

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sunmedabon, Combinatieverpakking mifepriston 200 mg tablet en misoprostol 4 x 0,2 mg vaginale tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén Sunmedabon-verpakking bestaat uit één tablet met mifepriston en vier vaginale tabletten met misoprostol.

Elke mifepriston-tablet bevat 200 mg mifepriston.

Elke vaginale tablet bevat 0,2 mg misoprostol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Vaginale tablet.

Tablet met mifepriston: lichtgele, ronde, biconvexe tablet met aan de ene zijde een ingeslagen letter 'S' en aan de andere zijde geen merkteken. Diameter: 11,0 mm.

Vaginale tablet met misoprostol: witte tot gebroken witte, rechthoekige vaginale tablet met aan de ene zijde een ingeslagen vierkantje aan weerszijden van een breuklijntje en aan de andere zijde geen merkteken. Diameter: 11,6 x 6,3 mm

De vaginale tablet dient niet in tweeën te worden gedeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

Sunmedabon mag uitsluitend worden voorgeschreven en toegediend in overeenstemming met nationale wetten en voorschriften.
--

4.1 Therapeutische indicaties

Sunmedabon is geïndiceerd voor medische beëindiging van een zich ontwikkelende baarmoederlijke zwangerschap tot 63 dagen na amenorroe.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

200 mg mifepriston (één tablet) wordt in een keer oraal ingenomen, 36 tot 48 uur later gevolgd door eenmalige vaginale toediening van 800 microgram misoprostol (d.w.z. 4 vaginale tabletten van elk 0,2 mg). Indien de patiënt kort na de toediening van mifepriston moet braken, moet ze de arts waarschuwen.

Het gebruik van Sunmedabon is uitsluitend onderzocht bij vrouwen ouder dan 18 jaar.

Pediatrische patiënten

Het gebruik ervan bij kinderen en adolescenten is niet onderzocht.

Wijze van toediening

Vaginale tabletten met misoprostol kunnen worden toegediend door een gezondheidszorgverlener (plaats twee tabletten aan weerszijden van de baarmoedermond in het schedegewelf) of door de vrouw zelf. De vrouw dient de instructie te krijgen dat ze haar handen grondig moet wassen alvorens de vaginale tabletten met misoprostol zo hoog mogelijk in de vagina in te brengen, en dat ze daarna gedurende ten minste 30 minuten op haar rug moet blijven liggen.

4.3 Contra-indicaties

Dit product DIENT NOOIT te worden voorgeschreven in de volgende situaties:

- zwangerschap die niet is bevestigd door gynaecologisch onderzoek, echoscopie of biologisch onderzoek,
- zwangerschap die verder is gevorderd dan 63 dagen na amenorroe,
- bevestigde of vermoede buitenbaarmoederlijke zwangerschap,
- eerdere bekende allergie voor prostaglandinen,
- ernstige astma die niet goed behandelbaar is,
- erfelijke porfyrie,
- chronische bijnierinsufficiëntie,
- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Bij gebrek aan specifieke onderzoeken wordt voorzichtigheid aangeraden wanneer het gebruik van Sunmedabon wordt overwogen bij patiënten met:

- nierfalen
- leverfalen
- ondervoeding.

Patiënten met een hartklepprothese of die één eerdere episode van infectieuze endocarditis hebben gehad, dienen passende profylaxe met antibiotica te krijgen.

Bij het gebruik van dit geneesmiddel is actieve medewerking van de vrouw nodig, en deze dient dan ook te worden geïnformeerd over het juiste gebruik van dit middel.

- De twee geneesmiddelen dienen na elkaar te worden gebruikt, d.w.z. eerst mifepriston (oraal) en vervolgens, 36 tot 48 uur later, misoprostol (vaginaal).
- Binnen 14 tot 21 dagen na de inname van mifepriston moet de vrouw een controlebezoek brengen om te laten controleren dat de abortus is voltooid.
- De vrouw moet weten dat mogelijk een chirurgische abortus nodig is als het geneesmiddel niet heeft gewerkt.

Ingeval een vrouw met een IUD in situ zwanger raakt, dient deze IUD eerst te worden verwijderd voordat mifepriston wordt toegediend.

De expulsie van het conceptieproduct vindt mogelijk plaats voordat misoprostol wordt toegediend (in 1 tot 2 % van de gevallen). Dit betekent niet dat het bezoek ter controle dat de abortus is voltooid, niet plaats hoeft te vinden.

Voordat Sunmedabon wordt gegeven aan een vrouw van wie de genitaliën zijn verminkt (FGM, female genital mutilation), moet een lichamelijk onderzoek plaatsvinden door een bevoegde en ervaren gezondheidswerker om uit te sluiten dat bepaalde anatomische kenmerken mogelijk een belemmering vormen voor een medische abortus.

Omdat het belangrijk is om toegang te hebben tot de juiste medische zorg als zich een noodsituatie voordoet, dient de procedure uitsluitend daar plaats te vinden waar de patiënt toegang heeft tot medische voorzieningen waar chirurgische behandeling van onvoltooid abortus of noodbloedtransfusie of reanimatie kan plaatsvinden gedurende de periode vanaf het eerste bezoek tot het ontslag door de toedienende bevoegde gezondheidswerker.

- Risico's die verbonden zijn aan deze methode

- Mislukken van de methode

Het niet-verwaarloosbare risico van mislukking (4,5 tot 7,8% van de gevallen) maakt het controlebezoek verplicht om controleren dat de abortus voltooid is.

De patiënt dient ervan op de hoogte te zijn dat chirurgische behandeling mogelijk vereist is om volledige abortus te bereiken.

- Bloeding

De patiënt moet worden geïnformeerd dat langdurige vaginale bloeding kan optreden (gemiddeld ongeveer gedurende 13 dagen na inname van mifepriston en tot wel drie weken bij sommige vrouwen). In enkele gevallen is bij ernstige bloeding mogelijk chirurgische verwijdering van de baarmoeder nodig. Bloeding is op geen enkele wijze een bewijs dat de zwangerschap is beëindigd, omdat bloeding ook meestal optreedt als de behandeling mislukt.

De patiënt dient te worden aangeraden in de buurt van de voorschrijvende instelling te blijven zolang volledige expulsie niet is bevestigd. Haar dient precies verteld te worden met wie ze contact moet opnemen en waar ze heen moet gaan, mocht zich een probleem of noodsituatie voordoen, met name bij zeer zware vaginale bloeding.

Binnen 14 tot 21 dagen na de inname van mifepriston moet een controlebezoek plaatsvinden om middels de juiste methode (klinisch onderzoek, ultrageluidonderzoek of HCG-bepaling) te controleren dat de abortus is voltooid en dat de vaginale bloeding is gestopt of aanzienlijk is afgenomen. In geval van hardnekkige bloeding (ook al is die licht) die aanhoudt tot na het controlebezoek, dient enkele weken later te worden gecontroleerd of die is opgehouden. Als wordt vermoed dat de vrouw nog zwanger is, is mogelijk nog een echoscopie nodig om te beoordelen in hoeverre de vrucht levensvatbaar is.

Aanhoudende vaginale bloeding op dit moment zou kunnen wijzen op een onvolledige abortus of op een onopgemerkte buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Passend onderzoek/passende behandeling dient te worden overwogen.

Indien tijdens het controlebezoek aan het licht komt dat de zwangerschap nog voortduurt, dient de vrouw een andere methode van zwangerschapsbeëindiging te worden voorgesteld.

Aangezien ernstige bloeding die hemostatische curettage vereist in 0,2 tot 1,8 % van de gevallen optreedt tijdens de medische methode van zwangerschapsbeëindiging, dient bijzondere aandacht te worden gegeven aan patiënten met hemostatische stoornissen met hypocoagulabiliteit of met anemie. Het besluit om de medische of chirurgische methode te gebruiken, dient samen met specialisten te worden genomen naar gelang het soort hemostatische stoornis en de mate van anemie.

- Infectie

Het voortplantingsorgaan is gevoeliger voor een ascenderende infectie wanneer de baarmoederhals is verwijd na abortus of geboorte van een kind. Er zijn weinig gegevens over de incidentie van klinisch significante bekkeninfectie na medische abortus, maar deze lijkt zeldzaam en treedt waarschijnlijk minder vaak op dan na vacuümaspiratie. Veel van de symptomen van bekkeninfectie, zoals pijn, zijn vaak niet-specifiek en daardoor is een precieze diagnose moeilijk. Bij vrouwen met klinische tekenen als bekkenpijn, abdominale gevoeligheid of gevoelige eileiders en/of eierstokken, vaginale afscheiding en koorts, moet worden gedacht aan een bekkeninfectie en moet passende behandeling worden gegeven.

Zeer zeldzame gevallen van ernstig of fataal verlopend toxisch shock syndroom als gevolg van door *Clostridium sordellii* veroorzaakte endometritis, Escherichia coli, met of zonder koorts of andere duidelijke symptomen van infectie, zijn gemeld na medische abortus met het gebruik van 200 mg mifepriston gevolgd door niet-toegestane vaginale toediening van tabletten met misoprostol voor oraal gebruik. Het kan niet worden uitgesloten dat deze infectie mogelijk ook optreedt met vaginale misoprostol zoals in Sunmedabon. Artsen dienen zich bewust te zijn van deze mogelijk fatale complicatie.

• Andere risico's

Zwangerschapsgerelateerde symptomen als misselijkheid en braken nemen mogelijk toe na het gebruik van mifepriston en nemen mogelijk verder toe na toediening van misoprostol. Tijdens het abortusproces zwakken ze af en verdwijnen ze. Lage abdominale pijn en abdominale kramp zijn de vaakst voorkomende symptomen. Deze houden verband met de toediening van misoprostol en het abortusproces. Als de pijn aanhoudt na expulsie van de conceptieproducten dient de oorzaak ervan te worden onderzocht. Diarree is de vaakst voorkomende dosisgerelateerde bijwerking die verband houdt met het gebruik van misoprostol. Deze bijwerking hoeft normaal gesproken niet te worden behandeld. Sommige vrouwen melden ook (koude) rillingen en/of stijging van lichaamstemperatuur na toediening van misoprostol.

Ten aanzien van de rhesusbepaling en het voorkomen van rhesus allo-immunisatie, zijn dezelfde algemene maatregelen van toepassing op het gebruik van medische abortus als tijdens welke andere methode van zwangerschapsbeëindiging dan ook.

Een eventuele voortplantingsorgaaninfectie dient te worden behandeld, voordat medische abortus wordt toegepast.

Tijdens klinische onderzoeken zijn zwangerschappen opgetreden tussen de abortus en het weer

optreden van de menstruatie. Om te voorkomen dat zo'n zwangerschap mogelijk wordt blootgesteld aan mifepriston, moet de vrouw worden aangeraden geen onbeschermde seksuele gemeenschap te hebben totdat na de abortus weer de eerste menstruatie optreedt. Na toediening van misoprostol dient daarom zo snel mogelijk een betrouwbare anticonceptiemethode te worden gebruikt.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ingeval van vermoede acute bijnierinsufficiëntie, wordt toediening van dexamethason aangeraden. 1 mg dexamethason heft de werking op van een dosis van 400 mg mifepriston.

Vanwege de antiglucoïde activiteit van mifepriston, is de werkzaamheid van langdurige behandeling met corticosteroiden, waaronder inhalatiecorticosteroiden bij astmapatiënten, mogelijk verminderd gedurende de 3 tot 4 dagen na inname van mifepriston. De behandeling dient te worden aangepast.

Een afname van de werkzaamheid van de methode kan zich in theorie voordoen ten gevolge van de antiprostaglandine eigenschappen van niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), waaronder aspirine (acetylsalicylzuur). Er zijn beperkte aanwijzingen dat toediening van NSAID's op de dag dat ook misoprostol wordt toegediend, de effecten van mifepriston of misoprostol niet nadelig beïnvloedt en de klinische werkzaamheid van medische beëindiging van de zwangerschap niet vermindert.

Zeldzame maar ernstige cardiovasculaire accidenten zijn gemeld na intramusculaire toediening van een prostaglandine-analoog. Om deze reden dienen vrouwen met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte of een vastgestelde cardiovasculaire ziekte met voorzichtigheid te worden behandeld.

Wijze van toediening van misoprostol

Tijdens de toediening en gedurende drie uur daarna dient de patiënt in het behandelcentrum in de gaten te worden gehouden om mogelijke acute effecten van toediening van misoprostol niet over het hoofd te zien.

Bij ontslag uit het behandelcentrum dient de vrouw, voor zover nodig, passende medicatie mee te krijgen en volledig ingelicht te worden over de waarschijnlijke symptomen die kunnen optreden. Tevens moet ze telefonisch of fysiek rechtstreeks toegang hebben tot het behandelcentrum.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat het om toediening van slechts één dosis gaat, zijn er geen interactieonderzoeken verricht. Omdat mifepriston door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, is het mogelijk dat ketoconazol, erythromycine en grapefruitsap dit metabolisme remmen (de serumspiegel van mifepriston dus verhogen). Daarnaast stimuleren rifampicine, dexamethason, sint-janskruid en bepaalde anticonvulsiva (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) mogelijk het metabolisme van mifepriston (verlagen de serumspiegel van mifepriston).

Op basis van informatie over in-vitroremming, leidt co-toediening van mifepriston mogelijk tot een stijging van de serumspiegel van geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn. Doordat mifepriston langzaam uit het lichaam wordt geëlimineerd, is een dergelijke interactie mogelijk lang na toediening waarneembaar. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer mifepriston wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn

en een kleine therapeutische breedte hebben, zoals cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, di-ergotamine, ergotamine, fentanyl en kinidine, of sommige middelen die tijdens algehele anesthesie worden gebruikt.

Antacida die magnesium bevatten kunnen door misoprostol veroorzaakte diarree verergeren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Bij dieren (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek) sluit het abortieve effect van mifepriston een goede beoordeling van enig teratogeen effect van het molecuul uit.

Bij subabortieve doses worden geïsoleerde gevallen van misvorming waargenomen bij konijnen, maar niet bij ratten of muizen. Deze komen ook te weinig voor om als significant te kunnen worden beschouwd of om te kunnen worden toegeschreven aan mifepriston.

Bij mensen staan de weinige gemelde gevallen van misvorming geen causaliteitsbeoordeling toe van mifepriston als afzonderlijke behandeling of van mifepriston in combinatie met prostaglandine. Daarom zijn de gegevens te beperkt om te bepalen of het molecuul teratogeen bij mensen is.

Uit onderzoek met dieren blijkt niet dat misoprostol teratogeen is, maar wel dat dit in hoge doses foetotoxisch is.

Er zijn momenteel geen relevante klinische gegevens die op het mogelijke optreden van misvorming wijzen na het vaginale gebruik van misoprostol tijdens de zwangerschap. In enkele gevallen waarbij de patiënt misoprostol bij zichzelf toediende (oraal of vaginaal) om een abortus op te wekken, waren er aanwijzingen voor de volgende schadelijke effecten van misoprostol: misvorming van ledematen, van foetusbewegingen en hersenzenuwen (hypomimie, afwijkingen in zuig-, slik- en oogbewegingen). Het risico van misvorming kan tot nu toe niet worden uitgesloten.

Daarom:

- Moeten vrouwen erover worden geïnformeerd dat vanwege het risico van mislukken van de medische methode van zwangerschapsbeëindiging en vanwege het onbekende risico voor de foetus, het controlebezoek verplicht is (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- Mocht tijdens het controlebezoek blijken dat de methode is mislukt (voortdurende zwangerschap, levensvatbare vrucht) dan dient de zwangerschap middels een andere methode te worden beëindigd, indien de patiënt het daarmee nog steeds eens is.
- Mocht de patiënt haar zwangerschap willen voortzetten dan zijn de beschikbare gegevens te beperkt om een systematische beëindiging van een aan het geneesmiddel blootgestelde zwangerschap te rechtvaardigen. In dat geval dient een zorgvuldige echoscopische controle van de zwangerschap te worden uitgevoerd.

Borstvoeding

Mifepriston is een lipofiele samenstelling, en het is in theorie mogelijk dat het in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn hierover echter geen gegevens beschikbaar. Vrouwen die borstvoeding geven dienen daarom het gebruik van Sunmedabon te vermijden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om

machines te bedienen.

Mifepriston en misoprostol veroorzaken mogelijk duizeligheid, die een effect zou kunnen hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden naar mate van voorkomen ingedeeld. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000 \leq 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloedvataandoeningen	
Zelden:	Hypotensie.
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Krampen, licht of matig. Misselijkheid, braken, diarree (Deze maagdarmstelseffecten houden verband met het gebruik van misoprostol).
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Overgevoeligheid: huiduitslag.
Zelden	Urticaria, erythrodermie, erythema nodosum, epidermale necrolyse.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer vaak	Contracties of kramp van de baarmoeder (in 70 tot 80 %) in de uren na het gebruik van misoprostol.
Vaak	Hevige bloeding treedt op in tot 5 % van de gevallen en daarbij is in tot 1,8 % van de gevallen mogelijk hemostatische curettage en bloedtransfusie nodig.
Soms	Infectie na abortus: vermoede of bevestigde infecties (endometritis, 'pelvic inflammatory disease') zijn gemeld bij minder dan 1 % van de vrouwen.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zelden	Hoofdpijn, malaise, vagale symptomen (opvliegers, duizeligheid, koude rillingen zijn gerapporteerd) en koorts.
Letfels, intoxicaties en	

verrichtingscomplicaties	
Zelden	Uterusruptuur*

- * Bij een zwangerschapsafbreking tijdens het tweede trimester van de zwangerschap of bij inductie van weeën in geval van een intra-uteriene vruchtdood binnen het derde trimester werden na de inname van prostaglandinen soms gevallen van uterusruptuur gerapporteerd, vooral bij multipara of bij vrouwen met een litteken van een keizersnede.

Er zijn zeer zeldzame gevallen gemeld van fataal verlopend toxisch shock syndroom als gevolg van door *Clostridium sordellii* veroorzaakte endometritis, met of zonder koorts of andere duidelijke symptomen van infectie. Artsen dienen zich bewust te zijn van deze mogelijk fatale complicatie (zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Nederland, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

Als de patiënt per ongeluk grote hoeveelheden inneemt, zouden tekenen van bijnierinsufficiëntie kunnen optreden. Bij tekenen van acute intoxicatie kan specialistische behandeling nodig zijn, waaronder de toediening van dexamethason.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sunmedabon in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij medische abortus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Mifepriston

Farmacotherapeutische categorie: OVERIGE GESLACHTSHORMONEN EN MODULATOR VAN DE VOORTPLANTINGSFUNCTIE/ ANTIPROGESTEGEEN, ATC-code: GO3 X B51.

Mifepriston is een synthetisch steroïde met een antiprogestagene werking als gevolg van competitie met progesteron voor de plaats op de progesteronreceptoren.

In doses variërend van 3 tot 10 mg/kg (oraal) remt het bij verschillende diersoorten (rat, muis, konijn en aap) de werking van endogeen of exogeen progesteron. Deze werking uit zich als beëindiging van de zwangerschap bij knaagdieren.

Bij vrouwen heft mifepriston in doses hoger dan of gelijk aan 1 mg/kg de endometriale en myometriale effecten van progesteron op. Tijdens de zwangerschap maakt mifepriston het myometrium gevoelig voor de contractie-opwekkende werking van prostaglandinen. Het maximale effect wordt bereikt wanneer prostaglandine 36 tot 48 uur na inname van mifepriston werd toegediend.

Mifepriston veroorzaakt verweking en verwijding van de baarmoedermond. Deze verweking en verwijding blijken detecteerbaar vanaf 24 uur na toediening van mifepriston en nemen daarna toe tot ze ongeveer 36 tot 48 uur na toediening maximaal zijn.

Mifepriston bindt aan de glucocorticoïdreceptor. In doses van 10 tot 25 mg/kg remt het bij dieren de werking van dexamethason. Bij een dosis gelijk aan of groter dan 4,5 mg/kg uit de antiglucocorticoïdwerking zich bij de mens in een compenserende verhoging van ACTH en cortisol. De bioactiviteit van glucocorticoïde (GBA) is mogelijk gedurende enkele dagen onderdrukt na één toediening van 200 mg mifepriston voor beëindiging van de zwangerschap. De klinische implicaties hiervan zijn niet duidelijk, maar braken en misselijkheid kunnen toenemen bij daarvoor gevoelige vrouwen.

Mifepriston heeft een zwakke antiandrogene werking, die uitsluitend verschijnt bij dieren tijdens langdurige toediening van zeer hoge doses.

Misoprostol

OXYTOCINES / PROSTAGLANDINES: G02AD06.

Misoprostol is een synthetisch analoog van prostaglandine E1. In de aanbevolen dosering wekt misoprostol contracties op van de gladde spier in het myometrium en ontspanning van de baarmoedermond. De uterotonische eigenschappen van misoprostol moeten het opengaan van de baarmoedermond vergemakkelijken waardoor het conceptieproduct de baarmoeder kan verlaten.

Bij vaginale toediening begint de baarmoedertonus na ongeveer 20 minuten te stijgen en is na 46 minuten maximaal. De baarmoedercontractiliteit neemt na vaginale toediening gedurende vier uur voortdurend toe. Vaginale toediening van misoprostol wekt veel krachtigere en regelmatigere contracties op dan orale toediening.

Ingeval van vroege beëindiging van de zwangerschap leidt het gebruik van een prostaglandine-analoog na het gebruik van mifepriston tot de expulsie van het conceptieproduct. Bij klinische onderzoeken is het slagingspercentage rond 95 % wanneer 200 mg mifepriston wordt gecombineerd met vaginaal 800 microgram misoprostol tot 63 dagen na amenorroe.

De tabel laat de uitkomst zien van de behandeling wat betreft volledige abortus, onvolledige/niet-geslaagde abortus en voortdurende zwangerschap naar duur van amenorroe uit het cruciale onderzoek dat is uitgevoerd door de WHO.

Dagen amenorroe	Volledige abortus		Onvolledige abortus		Mislukte abortus		Voortdurende zwangerschap		Niet-vastgestelde uitkomst	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<49	214	95,5	5	2,2	0	0	2	0,9	3	1,3
50-57	227	93,0	11	4,5	0	0	0	0	6	2,5

>57-<63	249	92,2	15	5,6	0	0	0	0	6	2,5
---------	-----	------	----	-----	---	---	---	---	---	-----

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Mifepriston

Absorptie

Na orale toediening van één dosis van 600 mg wordt mifepriston snel geabsorbeerd. De piekconcentratie van 1,98 ml/l wordt na 1,30 uur bereikt (gemiddelde van 10 proefpersonen).

Distributie

Er is een niet-lineaire dosisrespons bij doses van 100 mg en hoger. Na een distributiefase verloopt de eliminatie aanvankelijk langzaam, waarbij de concentratie tussen ongeveer 12 en 72 uur halveert, maar versnelt daarna. De eliminatiehalfwaardetijd is 18 uur. Bij radiologische receptor-assaytechnieken bedraagt de terminale halfwaardetijd tot 90 uur, inclusief alle metabolieten van mifepriston die kunnen binden aan progesteronreceptoren.

Biotransformatie

Na toediening van lage doses mifepriston (20 mg oraal of intraveneus) bedraagt de absolute biobeschikbaarheid 69%.

In plasma is mifepriston voor 98% gebonden aan plasma-eiwitten: albumine en hoofdzakelijk alfa-1-zuur glycoproteïne (AGP), waaraan binding saturerbaar is. Door deze specifieke binding zijn het distributievolume en de plasmaklaring van mifepriston omgekeerd evenredig aan de plasmaconcentratie van AGP.

N-demethylatie en terminale hydroxylatie van de 17-propynylketen zijn de primaire metabole routes van het hepatische oxidatieve metabolisme.

Eliminatie

Mifepriston wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de feces. Na toediening van een gelabelde dosis van 600 mg, wordt 10% van de totale radioactiviteit geëlimineerd in de urine en 90% in de feces.

Misoprostol

Absorptie

Na vaginale toediening bereikt de plasmaconcentratie van misoprostolzuur (d.w.z. de farmacologisch werkzame metaboliet) zijn piek in 1 tot 2 uur en daalt daarna langzaam, waardoor de plasmaspiegel maximaal 4 uur ongeveer gelijk blijft.

Misoprostol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever en minder dan 1% van misoprostolzuur wordt uitgescheiden in de urine.

De snelheid en mate van absorptie van de vaginale tabletten met misoprostol in de Sunmedabon-formulering is ongeveer 70% hoger in vergelijking met Cytotec®, een in de handel verkrijgbare formulering van misoprostol.

Eliminatie

De metabolieten van misoprostolzuur zijn niet werkzaam en de dosis wordt grotendeels uitgescheiden als metabolieten van misoprostol en misoprostolzuur in de urine.

De serumewitbinding van misoprostolzuur is ongeveer 90% en is concentratie-onafhankelijk in

therapeutische doses.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Mifepriston

Mifepriston blijkt geen mutageen potentieel en geen toxisch effect te hebben tot 1.000 mg/kg bij eenmalige toediening bij muizen en ratten.

Bij tot 6 maanden durende toxicologische onderzoeken bij ratten en apen produceerde mifepriston effecten die verband hielden met de antihormonale (antiprogestagene, antiglucoïdocorticoïde en antiandrogene) werking ervan. Bij reproductietoxiciteitsonderzoeken werkt mifepriston als een krachtig abortivum. Er werd geen teratogeen effect van mifepriston waargenomen bij ratten en muizen die foetale blootstelling hadden overleefd. Bij konijnen die foetale blootstelling overleefden, traden echter geïsoleerde gevallen van ernstige afwijkingen op (schedeldak, hersenen en ruggenmerg). Het aantal foetale afwijkingen was statistisch niet significant en er werd geen dosiseffect waargenomen. Bij apen was het aantal foetussen dat de abortieve werking van mifepriston overleefde, onvoldoende voor een sluitende beoordeling.

Misoprostol

Toxiciteitsonderzoeken met eenmalige doses bij knaagdieren en niet-knaagdieren wijzen op een ten minste 500- tot 1.000-voudige veiligheidsmarge tussen letale doses bij dieren en therapeutische doses bij mensen. Uit voortplantingstoxiciteitsonderzoeken bij dieren blijkt embryotoxiciteit in hoge doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet met mifepriston:
colloïdale watervrij silica
maïszetmeel
microkristallijn cellulose (E460)
povidon K30
magnesiumstearaat (E470b)

Vaginale tablet met misoprostol:
hypromellose (E464)
microkristallijn cellulose (E460)
natriumzetmeelglycolaat (type A)
gehydrogeneerde ricinusolie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

21 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een doosje met opdruk met daarin één blisterstrip (OPA/Al/PVC/Al) met verwijderbare afdichting. Het bevat 1 tablet met 200 mg mifepriston en 4 vaginale tabletten met 0,2 mg misoprostol. Elke blister is verpakt in een aluminium zakje met een silicagel drooghoudende sachet.

Verpakkingsgrootte:

1 tablet mifepriston

4 vaginale tabletten misoprostol

30 x (1 tablet mifepriston en 4 vaginale tabletten misoprostol) (ziekenhuisgebruik)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De behandelprocedure dient volledig te worden uitgelegd aan de patiënt en volledig door deze worden begrepen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 106099

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 mei 2012

Datum van laatste verlenging: 21 maart 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 24 april 2018