρων που λαμβάνονται συνήθως σε οποιαδήποτε διακοπή κύησης.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Έχουν αναφερθεί σπάνια, αλλά σοβαρά καρδιαγγειακά επεισόδια (καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου και/ή σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών και σοβαρή υπόταση) μετά τη χρήση της μισοπροστόλης. Για τον λόγο αυτό, γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. ηλικίας άνω των 35 ετών που είναι, χρόνιες καπνίστριες, με υπερλιπιδαιμία, διαβήτη) ή με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Έναρξη αντισύλληψης μετά τη διακοπή της κύησης

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, στη χρονική περίοδο μεταξύ της αποβολής του εμβρύου και της επανέναρξης της έμμηνου ρύσης επήλθαν νέες κυήσεις. Κατά συνέπεια, όταν η διακοπή της κύησης επιβεβαιώνεται ιατρικώς, συνιστάται η άμεση έναρξη αντισύλληψης.

- **Φαρμακευτική διακοπή μιας κύησης που εξελίσσεται ενδομητρίως, σε διαδοχική χρήση με μifeπριστόνη, σε αμηνόρροια (κύηση) διάρκειας έως και 49 ημερών**

Προειδοποιήσεις

Η μισοπροστόλη ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ αποκλειστικά από στόματος:

- σε δόση όχι μεγαλύτερη από 400 μικρογραμμάρια
- μετά από προηγούμενη χορήγηση 600 mg μifeπριστόνης
- εντός του χρονικού διαστήματος των 36 – 48 ωρών μετά τη λήψη της μifeπριστόνης

Η χρήση θεραπευτικού σχήματος εκτός του εγκεκριμένου ενισχύει ΟΛΟΥΣ τους κινδύνους που σχετίζονται με τη μέθοδο

Η μέθοδος αυτή απαιτεί την ενεργό συμμετοχή της γυναίκας, η οποία θα πρέπει να ενημερωθεί για τις απαιτήσεις της μεθόδου:

- την απαίτηση του συνδυασμού χορήγησης της αγωγής με μifeπριστόνη που χορηγείται 36 – 48 ώρες πριν από τη χορήγηση αυτού του προϊόντος,
- την ανάγκη για επίσκεψη παρακολούθησης εντός 14 έως 21 ημερών μετά τη λήψη της μifeπριστόνης, προκειμένου να ελεγχθεί ότι η αποβολή είναι πλήρης,
- την πιθανή αποτυχία της μεθόδου, με αποτέλεσμα τη διακοπή της κύησης μέσω μιας δεύτερης διαδικασίας διακοπής της κύησης.

Λόγω των πιθανών οξείων επιδράσεων της μισοπροστόλης, οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως σχετικά με τα πιθανά σημεία και συμπτώματα που ενδεχομένως θα εκδηλώσουν και να έχουν άμεση πρόσβαση στο κέντρο θεραπείας, μέσω τηλεφώνου ή επιτόπιας επίσκεψης.

Στην περίπτωση κύησης που συμβαίνει παρά την τοποθέτηση ενδομητρικής συσκευής αντισύλληψης, η συσκευή αυτή πρέπει να αφαιρείται πριν από τη χορήγηση της μifeπριστόνης/μισοπροστόλης.

Κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μέθοδο:

Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου φαρμακευτικής διακοπής της κύησης μειώνεται:

- Όταν δεν τηρείται αυστηρά το εγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα,
- Ανάλογα με τους τοκετούς που έχουν προηγηθεί

Αποτυχίες

Ο κίνδυνος μιας συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης σε περιστατικά όπου η φαρμακευτική διακοπή της κύησης πραγματοποιήθηκε εντός 49 ημερών αμηνόρροιας και μετά από στόματος χορήγηση, δεν είναι αμελητέος και ανέρχεται σε ποσοστό 1%. Ο κίνδυνος αυτός καθιστά υποχρεωτική την επίσκεψη παρακολούθησης, προκειμένου να ελεγχθεί ότι η αποβολή είναι πλήρης. Στη σπάνια περίπτωση μη πλήρους αποβολής, ενδέχεται να απαιτηθεί αναθεωρητική χειρουργική επέμβαση.

Αιμορραγία

Η ασθενής πρέπει να είναι ενημερωμένη για την εμφάνιση παρατεταμένης κοιλιακής αιμορραγίας (με μέση διάρκεια 12 ημερών περίπου ή παραπάνω μετά τη λήψη της μifeπριστόνης), η οποία ενδέχεται να είναι έντονη. Η αιμορραγία παρατηρείται σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις και με κανέναν τρόπο δεν αποτελεί απόδειξη πλήρους αποβολής.

Η αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί πολύ γρήγορα μετά τη λήψη της μισοπροστόλης και μερικές φορές αργότερα:

- στο 60%, η αποβολή επέρχεται εντός 4 ωρών από τη λήψη της μισοπροστόλης
- στο 40%, η αποβολή επέρχεται εντός 24 έως 72 ωρών από τη λήψη της μισοπροστόλης.

Σπάνια, η αποβολή μπορεί να συμβεί πριν από τη χορήγηση της μισοπροστόλης (περίπου το 3% των περιπτώσεων). Αυτό δεν αναιρεί την ανάγκη της επίσκεψης ελέγχου, προκειμένου να ελεγχθεί ότι η αποβολή είναι πλήρης και ότι η μήτρα έχει κενωθεί από το περιεχόμενό της.

Η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί όπως δεν ταξιδεύει μακριά από το κέντρο θεραπείας για όσο χρονικό διάστημα δεν έχει καταγραφεί πλήρης αποβολή. Θα λάβει ακριβείς οδηγίες σχετικά με ποιον θα πρέπει να επικοινωνήσει και πού να πάει σε περίπτωση που προκύψουν οποιαδήποτε προβλήματα, ειδικότερα σε περίπτωση υπερβολικής κοιλιακής αιμορραγίας. Αυτή είναι η αιμορραγία που διαρκεί παραπάνω από 12 ημέρες και/ή είναι εντονότερη από τη φυσιολογική αιμορραγία της έμμηνου ρύσης.

Πρέπει να πραγματοποιηθεί επίσκεψη παρακολούθησης εντός 14 έως 21 ημερών μετά τη λήψη της μifeπριστόνης, προκειμένου να επιβεβαιωθεί με τα κατάλληλα μέσα (κλινική εξέταση, μαζί με μέτρηση της βήτα-hCG ή υπερηχογράφημα) ότι η αποβολή έχει ολοκληρωθεί και ότι η κοιλιακή αιμορραγία έχει σταματήσει. Σε περίπτωση αιμορραγίας που επιμένει (ακόμη και ελαφριάς) μετά την επίσκεψη ελέγχου, η εξαφάνισή της θα πρέπει να ελεγχθεί εντός λίγων ημερών.

Κοιλιακή αιμορραγία που επιμένει σε αυτό το σημείο θα μπορούσε να σημαίνει ατελή αποβολή, ή μη διαγνωσμένη έκτοπη κύηση, και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας.

Καθώς η πολύ έντονη αιμορραγία που απαιτεί απόξεση για αιμόσταση συμβαίνει στο 0 έως 1,4% των περιπτώσεων κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής μεθόδου διακοπής της κύησης, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από διαταραχές της αιμόστασης με υποπηκτικότητα ή με αναιμία. Η απόφαση για τη χρήση της φαρμακευτικής ή της χειρουργικής μεθόδου θα πρέπει να ληφθεί μαζί με εξειδικευμένους ιατρούς, ανάλογα με τον τύπο της διαταραχής της αιμόστασης ή τον βαθμό της αναιμίας.

Στην περίπτωση που μετά την επίσκεψη παρακολούθησης διαγνωστεί κύηση σε εξέλιξη, θα προταθεί στη γυναίκα η διακοπή της μέσω μιας δεύτερης διαδικασίας διακοπής της κύησης.

Λοίμωξη

Έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) τοξικής καταπληξίας και σηπτικής καταπληξίας μετά από λοίμωξη με άτυπα παθογόνα (*Clostridium sordellii* και *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* ομάδας A) σε φαρμακευτική αποβολή που πραγματοποιήθηκε με μη εγκεκριμένη κολπική ή παρειακή χορήγηση δισκίων μισοπροστόλης.

Οι ιατροί θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για αυτήν τη δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Άλλο

Οι προφυλάξεις που σχετίζονται με τη μifeπριστόνη θα πρέπει επίσης να ακολουθούνται.

- **Προετοιμασία του τραχήλου της μήτρας πριν από τη χειρουργική διακοπή κύησης κατά το πρώτο τρίμηνο.**

Προειδοποιήσεις

Η μισοπροστόλη ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ αποκλειστικά από στόματος:

- σε δόση όχι μεγαλύτερη από 400 μικρογραμμάρια

Η χρήση θεραπευτικού σχήματος εκτός του εγκεκριμένου ενισχύει ΟΛΟΥΣ τους κινδύνους που σχετίζονται με τη μέθοδο

- Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την προετοιμασία του τραχήλου της μήτρας με μισοπροστόλη πριν τη χειρουργική διακοπή της κύησης πέραν του πρώτου τριμήνου
- Η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τις ιδιαιτερότητες της χειρουργικής μεθόδου: απαιτούμενη τοπική ή γενική αναισθησία και σύντομη νοσηλεία.

Ποσοστό αποτυχίας

Το ποσοστό επιτυχίας της χειρουργικής αποβολής υπερβαίνει το 97,7%, κάτι που σημαίνει ότι το ποσοστό αποτυχίας είναι περίπου 2,3%. Αυτός ο κίνδυνος καθιστά υποχρεωτική την επίσκεψη παρακολούθησης, προκειμένου να ελεγχθεί ότι η αποβολή έχει ολοκληρωθεί. Στη σπάνια περίπτωση αποτυχημένης αποβολής, μπορεί να χρειαστεί άλλη διαδικασία.

Αιμορραγία

Η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης έντονης κολπικής αιμορραγίας μετά τη λήψη μισοπροστόλης. Κατά συνέπεια, η μισοπροστόλη θα πρέπει να λαμβάνεται κατά προτίμηση στο κέντρο θεραπείας πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

Κίνδυνος αποβολής πριν από τη χειρουργική επέμβαση

Υπάρχει κίνδυνος αποβολής πριν από τη χειρουργική επέμβαση, αν και ο εν λόγω κίνδυνος είναι χαμηλός.

Επιπλοκή της χειρουργικής επέμβασης

Οι σπάνιες επιπλοκές περιλαμβάνουν βλάβη της μήτρας.

Λόγω της πιθανότητας ρήξης της μήτρας (πολύ σπάνια κατά το πρώτο τρίμηνο) και λόγω έλλειψης μελετών για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε μήτρες με ουλώδη ιστό, η μισοπροστόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περιπτώσεις ευθραυστότητας της μήτρας, ιδιαίτερα σε περίπτωση σημαντικής πολυτοκίας ή μήτρας με ουλώδη ιστό.

Η θεραπεία με μισοπροστόλη πρέπει να ακολουθείται συστηματικά από χειρουργική διακοπή της κύησης.

Πρέπει να πραγματοποιείται επίσκεψη παρακολούθησης εντός 14 έως 21 ημερών μετά από τη χειρουργική διακοπή της κύησης. Σε περίπτωση εμφάνισης πυρετού, πόνου, αιμορραγίας μετά την επέμβαση, η εν λόγω επίσκεψη θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσα.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η μισοπροστόλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των συστημάτων οξειδωσης λιπαρών οξέων, ενώ δεν έχει επιδείξει καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στο ηπατικό μικροσωμιακό σύστημα οξειδωσών μικτών λειτουργιών (P450).

Μια μείωση στην αποτελεσματικότητα της μισοπροστόλης μπορεί θεωρητικά να παρατηρηθεί λόγω των αντιπροσταγλανδινικών ιδιοτήτων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης (ακετυλοσαλικυλικό οξύ). Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση ΜΣΑΦ την ημέρα χορήγησης της μισοπροστόλης δεν επηρεάζει δυσμενώς τις επιδράσεις της μifeπριστόνης ή της μισοπροστόλης στην ωρίμανση του τραχήλου ή στη συσταλτικότητα της μήτρας και δεν μειώνει την κλινική αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής διακοπής της κύησης.

Τα αντιόξινα ενδέχεται να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της μισοπροστόλης.

Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο ενδέχεται να επιδεινώσουν τη διάρροια που προκαλείται από τη μισοπροστόλη.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Αποτυχία διακοπής της κύησης (συνεχιζόμενη κύηση) έχει συσχετιστεί με τρεις φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες/δυσπλασίες σε εν εξελίξει κήσεις που εκτέθηκαν σε μifeπριστόνη και μισοπροστόλη ή μόνο σε μισοπροστόλη, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου (περίπου 2%). Ειδικότερα η προγεννητική έκθεση σε μισοπροστόλη έχει συσχετιστεί με το σύνδρομο Moebius (συγγενής παράλυση προσώπου που οδηγεί σε υπομιμία, προβλήματα στο θηλασμό και την κατάποση και τις κινήσεις των ματιών, με ή χωρίς ανωμαλίες των άκρων) και σύνδρομο αμνιακών ταινιών (παραμορφώσεις/ακρωτηριασμοί άκρων, ειδικά στρεβλοποδία, αχειρία, ολιγοδακτυλία και σχιστία υπερώας μεταξύ άλλων), και ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (εγκεφαλικές και κρανιακές ανωμαλίες όπως ανεγκεφαλία, υδροκεφαλία, παρεγκεφαλιδική υποπλασία, ελαττώματα του νευρικού σωλήνα).

Οι γυναίκες που εξετάζουν το ενδεχόμενο φαρμακευτικής διακοπής της κύησης θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί επακριβώς για τους κινδύνους που διατρέχει το έμβρυό τους σε περίπτωση που η αποβολή αποτύχει και δεν είναι επιθυμητή μια δεύτερη διαδικασία διακοπής της κύησης.

Κατά συνέπεια:

- Οι γυναίκες θα πρέπει να είναι ενήμερες ότι, λόγω του κινδύνου αποτυχίας της μεθόδου διακοπής της κύησης και του κινδύνου για το έμβρυο, η επίσκεψη παρακολούθησης είναι υποχρεωτική (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).
- Σε περίπτωση που στην επίσκεψη παρακολούθησης διαγνωστεί αποτυχία της μεθόδου (βιώσιμη κύηση σε εξέλιξη) και, εφόσον η ασθενής συμφωνεί, η διακοπή της κύησης θα πρέπει να ολοκληρωθεί με μια δεύτερη διαδικασία διακοπής της κύησης.
- Εάν η ασθενής επιθυμεί να συνεχίσει την κύησή της, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική υπερηχογραφική παρακολούθηση της κύησης σε εξειδικευμένο κέντρο, με ιδιαίτερη προσοχή στα άκρα και την κεφαλή.

Θηλασμός

Η μίφεπριστόνη είναι μια λιπόφιλη ένωση και θεωρητικά έχει τη δυνατότητα να απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Η μισοπροστόλη έχει επίσης τη δυνατότητα να απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και, κατά συνέπεια, οι γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν τον θηλασμό ενόσω λαμβάνουν μίφεπριστόνη και μισοπροστόλη ή μισοπροστόλη μόνο.

Γονιμότητα

Η μισοπροστόλη δεν επηρεάζει τη γονιμότητα. Είναι πιθανό η γυναίκα να μείνει εκ νέου έγκυος, μόλις ολοκληρωθεί η διακοπή της κύησης. Κατά συνέπεια, είναι σημαντικό να ενημερώνεται η ασθενής ώστε να ξεκινάει την αντισύλληψη αμέσως μετά την επιβεβαίωση της διακοπής της κύησης.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν γνωστά δεδομένα που να καταδεικνύουν επίδραση στην ικανότητα οδήγησης. Θα μπορούσε να παρουσιαστεί ζάλη ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων, αυτή η πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μισοπροστόλης αποτελούν συνήθως προέκταση της φαρμακολογικής δράσης και της βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι διαταραχές του γαστρεντερικού, π.χ. ναυτία, έμετος, διάρροια και κοιλιακό άλγος.

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομούνται ως εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές:

- Λοίμωξη μετά την αποβολή. Σε λιγότερο από 5% των γυναικών έχουν αναφερθεί πιθανολογούμενες ή επιβεβαιωμένες λοιμώξεις (ενδομητρίτιδα, φλεγμονώδης νόσος της πυέλου).

Πολύ σπάνιες:

- Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά σοβαρής ή θανατηφόρας τοξικής και σηπτικής καταπληξίας (που προκλήθηκαν από *Clostridium sordellii* ή *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* ομάδας A), με ή χωρίς πυρετό ή άλλα προφανή συμπτώματα λοίμωξης, με μη εγκεκριμένη κολπική ή παρειακή (buccal) χορήγηση δισκίων μισοπροστόλης. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για αυτήν τη δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή (βλ. παράγραφο 4.4. – Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές:

- Αναφυλαξία, υπερευαισθησία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες:

- Κεφαλαλγία.

Αγγειακές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί σπάνια, αλλά σοβαρά καρδιαγγειακά επεισόδια (καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου και/ή σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών και σοβαρή υπόταση) με τη χρήση δισκίων μισοπροστόλης.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές:

- Ναυτία, έμετος, διάρροια (αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού που σχετίζονται με τη χρήση της προσταγλανδίνης αναφέρονται συχνά).

Συχνές:

- Κράμπες, ήπιου ή μέτριου βαθμού.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές

- Υπερευαισθησία: δερματικά εξανθήματα όχι συχνά (0,2%).

Σπάνιες:

- Έχουν επίσης αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά κνίδωσης, ερυθροδερμίας, οξώδους ερυθήματος, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Πολύ σπάνιες:

- Αγγειοοίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μη γνωστές

- Οσφυαλγία.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές:

- Πολύ συχνές συσπάσεις ή κράμπες της μήτρας (10 έως 45%) στις ώρες που ακολουθούν μετά τη λήψη της μισοπροστόλης.
- Αιμορραγία της μήτρας

Συχνές:

- Στο 5% περίπου των περιπτώσεων παρατηρείται έντονη αιμορραγία, η οποία στο 1,4% των περιπτώσεων ενδέχεται να απαιτήσει απόξεση για αιμόσταση.

Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές

Συχνές:

- Εμβρυικές ανωμαλίες

Σπάνιες:

- Εμβρυικός θάνατος

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης

Σπάνιες:

- Αίσθημα κακουχίας, συμπτώματα από το πνευμονογαστρικό (εξάψεις, ζάλη, ρίγη), πυρετός.

Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση

Σπάνιες:

- Ρήξη μήτρας: Η ρήξη μήτρας έχει αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις μετά την πρόσληψη προσταγλανδίνης για έναρξη διακοπής κύησης δεύτερου τριμήνου ή πρόκλησης τοκετού για θανάτωση εμβρύου στη μήτρα το τρίτο τρίμηνο. Οι ρήξεις μήτρας εμφανίζονται συγκεκριμένα σε πολύτοκες γυναίκες ή γυναίκες με καισαρική τομή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Για την Ελλάδα:
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
<http://www.kitrinikarta.gr>

Για την Κύπρο:
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ.: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9. Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εφαρμόζεται συμπτωματική αντιμετώπιση και να παρέχεται η κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Μετά από μαζική δόση μισοπροστόλης 12 mg, έχουν αναφερθεί αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα, νεφρική ανεπάρκεια, οξεία ραβδομυόλυση, αιμορραγία μήτρας και θάνατος.

Συμπτώματα που σχετίζονται με υπερδοσολογία μισοπροστόλης: καταστολή, τρόμος, σπασμοί, δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, διάρροια, πυρετός, αιμορραγία, σπασμός στεφανιαίων αρτηριών, υπόταση και βραδυκαρδία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά γυναικολογικά φάρμακα, ωκυτόκα - προσταγλανδίνες

Κωδικός ATC: G02AD06

- Σε όλες τις περιπτώσεις

Στη συνιστώμενη δοσολογία, η μισοπροστόλη (ένα συνθετικό ανάλογο της προσταγλανδίνης E₁) προκαλεί συσπάσεις των λείων μυικών ινών του μυομητρίου, καθώς και χαλάρωση του τραχήλου της μήτρας. Οι ιδιότητες αύξησης του τόνου της μήτρας της μισοπροστόλης διευκολύνουν τη διαστολή του τραχήλου της μήτρας.

Στη συνιστώμενη δοσολογία, η μισοπροστόλη δεν πρέπει να προκαλεί καρδιακές, ηπατικές ή νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

- Φαρμακευτική διακοπή μιας κύησης που εξελίσσεται ενδομητρίως, σε διαδοχική χρήση με μifeπριστόνη, σε αμηνόρροια (κύηση) διάρκειας έως και 49 ημερών

Η μισοπροστόλη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μifeπριστόνη για τη διακοπή κύσεων με αμηνόρροια διάρκειας ≤ 49 ημερών.

Σε περίπτωση πρώιμης διακοπής της κύησης, ο συνδυασμός μifeπριστόνης-μισοπροστόλης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού επιτυχίας σε 95% περίπου των περιπτώσεων και επιταχύνει την αποβολή του κυήματος. Το ποσοστό επιτυχίας είναι περίπου 95% όταν 600 mg μifeπριστόνης

συνδυάζονται με 400 μικρογραμμάρια μισοπροστόλη από στόματος, σε έως και 49 ημέρες αμηνόρροιας.

Οι ιδιότητες αύξησης του τόνου της μήτρας της μισοπροστόλης θα πρέπει να διευκολύνουν τη διαστολή του τραχήλου της μήτρας και την αποβολή των ενδομήτριων υπολειμμάτων.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η μισοπροστόλη απορροφάται ταχέως μετά από χορήγηση από στόματος, με τα μέγιστα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη (οξύ μισοπροστόλης) στο πλάσμα να παρατηρούνται μετά από περίπου 30 λεπτά. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής του οξέος μισοπροστόλης από το πλάσμα είναι 20-40 λεπτά.

Κατανομή

Το ελεύθερο οξύ της μισοπροστόλης είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μικρότερο από 90%. Η μισοπροστόλη μεταβολίζεται από τα συστήματα οξείδωσης λιπαρών οξέων, τα οποία απαντώνται σε αρκετά όργανα του ανθρώπινου σώματος.

Αποβολή

Μετά από στόματος χορήγηση ³H-μισοπροστόλης, το 73% περίπου της ραδιενέργειας απεκκρίνεται στα ούρα και το 15% περίπου απεκκρίνεται στα κόπρανα. Το 56% περίπου της συνολικής ραδιενέργειας αποβάλλεται εντός 8 ωρών μέσω των ούρων.

Η χορήγηση της μισοπροστόλης με τροφή δεν μεταβάλλει τη βιοδιαθεσιμότητα του οξέος μισοπροστόλης, αλλά μειώνει τη μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα λόγω βραδύτερου ρυθμού απορρόφησης.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Σε υψηλές επαναλαμβανόμενες δόσεις σε αρουραίους και κουνέλια, η μισοπροστόλη ήταν τοξική για το κύημα και το έμβρυο. Δεν παρατηρήθηκε ενδεχόμενο τερατογένεσης.

Σε μελέτες εφάπαξ δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκύλους, επίμυες και μύες, σε δόσεις πολλαπλάσιες από τη δόση στον άνθρωπο, τα τοξικολογικά ευρήματα ήταν σύμφωνα με τις γνωστές φαρμακολογικές επιδράσεις των προσταγλανδινών τύπου E, με κύρια συμπτώματα τη διάρροια, τον έμετο, τη μυδρίαση, τον τρόμο και την υπερπυρεξία.

Η ενδομητρική, αλλά όχι η ενδογαστρική, χορήγηση της μισοπροστόλης σε επίμυες επιδείνωσε σημαντικά τη θνησιμότητα από λοίμωξη της μήτρας λόγω *Clostridium sordellii* και μείωσε τη βακτηριακή κάθαρση *in vivo*.

Η μισοπροστόλη έχει δείξει να μεταβάλλει την ομοιότητα του ασβεστίου στα N2a κύτταρα (neuro-2a cells) και συμβάλλει στη μη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων *in vitro*. Διαταραχές της ομοιότητας του ασβεστίου μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν την πρόωμη νευρωνική ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,
Υπρομελλόζη,
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο (τύπος Α),
Υδρογονωμένο καστορέλαιο.

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

Συσκευασία κυψέλης (blister) από PVC-PCTFE/Αλουμίνιο: 1 χρόνος.
Συσκευασία κυψέλης (blister) από OPA-Αλουμίνιο-PVC/Αλουμίνιο: 2 χρόνια.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
Κάθε δισκίο που φυλάσσεται εκτός της συσκευασίας κυψέλης (blister) ή που δεν χρησιμοποιήθηκε αμέσως πρέπει να απορρίπτεται.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

1, 4, 16 ή 40 δισκία ανά συσκευασία
Τα δισκία παρέχονται σε διάτρητες ανά μονάδα δόσης συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC-PCTFE/Αλουμίνιο ή OPA-Αλουμίνιο-PVC/Αλουμίνιο.
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Exelgyn
216 boulevard Saint Germain,
75007, Paris,
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Για την Ελλάδα: 2363/26-06-2020
Για την Κύπρο: 023175

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Για την Ελλάδα
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28-3-2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 01-04-2017

Για την Κύπρο
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04-08-2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10-12-2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Για την Ελλάδα: 09-05-2024

Για την Κύπρο: 18-10-2024