

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Misodel, 200 mikrogramów, system terapeutyczny dopochwowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Misodel zawiera 200 mikrogramów mizoprostolu.

Mizoprostol jest uwalniany *in vivo* ze średnią szybkością około 7 mikrogramów/godzinę przez okres 24 godzin. Lek uwalnia się tak długo, jak Misodel znajduje się w pochwie.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 0,13 mg butylohydroksyanizolu (E 320) na dawkę (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System terapeutyczny dopochwowy.

Polimerowa wkładka umieszczona jest w aplikatorze, składającym się z woreczka i tasiemki z obojętnej dzianej przędzy poliestrowej. Polimerowa wkładka ma kształt prostokąta z zaokrąglonymi rogami, jest w kolorze skóry, półprzezroczysta, nie ulega biodegradacji; wymiary: długość około 30 mm, szerokość - 10 mm i grubość - 0,8 mm.

Misodel pęcznieje w obecności wilgoci.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Misodel jest wskazany do indukcji porodu u kobiet z niedojrzałą szyjką macicy, od 36 tygodnia ciąży, u których są kliniczne wskazania do indukcji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Misodel 200 mikrogramów jest produktem leczniczym o kontrolowanym uwalnianiu, który uwalnia mizoprostol z szybkością około 7 mikrogramów/godzinę przez okres 24 godzin.

Maksymalną zalecaną dawką jest jeden system terapeutyczny dopochwowy Misodel (200 mikrogramów). Misodel należy usunąć:

- Z chwilą rozpoczęcia porodu:
 - Gdy skurcze są rytmiczne (3 lub więcej w ciągu 10 minut), silne i o odpowiedniej jakości, i powodują zmiany w szyjce macicy, i (lub) najpóźniej, gdy rozwarcie szyjki macicy wynosi 4 cm
- Jeśli występują nadmierne skurcze macicy:
 - Zbyt częste skurcze: więcej niż 5 skurczów w ciągu 10 minut, jako średnia z okresu 30 minut
 - Przedłużone skurcze: pojedyncze skurcze trwające 2 minuty lub dłużej
 - Skurcze hipertoniczne: skurcze są zbyt częste a napięcie spoczynkowe macicy podwyższone
- Jeśli występują kliniczne problemy dotyczące matki i (lub) dziecka
- Jeśli od aplikacji wkładki upłynęły 24 godziny

Jeśli Misodel wypadnie z pochwy, nie należy go zastępować.

Jeśli w następnej kolejności podaje się oksytocynę, zaleca się odczekanie co najmniej 30 minut po usunięciu systemu terapeutycznego dopochwowego (patrz punkt 4.5).

Niedojrzała szyjka macicy (zmodyfikowana skala Bishopa <4) stanowiła kryterium włączenia w kluczowym badaniu III fazy.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Misodel u kobiet w ciąży poniżej 18 roku życia.

Brak dostępnych danych.

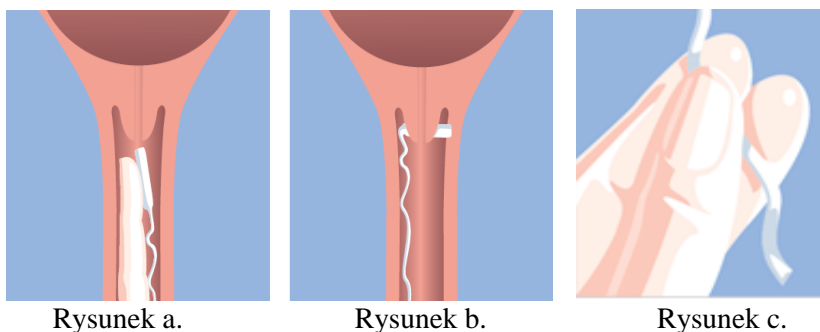
Sposób podawania

Misodel powinien być aplikowany wyłącznie przez wyszkolony personel położniczy w warunkach szpitalnych, gdzie dostępne jest wyposażenie do stałego monitorowania płodu i macicy. Przed zastosowaniem produktu leczniczego Misodel należy starannie ocenić stan szyjki macicy. Po aplikacji, aktywność macicy i stan płodu muszą być uważnie monitorowane przez personel przeszkolony w interpretacji kardiokartografii. Misodel powinien być stosowany wyłącznie w szpitalach, w których jest łatwo dostępne wyposażenie do przeprowadzenia cięcia cesarskiego w trybie nagłym.

Misodel jest dostarczany w pojedynczych torebkach z folii aluminiowej i musi być przechowywany w zamrażarce. Nie wymaga rozmrażania przed użyciem.

Z jednej strony foliowej torebki znajduje się znak wskazujący miejsce jej otwierania. Opakowanie należy otworzyć, odrywając górną część torebki wzdłuż wskazanego znaku. Nie należy używać nożyczek ani innych ostrych przedmiotów, które mogą uszkodzić aplikator.

Misodel należy umieścić głęboko w tylnym sklepieniu pochwy (Rysunek a). Aby upewnić się, że Misodel pozostanie na właściwym miejscu, należy obrócić go o 90° tak, żeby znalazł się w położeniu poprzecznym w tylnym sklepieniu pochwy (Rysunek b). W razie potrzeby, aby ułatwić aplikację, można użyć rozpuszczalnego w wodzie środka poślizgowego.



Po umieszczeniu systemu terapeutycznego dopochwowego, tasiemkę do usuwania można skrócić nożyczkami, upewniając się, że wystaje z pochwy wystarczająco, aby umożliwić usunięcie systemu.

Pacjentka powinna pozostać w łóżku przez 30 minut po aplikacji, ale potem może chodzić. Należy zachować ostrożność, aby Misodel nie został nieumyślnie usunięty podczas toalety i badań przez pochwę.

Usuwanie

Misodel usuwa się poprzez delikatne pociągnięcie tasiemki aplikatora (Rysunek c).

Systemu terapeutycznego dopochwowego NIGDY nie należy wyjmować z aplikatora.

Misodel jest produktem leczniczym o kontrolowanym uwalnianiu, który pęcznieje w obecności wilgoci, powodując uwalnianie produktu. Po umieszczeniu w pochwie Misodel zwiększy 2-3-krotnie swoje początkowe wymiary i stanie się elastyczny, Po usunięciu należy upewnić się, że cały produkt (wkładka i aplikator) został usunięty z pochwy.

4.3 Przeciwwskazania

Misodel jest przeciwwskazany:

- W przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Gdy poród się rozpoczął,
- Gdy istnieje podejrzenie lub oznaki zagrożenia płodu przed indukcją (np. nieprawidłowy wynik niestresowego lub stresowego testu kardiotokograficznego, podbarwienie wód płodowych smółką, rozpoznanie obniżonego profilu biofizycznego płodu lub obniżony profil biofizyczny płodu w przeszłości),
- Gdy podaje się leki stymulujące skurcze macicy i (lub) stosuje inne metody indukcji porodu (patrz punkt 4.4),
- Gdy stwierdza się lub podejrzewa obecność blizny na macicy po uprzednich zabiegach chirurgicznych na macicy lub szyjce, np. cesarskim cięciu,
- Gdy stwierdza się nieprawidłową budowę macicy (np. macicę dwurożną),
- Gdy stwierdza się łożysko przodujące lub niewyjaśnione krwawienie z pochwy po 24 tygodniu obecnej ciąży,
- Gdy stwierdza się nieprawidłowe położenie płodu,
- Gdy stwierdza się przedmiotowe lub podmiotowe objawy stanu zapalnego błon płodowych i łożyska, chyba że wcześniej włączono już odpowiednie leczenie,
- Przed 36 tygodniem ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Misodel może powodować nadmierną częstość skurczów macicy, które mogą nie reagować na leczenie tokolityczne i które mogą nie ustąpić przed porodem. Misodel może również powodować nadmierną stymulację macicy, jeśli pozostanie na miejscu po rozpoczęciu aktywnego porodu (patrz punkt 4.9)

Dlatego, natychmiastowe usunięcie systemu terapeutycznego dopochwowego powinno nastąpić (patrz punkt 4.2):

- Z chwilą rozpoczęcia porodu: rytmiczne, silne skurcze o odpowiedniej jakości, które powodują zmiany w szyjce macicy i (lub) najpóźniej, gdy rozwarcie szyjki macicy wynosi 4 cm, ponieważ mogą wystąpić nadmierne skurcze macicy
- Jeśli występują przedłużone lub nadmierne skurcze macicy
- Jeśli występują kliniczne problemy dotyczące matki i (lub) dziecka
- Jeśli od aplikacji wkładki upłynęły 24 godziny

Zaleca się gotowość do wdrożenia leczenia tokolitycznego i jeśli będzie ono wymagane, można je wdrożyć niezwłocznie po usunięciu produktu leczniczego Misodel.

U kobiet w stanie przedrzucawkowym, należy wykluczyć objawy lub podejrzenie zagrożenia płodu (patrz punkt 4.3). W kluczowym badaniu III fazy (Miso-Obs-303; badanie EXPEDITE) nie badano kobiet w ciąży z ciężkim stanem przedrzucawkowym wyrażonym niedokrwistością hemolityczną - ang. Hemolytic anaemia, zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych - ang. Elevated Liver enzymes i małopłytkowością - ang. Low Platelet count (zespół HELLP) ani kobiet w ciąży z innymi schorzeniami narządowymi lub objawami ze strony OUN innymi niż łagodne bóle głowy.

Misodel nie był badany u kobiet, u których doszło do pęknięcia błon płodowych ponad 48 godzin przed aplikacją wkładki.

U kobiet, u których stwierdzono nosicielstwo paciorkowców z grupy B (ang. Group B Streptococcus – GBS) wymagające profilaktycznego podania antybiotyków, należy starannie rozważyć moment zastosowania antybiotykoterapii w celu osiągnięcia odpowiedniej ochrony noworodków. W kluczowym badaniu III fazy (Miso-Obs-303; badanie EXPEDITE), najkrótszy obserwowany czas do porodu wyniósł 2,95 godziny.

Misodel należy usunąć przed rozpoczęciem podawania oksytocyny. Po usunięciu produktu leczniczego Misodel należy odczekać co najmniej 30 minut zanim rozpocznie się podawanie oksytocyny (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Misodel badano wyłącznie w ciążach pojedynczych z główkowym położeniem płodu. Nie prowadzono badań w ciążach mnogich. Produktu leczniczego Misodel nie badano u kobiet, które odbyły uprzednio więcej niż 3 porody drogami natury po 24 tygodniu ciąży

Misodel należy stosować wyłącznie wtedy, gdy są wskazania kliniczne do indukcji porodu.

Misodel należy stosować ostrożnie u pacjentek, u których stan szyjki wynosi > 4 w zmodyfikowanej skali Bishopa (mBS).

Nie zaleca się podawania drugiej dawki produktu leczniczego Misodel, gdyż nie badano działania drugiej dawki.

U pacjentek, u których poród indukowano jakąkolwiek metodą fizjologiczną lub farmakologiczną, opisywano zwiększone ryzyko wystąpienia po porodzie rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Butylowany hydroksyanizol użyty jest w usieciowanym polimerze hydrożelowym jako przeciwutleniacz. Substancja ta jest obecna w końcowym produkcie leczniczym tylko w śladowych ilościach. Butylowany hydroksyanizol może powodować reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Misodel.

Jednoczesne stosowanie leków stymulujących skurcze macicy lub innych środków indukujących poród jest przeciwwskazane z powodu możliwości wystąpienia zwiększonego działania uterotonicznego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

W badaniach klinicznych kobietom, u których usunięto produkt leczniczy Misodel, podawano w razie potrzeby inne produkty zawierające prostaglandyny, bez widocznego niekorzystnego działania. Po usunięciu produktu leczniczego Misodel, a przed podaniem tych produktów odczekiwano jedną godzinę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

W badaniach dotyczących płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego u szczurów udokumentowano możliwość niepożądanego wpływu mizoprostolu na implantację, jednak nie dotyczy to klinicznego wskazania do stosowania produktu leczniczego Misodel (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Misodel był badany u kobiet w ciąży od 36 tygodnia ciąży.

Produktu leczniczego Misodel nie należy stosować przed 36 tygodniem ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących ilości mizoprostolu w sianie lub mleku matek po zastosowaniu produktu leczniczego Misodel.

Kwas mizoprostolowy wykrywano w mleku matek po doustnym podaniu mizoprostolu w postaci tabletek.

Po usunięciu produktu leczniczego Misodel mediana okresu półtrwania kwasu mizoprostolowego w osoczu wynosi około 40 minut. Po czasie równym pięciu okresom półtrwania, czyli po około 3 godzinach, stężenia kwasu mizoprostolowego w osoczu matki są bez znaczenia. Kwas mizoprostolowy może przenikać do siary i mleka matki, ale przypuszcza się, że stężenia oraz czas przenikania są bardzo ograniczone i nie powinny stanowić przeszkody dla karmienia piersią. W programie badań klinicznych nie obserwowano wpływu produktu leczniczego Misodel na karmione piersią noworodki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie z badań klinicznych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil działań niepożądanych przedstawiony w Tabeli 1. opiera się na pięciu badaniach klinicznych produktu leczniczego Misodel przeprowadzonych u 874 kobiet z donoszoną ciążą. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nieprawidłowe skurcze macicy, zaburzenia tętna płodu oraz nieprawidłowy przebieg porodu wpływający na stan płodu.

Tabela 1 Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia układu nerwowego			Encefalopatia z niedotlenienia-niedokrwienia
Zaburzenia serca	Zaburzenia tętna płodu [†]		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Depresja oddechowa noworodka Przemijające tachypnoe noworodka	
Zaburzenia żołądka i jelit			Nudności Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Obecność smółki w płynie owodniowym Nieprawidłowe skurcze macicy Nieprawidłowa akcja porodowa wpływająca na stan płodu	Kwasica u płodu Krwotok poporodowy Nadmierne napięcie mięśnia macicy	Krwotok przedporodowy Przedwczesne odklejenie łożyska
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Świąd narządów płciowych
Badania diagnostyczne		Niska punktacja Apgar	Zwiększone ciśnienie krwi

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Pęknięcie macicy

† Termin „zaburzenia tętna płodu” obejmuje różne typy niepokojących częstości tętna płodu

W kluczowym badaniu produktu leczniczego Misodel (Miso-Obs-303: badanie EXPEDITE) prowadzono obserwację noworodków przez pierwszy miesiąc po urodzeniu pod kątem przyjęć do szpitala lub wizyt w oddziałach pomocy doraźnej. Nie obserwowano działań niepożądanych po wypisaniu ze szpitala.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: +48 22 49 21 301, Fax: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia ze stosowaniem więcej niż jednej aplikacji produktu leczniczego Misodel. Postać farmaceutyczna o kontrolowanym uwalnianiu oraz możliwość usunięcia produktu leczniczego Misodel, a tym samym przzerwania uwalniania leku, ograniczają ryzyko przedawkowania. Przypadkowe pozostawienie produktu leczniczego Misodel w miejscu aplikacji po rozpoczęciu aktywnej fazy porodu może prowadzić do objawów przedawkowania prostaglandyny (nadmierna stymulacja macicy). Jeśli się tak zdarzy, należy usunąć Misodel i postępować zgodnie z lokalnym protokołem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki ginekologiczne, leki nasilające skurcz macicy, prostaglandyny, kod ATC: G02AD06

Mechanizm działania

Mizoprostol jest syntetycznym analogiem prostaglandyny E₁ (PGE₁), naturalnie występującego związku chemicznego pobudzającego skurcze macicy. Wykazano, że prostaglandyny grupy F i E zwiększają aktywność kolagenazy w fibroblastach szyjki macicy królika *in vitro* oraz powodują dojrzewanie szyjki i skurcze macicy *in vivo*. Uważa się, że te właściwości farmakodynamiczne stanowią mechanizm działania istotny dla klinicznego działania produktu leczniczego Misodel.

Analogi PGE mają także szereg innych działań, np. powodują rozkurcz mięśni oskrzeli i tchawicy, zwiększenie wydzielania śluzu oraz zmniejszenie wydzielania kwasu solnego i pepsyny w żołądku, zwiększenie przepływu krwi w nerkach, zwiększenie stężenia hormonu adrenokortykotropowego i prolaktyny we krwi krążącej. Uważa się, że te właściwości farmakodynamiczne nie mają znaczenia klinicznego przy krótkotrwałym leczeniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kluczowe badanie III fazy (Miso-Obs-303: badanie EXPEDITE) było randomizowanym, wielośrodowym badaniem z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonym w USA z udziałem 1358 kobiet w ciąży. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Misodel z systemem terapeutycznym

dopochwowym zawierającym 10 mg dinoprostonu (Propess®). Nieródki i wieloródki z niedojrzałą szyjką macicy (zmodyfikowana skala Bishop'a ≤ 4) przydzielono losowo do grupy otrzymującej Misodel lub grupy otrzymującej Propess®, przez okres do 24 godzin. Równorzędnym pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był czas do urodzenia drogami natury, a równorzędnym pierwszorzędowym punktem końcowym bezpieczeństwa była częstość urodzeń przez cesarskie cięcie.

Tabela 2. przedstawia najważniejsze dane pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych tego badania.

Tabela 2 Miso-Obs-303: Najważniejsze wyniki w punktach końcowych badania EXPEDITE

	Misodel 200 mcg (N=678)	PROPESS® 10 mg (N=680)	wartość p
Mediana czasu do urodzenia noworodka drogami natury (godziny)*	21,5 godz.**	32,8 godz.**	p < 0,001
Nieródki	29,2 godz. (n=441)	43,1 godz. (n=451)	p < 0,001
Wieloródki	13,4 godz. (n=237)	20,1 godz. (n=229)	p < 0,001
Częstość urodzeń przez cesarskie cięcie (n %)	176 (26,0%)	184 (27,1%)	p = 0,646
Nieródki	152 (34,5%)	168 (37,3%)	p = 0,386
Wieloródki	24 (10,1%)	16 (7,0%)	p = 0,226
Mediana czasu do urodzenia noworodka ogółem* (drogami natury lub przez cesarskie cięcie) (godziny)	18,3 godz.†	27,3 godz.†	p < 0,001
Ogólna mediana czasu do rozpoczęcia aktywnej fazy porodu (godziny)*	12,1 godz.††	18,6 godz.††	p < 0,001
Ogólna liczba pacjentek, które otrzymały przez porodem oksytocynę [n (%)]	324 (48,1%) (N=674)	497 (74,1%) (N=671)	p < 0,001

* Pacjentki, u których przeprowadzono cesarskie cięcie, które zostały wypisane przez porodem lub które wycofały zgodę w czasie pierwszej hospitalizacji oceniano, uwzględniając najdłuższy odstęp czasu od podania badanego leku do urodzenia cięciem cesarskim lub do porodu i urodzenia łożyska (oszacowanie Kaplan Meier).

** Podsumowanie mediany czasu do urodzenia drogami natury (tylko pacjentki, które urodziły drogami natury): Misodel, 200 mikrogramów: 16,6 h; PROPESS® 10 mg: 25,1 h

† Podsumowanie mediany czasu do urodzenia jakimkolwiek sposobem: Misodel, 200 mikrogramów: 18,2 h; PROPESS® 10 mg: 27,2 h

†† Podsumowanie mediany czasu do rozpoczęcia aktywnej fazy porodu: Misodel, 200 mikrogramów: 12,0 h; PROPESS® 10 mg: 18,0 h

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań klinicznych produktu leczniczego Misodel w indukcji porodu w odniesieniu do jednej lub więcej podgrup populacji pediatrycznej, w przyznanym wskazaniu (patrz punkt 4.2 zawierający informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Mizoprostol, ester, jest szybko metabolizowany do aktywnego metabolitu – kwasu mizoprostolowego. Tylko kwas mizoprostolowy jest wykrywalny w osoczu. Kwas jest metabolizowany następnie do nieaktywnych dinor- i tetranorpo pochodnych, które są wydalane z moczem.

U kobiet niebędących w ciąży system terapeutyczny dopochwowy Misodel wykazuje średnią kontrolowaną szybkość uwalniania *in vivo* na poziomie około 7 mikrogramów/godzinę przez okres 24 godzin. W badaniu

z udziałem 24 kobiet z donoszoną ciążą, mediana C_{max} wynosiła 45,8 pg/ml a mediana T_{max} - 4 godziny. Mediana końcowego okresu półtrwania (po usunięciu wkładki) wynosiła około 40 minut.

Przy stosowaniu dawek leczniczych kwas mizoprostolowy wiąże się z białkami surowicy w stopniu mniejszym niż 90% niezależnie od stężenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka substancji czynnej produktu leczniczego Misodel, mizoprostolu.

Nie obserwowano działania teratogenne mizoprostolu podawanego szczurom w dawkach do 10 mg/kg na dobę. U królików obserwowano zwiększenie liczby płodów z dodatkowymi żebrami przy dawkowaniu 1 mg/kg na dobę, co prawdopodobnie miało związek z toksycznością u samic przy tej wielkości dawki. Przy dawkach zbliżonych do śmiertelnych dla płodów myszy obserwowano różne wady u płodów.

Udokumentowano możliwość niepożądanego wpływu mizoprostolu na implantację, a w badaniach dotyczących płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego u szczurów stwierdzono, że najwyższa dawka, przy której nie obserwuje się żadnego działania niepożądanego (ang. No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), wynosi 0,4 mg/kg/dobę. Wyżej wymienione ustalenia dotyczące myszy i szczurów nie odnoszą się do produktu leczniczego Misodel, ponieważ jest on przeciwwskazany przed 36 tygodniem ciąży.

Badania toksyczności około- i poporodowej u szczurów wykazały, że stosowane doustnie dawki mizoprostolu, nie wykazujące wpływu na parametry rozrodu, wynoszą do 1,0 mg/kg/dobę. Porównując narażenie w badaniach kinetycznych u szczurów i ludzi, ustalono, że wskaźnik bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Misodel podawanego w dawce 200 mikrogramów w postaci w miniaturowej wersji systemu terapeutycznego dopochwowego wynosi 20.

Nie stwierdzono objawów miejscowego podrażnienia pochwy lub szyjki macicy po podaniu produktu leczniczego Misodel ciężarnym szczurom.

Dane wynikające z konwencjonalnych badań *in vitro* i *in vivo* oraz opublikowane dane dotyczące toksyczności nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka w odniesieniu do toksyczności ogólnoustrojowej polimerów hydrożelowych, poliestrowego aplikatora oraz substancji pomocniczych. Na koniec, polimery hydrożelowe oraz poliestrowy aplikator zbudowane są z obojętnych związków charakteryzujących się dobrą tolerancją miejscową.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Usieciowany polimer hydrożelowy w skład, którego wchodzi:

Makrogol 8000

1,2,6-Heksanotriol

4,4'-Diizocyjaniań dicykloheksylometanu

Żelaza (III) chlorek

Butylohydroksyanizol (E 320)

Aplikator z PE (dziana przędza poliestrowa)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce (od -10°C do -25°C). Nie wymaga rozmrażania przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

System terapeutyczny dopochwowy 1 x 200 mikrogramów
System terapeutyczny dopochwowy 5 x 200 mikrogramów
System terapeutyczny dopochwowy 5 x 200 mikrogramów (wielopak)

Każdy system terapeutyczny dopochwowy umieszczony jest w saszetce z laminowanej folii aluminiowej z środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Misodel należy wyjąć z zamrażarki a następnie z saszetki z laminowanej folii aluminiowej bezpośrednio przed aplikacją.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Po wysunięciu z pochwy zużyty produkt należy usunąć w całości.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21677

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 stycznia 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/01/2018