

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MisoOne 400 microgram, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 400 microgram misoprostol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde, platte tablet met een diameter van 11 mm en een dikte van 4,5 mm, met een breukstreep aan beide kanten en aan één zijde voorzien van een dubbele inscriptie 'M'.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

Voor zwangerschapsafbreking mogen het antiprogesteron mifepriston en het prostaglandineanaloog misoprostol uitsluitend voorgeschreven en toegediend worden in overeenstemming met de nationale wet- en regelgeving die van toepassing is in het betreffende land.

4.1. Therapeutische indicaties

Medicamenteuze afbreking van een in ontwikkeling zijnde intra-uteriene zwangerschap, in combinatie met het gebruik van mifepriston, tot een amenorroeduur van 49 dagen (zie rubriek 4.2).

Verweking en dilatatie van de cervix uterus voorafgaand aan chirurgische afbreking van zwangerschap tijdens het eerste trimester.

Misoprostol is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2. Dosering en wijze van toedieningDosering

- medicamenteuze afbreking van ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap, in sequentieel gebruik met mifepriston bij een amenorroeduur van meer dan 49 dagen:

Misoprostol wordt ingenomen als een enkelvoudige orale dosis van 400 microgram, 36 tot 48 uur na inname van een enkelvoudige orale dosis van 600 mg mifepriston. Informatie over de dosering van mifepriston is te vinden in de productinformatie van mifepriston.

Braken binnen 30 minuten na de inname zou de werkzaamheid van misoprostol kunnen doen afnemen: in een dergelijke situatie wordt geadviseerd een nieuwe orale dosis misoprostol van 400 microgram in te nemen.

- Verweking en dilatatie van de cervix uterus voorafgaand aan chirurgische afbreking van zwangerschap tijdens het eerste trimester:

Misoprostol wordt ingenomen als enkele orale dosis van 400 microgram, 3 tot 4 uur voorafgaand aan de chirurgische ingreep. Braken binnen 30 minuten na inname kan leiden tot verminderde werkzaamheid van misoprostol: orale inname van een nieuwe 400 microgram tablet misoprostol wordt in dit geval aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Er is slechts een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van misoprostol bij adolescenten.

Wijze van toediening

Misoprostol tabletten zijn **uitsluitend bestemd voor oraal gebruik** en dienen niet via een andere toedieningsweg te worden toegediend.

4.3. Contra-indicaties

- ***In alle gevallen***
 - Overgevoeligheid voor misoprostol of andere prostaglandinen, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
 - Een niet door middel van echografisch of biologisch onderzoek bevestigde zwangerschap
 - Vermoeden van een ectopische zwangerschap
- ***Voor medicamenteuze afbreking van zwangerschap, in combinatie met mifepriston:***
 - Contra-indicatie voor mifepriston.
 - Zwangerschap bij een amenorroeduur van meer dan 49 dagen.

Indien misoprostol gebruikt wordt in combinatie met mifepriston, dienen ook de contra-indicaties voor gebruik van mifepriston te worden geraadpleegd.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- ***In alle gevallen***

Bij gebrek aan specifieke studies op dit gebied wordt misoprostol niet aanbevolen voor patiënten bij wie sprake is van:

- ***ondervoeding;***
- ***leverinsufficiëntie;***
- ***nierinsufficiëntie.***

Waarschuwingen

In verband met de vruchtafdrijvende eigenschappen van misoprostol dient dit geneesmiddel nooit te worden gebruikt bij zwangere vrouwen die hun zwangerschap willen voldragen.

De zwangerschapsduur moet bepaald worden door de patiënt te ondervragen en klinisch te onderzoeken. Echografisch onderzoek van de baarmoeder wordt in alle gevallen aangeraden.

Overige

Vanwege de aanwezigheid van castorolie bestaat het risico op overgevoeligheid.

Teratogeniciteit

Patiënten die na de behandeling besluiten om hun zwangerschap toch voort te zetten moeten worden geïnformeerd over het teratogeniciteitsrisico. Dit risico is inherent aan het doel van het behandelregime met mifepriston en misoprostol of alleen misoprostol, en neemt toe wanneer een behandelregime wordt toegepast dat afwijkt van het regime dat beschreven wordt in rubriek 4.2, 'Dosering en wijze van toediening'. Blootstelling van de foetus aan misoprostol of mifepriston verhoogt de kans op het ontstaan van het syndroom van Moebius en/of het amnionstrengsyndroom en/of afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.6). Het verrichten van een tweede zwangerschapsafbrekingsprocedure dient te worden overwogen. Indien de zwangerschap wordt voortgezet, moet deze in een specialistisch centrum aan de hand van echografisch onderzoek nauwlettend worden gecontroleerd.

Resus-alloimmunisatie

Voorafgaand aan zwangerschapsafbreking is een resusbepaling noodzakelijk om resus-alloimmunisatie te voorkomen, evenals overige gebruikelijke maatregelen die genomen worden bij een zwangerschapsafbrekingsprocedure.

Voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculair risico

Er zijn zelden voorkomende maar ernstige cardiovasculaire voorvallen (hartstilstand, myocardinfarct en/of coronaire vaatspasmen en ernstige hypotensie) gemeld na het gebruik van misoprostol. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van vrouwen met risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (bijv. leeftijd >35 jaar in combinatie met langdurig roken, hyperlipidemie, diabetes) of een vastgestelde cardiovasculaire aandoening.

Tijdstip van starten van anticonceptiva na zwangerschapsafbreking

Tijdens klinisch onderzoek bleek dat in de periode tussen de succesvolle zwangerschapsafbreking en de eerstvolgende menstruatie al een zwangerschap kan optreden. Daarom wordt aangeraden onmiddellijk te beginnen met het gebruik van anticonceptiva zodra het slagen van een zwangerschapsafbreking medisch bevestigd is.

- Medicamenteuze afbreking van een in ontwikkeling zijnde intra-uteriene zwangerschap, in combinatie met het gebruik van mifepriston, tot een amenorroeduur van 49 dagen

Waarschuwingen

Misoprostol MOET IN ALLE GEVALLEN via de orale toedieningsweg worden toegediend:

- in een dosering van niet meer dan 400 microgram;
- na eerdere toediening van 600 mg mifepriston;
- binnen een periode van 36 tot 48 uur na de inname van mifepriston.

Gebruik waarbij van dit geregistreerde behandelprogramma wordt afgeweken leidt tot een verhoging van ALLE risico's die verbonden zijn aan deze behandelwijze.

Deze behandelmethode vereist een actieve betrokkenheid van de vrouw. Zij dient daarom te worden ingelicht over de vereisten voor deze behandelmethode:

- de noodzaak om de behandeling te combineren met mifepriston, die 36-48 uur voorafgaand aan de toediening van dit middel moet worden toegediend,
- de noodzaak van een vervolfbezoek binnen 14 tot 21 dagen na de inname van mifepriston, om te controleren of de vrucht volledig is afgedreven,
- de kans op het niet slagen van deze behandelmethode, waardoor de zwangerschap door middel van een tweede zwangerschapsafbrekingsprocedure beëindigd zal moeten worden.

In verband met de mogelijk acuut optredende effecten van misoprostol dienen vrouwen volledig te worden voorgelicht over de te verwachten tekenen en symptomen die kunnen optreden, en dienen zij rechtstreekse telefonische of ter plaatse toegang tot het behandelcentrum te hebben .

Indien er sprake is van een zwangerschap terwijl er nog een spiraaltje in de baarmoeder aanwezig is, moet het spiraaltje voorafgaand aan de toediening van mifepriston/misoprostol verwijderd worden.

Risico's in verband met de behandelmethode

De werkzaamheid van de medicamenteuze zwangerschapsafbrekingsmethode neemt af:

- indien de behandeling niet volledig in overeenstemming met het geregistreerde behandelprogramma plaatsvindt,
- met de pariteit.

Falen van de behandeling

Er bestaat een niet-verwaarloosbare kans op een voortdurende zwangerschap, voorkomend bij 1% van de gevallen waarbij de medicamenteuze zwangerschapsafbrekingsbehandeling binnen een amenorroeduur van 49 dagen en bij orale toediening van het middel plaatsvond. In verband met dit risico wordt het vervolfbezoek verplicht gesteld, om te kunnen nagaan of er volledige afdrijving heeft plaatsgevonden. In het zeldzame geval van onvolledige afdrijving kan een operatieve ingreep nodig zijn.

Bloeding

De patiënte moet worden ingelicht over het optreden van langdurig en mogelijk hevig vaginaal bloedverlies (gemiddeld gedurende 12 of meer dagen na de inname van mifepriston). Bloedingen treden in vrijwel alle gevallen op en duiden geenszins op een volledige afdrijving.

De bloeding kan al zeer snel na de inname van misoprostol optreden, en soms later:

- bij 60% vindt binnen 4 uur na inname van misoprostol afdrijving plaats;
- bij 40% vindt binnen 24 tot 72 uur na inname van misoprostol afdrijving plaats.

In zeldzame gevallen (in ongeveer 3% van de gevallen) vindt al afdrijving plaats voordat misoprostol is toegediend. Dit betekent niet dat er in dergelijke gevallen geen vervolfbezoek hoeft plaats te vinden om te controleren of volledige afdrijving heeft plaatsgevonden .

De patiënte dient te worden geïnformeerd dat zij zolang er nog geen volledige afdrijving is vastgesteld, niet te ver uit de buurt van het behandelcentrum mag reizen. Ze krijgt nauwkeurige instructies over wie ze dient te bellen en waar ze heen dient te gaan indien zich problemen voordoen, in het bijzonder in geval van hevig vaginaal bloedverlies (een vaginale bloeding die langer dan 12 dagen aanhoudt en/of heviger is dan een gewone menstruatiesbloeding).

Binnen 14 tot 21 dagen na de inname van mifepriston dient er een vervolfbezoek plaats te vinden om met de daartoe aangewezen middelen (klinisch onderzoek in combinatie met een bèta-hCG-bepaling of echografie) te controleren of er volledige afdrijving heeft plaatsgevonden en of de vaginale bloeding tot een einde is gekomen. Indien er sprake is van aanhoudend bloedverlies na het

vervolgbezoek (ook wanneer dit slechts licht bloedverlies betreft), dient binnen enkele dagen na het vervolgbezoek te worden gecontroleerd of de bloeding wel is gestopt.

Aanhoudend vaginaal bloedverlies tot dit moment kan duiden op een onvolledige abortus of een nog niet vastgestelde ectopische zwangerschap; in een dergelijke situatie dient een daartoe aangewezen behandeling te worden overwogen.

Aangezien de medicamenteuze zwangerschapsafbrekingsmethode in 0 tot 1,4% van de gevallen gepaard gaat met een hevige bloeding die hemostatische curettage vereist, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een stollingsstoornis waarbij de bloedstolling verminderd is en bij patiënten met anemie. De keuze of bij dergelijke patiënten een medicamenteuze of chirurgische behandeling moet plaatsvinden, dient te worden gemaakt in overleg met specialisten, op basis van het type stollingsstoornis of de mate van anemie.

Indien tijdens het vervolgbezoek een voortdurende zwangerschap wordt vastgesteld, zal worden voorgesteld de zwangerschap door middel van een tweede zwangerschapsafbrekingsprocedure te beëindigen.

Infectie

Bij medicamenteus opgewekte abortussen waarbij misoprostol tabletten in strijd met de geregistreerde toedieningswijze vaginaal of buccaal werden toegediend, is melding gemaakt van ernstige gevallen (inclusief dodelijke gevallen) van toxische shock en septische shock na infecties met atypische pathogenen (*Clostridium sordellii* en *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, groep A-streptokokken).

Artsen dienen zich bewust te zijn van deze mogelijk dodelijke complicatie.

Voorzorgsmaatregelen

Overige

De voorzorgsmaatregelen voor mifepriston dienen ook te worden opgevolgd.

- Voorbereiding van de cervix voorafgaand aan chirurgische zwangerschapsafbreking in het eerste trimester.

Waarschuwingen

Misoprostol MOET IN ALLE GEVALLEN via de orale toedieningsweg worden toegediend:

- in een dosering van niet meer dan 400 microgram

Gebruik waarbij van dit geregistreerde behandelprogramma wordt afgeweken, leidt tot een verhoging van ALLE risico's die verbonden zijn aan deze behandelwijze.

- Er zijn geen data beschikbaar over de voorbereiding van de cervix met misoprostol vóór de chirurgische beëindiging van de zwangerschap na het eerste trimester.
- De patiënt dient te worden geïnformeerd over de details van de chirurgische procedure: plaatselijke of algehele anesthesie en korte ziekenhuisopname zijn vereist.

Falen van de behandeling

Het slagingspercentage van chirurgische abortus ligt hoger dan 97,7%, wat betekent dat ongeveer 2,3% van de procedures faalt. In verband met dit risico wordt het vervolfbezoek verplicht gesteld, om na te kunnen gaan of er volledige afdriving heeft plaatsgevonden. In het zeldzame geval van onvolledige afdriving kan nog een ingreep nodig zijn.

Bloeding

De patiënte moet worden ingelicht over het mogelijke optreden van hevig vaginaal bloedverlies na de inname van mifepriston. Daarom dient misoprostol bij voorkeur ingenomen te worden in het behandelcentrum voorafgaand aan de chirurgische procedure.

Risico op afdriving vóór de chirurgische procedure

Er bestaat een risico op afdriving vóór de chirurgische procedure, hoewel dit risico klein is.

Complicaties van de chirurgische procedure

Zeldzame complicaties zijn onder andere schade aan de baarmoeder.

Vanwege het mogelijk scheuren van de baarmoeder (zeer zeldzaam in het eerste trimester) en omdat er geen onderzoek gedaan is naar de werkzaamheid en veiligheid bij een baarmoeder met littekenweefsel, moet misoprostol met voorzichtigheid worden gebruikt, in het bijzonder in het geval van significante multipariteit of baarmoeder met littekenweefsel.

Er dient een controlebezoek plaats te vinden binnen een periode van 14 tot 21 dagen na de chirurgische afbreking van zwangerschap. In het geval van koorts, pijn, of bloeding die plaatsvindt na de operatie, dient dit bezoek meteen plaats te vinden.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Misoprostol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via vetzuuroxiderende systemen, en er zijn geen negatieve effecten van misoprostol op het microsomaal 'mixed-function oxidase'-enzymstelsel (P450-enzymstelsel) van de lever waargenomen.

In theorie zou de werkzaamheid van misoprostol kunnen afnemen als gevolg van het antiprostaglandine-effect van niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) inclusief aspirine (acetylsalicylzuur). Een beperkte hoeveelheid gegevens suggereert dat het gebruik van NSAID's op de dag dat ook misoprostol wordt toegediend geen negatieve gevolgen heeft op de effecten van mifepriston of misoprostol op de rijping van de cervix of het samentrekkend vermogen van de uterus, en de klinische werkzaamheid van de medicamenteuze zwangerschapsafbrekingsprocedure niet vermindert.

Gebruik van antacida zou de biologische beschikbaarheid van misoprostol kunnen doen afnemen. Gebruik van antacida die magnesium bevatten, zou door misoprostol veroorzaakte diarreeklachten kunnen verergeren.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het falen van de zwangerschapsafbreking (voortdurende zwangerschap) is in verband gebracht met een 3-voudig verhoogd risico op aangeboren afwijkingen/misvormingen bij voortgezette zwangerschappen waarbij blootstelling aan zowel mifepriston als misoprostol of uitsluitend misoprostol plaatsvond, in vergelijking met de controlegroep (ongeveer 2%). In het bijzonder is prenatale blootstelling aan misoprostol in verband gebracht met het syndroom van Moebius (aangeboren aangezichtsverlamming, leidend tot hypomimie, problemen met zuigen en slikken en oogbewegingen, met of zonder afwijkingen van de ledematen) en het amnionstrengsyndroom (misvorming/amputatie van ledematen, in het bijzonder klompvoet, acheirie, oligodactylie, schisis) en afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (cerebrale en craniale afwijkingen zoals anencefalie, hydrocefalie, cerebellaire hypoplasie, zenuwbuisdefecten). Vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking overwegen, dienen uitvoerig te worden voorgelicht over de risico's voor hun foetus in het geval geen abortus plaatsvindt en een tweede zwangerschapsafbrekingsprocedure niet gewenst is.

Hieruit volgt:

- dat de vrouw dient te worden geïnformeerd dat het vervolgbezoek verplicht is, vanwege de kans op het falen van de zwangerschapsafbrekingsmethode en het daarmee samenhangende risico voor de foetus (zie rubriek 4.4, 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik');
- dat indien bij het vervolgbezoek wordt vastgesteld dat de zwangerschapsafbrekingsprocedure niet is geslaagd (levensvatbare voortdurende zwangerschap) en de patiënte de zwangerschap nog steeds wil beëindigen, de zwangerschap door middel van een tweede zwangerschapsafbrekingsprocedure beëindigd moet worden.
- dat indien de patiënte haar zwangerschap toch wil voortzetten, de zwangerschap in een specialistisch centrum aan de hand van echografisch onderzoek nauwlettend moet worden gecontroleerd, waarbij in het bijzonder zal worden gelet op de ledematen en het hoofd.

Borstvoeding

Mifepriston is een lipofiele verbinding en zou in theorie in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden. Hierover zijn echter geen gegevens beschikbaar. Misoprostol zou ook in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, en daarom dienen vrouwen tijdens het gebruik van mifepriston en misoprostol of alleen misoprostol geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Misoprostol heeft geen invloed op de vruchtbaarheid. De patiënte zou vanaf het moment dat de zwangerschapsafbreking is volbracht, weer zwanger kunnen worden. Het is daarom van belang de patiënte te informeren dat zij vanaf het moment dat de zwangerschapsafbreking bevestigd wordt, onmiddellijk een anticonceptivum moet gaan gebruiken.

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

Er zijn geen gegevens bekend waaruit blijkt dat misoprostol invloed heeft op de rijvaardigheid. Een mogelijke bijwerking van misoprostol is duizeligheid. Patiënten dienen rekening te houden met deze mogelijke bijwerking bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen van misoprostol bevinden zich doorgaans in het verlengde van de farmacologische werking en de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel. De meest voorkomende ongewenste reacties bestaan uit gastro-intestinale aandoeningen, zoals misselijkheid, braken, diarree en buikpijn.

De frequentie waarmee bijwerkingen optreden wordt weergegeven met de volgende frequentie-indeling:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak:

- infectie volgend op de abortus. Bij minder dan 5% van de vrouwen is een vermoedelijke of bevestigde infectie (endometritis, ontsteking in het kleine bekken) gemeld.

Zeer zelden:

- zeer zeldzame ernstige of fatale gevallen van toxische en septische shock, (veroorzaakt door *Clostridium sordellii* of *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, groep A-streptokokken), die kunnen optreden met of zonder koorts of andere duidelijke tekenen van infectie, zijn gerapporteerd bij toediening van misoprostol tabletten waarbij deze in strijd met de geregistreerde toedieningwijze vaginaal of buccaal werden toegediend. Artsen dienen zich bewust te zijn van deze mogelijk dodelijke complicatie (zie rubriek 4.4, 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend:

- anafylaxie, overgevoeligheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden:

- hoofdpijn.

Bloedvataandoeningen

Er zijn zelden voorkomende maar ernstige cardiovasculaire voorvallen (hartstilstand, myocardinfarct en/of coronaire vaatspasmen en ernstige hypotensie) gemeld na toediening van misoprostol tabletten.

Maag-darmstelselaandoeningen

Zeer vaak:

- misselijkheid, braken, diarree (deze maag-darm effecten gerelateerd aan het gebruik van een prostaglandine zijn vaak gerapporteerd).

Vaak:

- kramp, licht of matig van ernst.

Huid- en onderhuidaandoeningen*Soms:*

- overgevoeligheid: huiduitslag soms (0,2%)

Zelden:

- enkele gevallen van urticaria, erythrodermie, erythema nodosum en toxische necrose van de epidermis zijn gerapporteerd.

Zeer zelden:

- angioedema

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*Niet bekend:*

- rugpijn.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*Zeer vaak:*

- in de uren na inname van misoprostol treedt zeer vaak (bij 10 tot 45%) samentrekking of krampen van de uterus op.
- uterusbloeding

Vaak:

- ernstige bloedingen komen voor in ongeveer 5% van de gevallen, en bij 1,4% van de gevallen kan als gevolg daarvan hemostatische curettage nodig zijn.

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen*Vaak:*

- foetale misvormingen.

Zelden:

- foetale sterfte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*Zelden:*

- malaise, vagale symptomen (opvliegers, duizeligheid en rillingen), koorts.

Letsels, 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.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

In het geval van overdosering zijn symptomatische behandeling en gepaste medische zorg aangewezen. Na gebruik van een uitermate hoge misoprostoldosis van 12 mg is melding gemaakt van maag-darmbloeding, nierinsufficiëntie, acute rhabdomyolyse, uteriene hemorragie en overlijden.

Symptomen in verband met overdosering van misoprostol: sedatie, tremor, convulsies, dyspneu, buikpijn, diarree, koorts, bloeding, coronaire vaatspasmen, hypotensie en bradycardie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, oxytocica - prostaglandinen

ATC-code: G02AD06

- *In alle gevallen*

Bij gebruik in de aanbevolen dosering veroorzaakt misoprostol (een synthetisch analoog van prostaglandine E₁) contracties van de gladde spiervezels van het myometrium de verweking en dilatatie van de cervix uterus.

Bij gebruik van de aanbevolen dosering zou misoprostol geen ongunstige gevolgen moeten hebben voor het hart, de lever en de nieren.

- *Medicamenteuze afbreking van ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap, in opeenvolgend gebruik met mifepston bij een amenorroeduur van meer dan 49 dagen*

Misoprostol wordt gebruikt in combinatie met mifepriston voor het medicamenteus afbreken van zwangerschappen tot een amenorroeduur van ≤ 49 dagen.

In het geval van zwangerschapsafbreking in een vroeg stadium van de zwangerschap, resulteert de combinatie van mifepriston en misoprostol in een toename van het slagingspercentage tot circa 95%, en in een versnelde afdrijving van de conceptus. Bij oraal gebruik van 600 mg mifepriston in combinatie met 400 microgram misoprostol tot 49 dagen amenorroeduur, is het slagingspercentage ongeveer 95%.

De uterotone eigenschappen van misoprostol zouden moeten leiden tot het opengaan van de cervix uteri en het uitdrijven van intra-uteriene overblijfselen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Er vindt snelle absorptie plaats na orale toediening van misoprostol, waarbij na ongeveer 30 minuten de piekplasmaconcentratie van de werkzame metaboliet (misoprostolzuur) wordt bereikt. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van misoprostolzuur is 20-40 minuten.

Distributie

Het vrije zuur van misoprostol wordt voor minder dan 90% gebonden aan plasma-eiwit. Misoprostol wordt gemetaboliseerd door vetzuuroxiderende systemen, die in diverse organen van het menselijk lichaam aanwezig zijn.

Eliminatie

Na de orale toediening van ³H-misoprostol wordt circa 73% van de radioactiviteit uitgescheiden in de urine, en circa 15% in de ontlasting. Ongeveer 56% van de totale radioactiviteit wordt binnen 8 uur via de urine geëlimineerd.

Toediening van misoprostol samen met voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van misoprostolzuur, maar verlaagt wel de maximale plasmaconcentratie als gevolg van een afname van de absorptiesnelheid.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bij gebruik van een hoge herhaalde dosering bij ratten en konijnen, bleek misoprostol foeto- en embryotoxisch te zijn. Er werd geen teratogeen potentieel waargenomen.

De toxicologische bevindingen uit onderzoeken met enkele en herhaalde doseringen bij honden, ratten en muizen waarbij doses werden gebruikt die meerdere malen hoger waren dan de voor mensen bestemde dosis, kwamen overeen met de bekende farmacologische effecten van prostaglandinen van het E-type, met diarree, braken, mydriasis, tremor en hyperpyrexie als voornaamste symptomen.

Bij intra-uteriene toediening, maar niet bij intragastrische toediening, van misoprostol bij ratten trad een significante verslechtering op van de mortaliteit als gevolg van baarmoederinfecties met *Clostridium sordellii*, en verslechterde de bacteriële klaring *in vivo*.

Van misoprostol is aangetoond dat het de calciumhomeostase in neuro-2a-cellen kan beïnvloeden en kan bijdragen aan het abnormaal functioneren van cellen *in vitro*. Een verstoring van de calciumhomeostase zou mogelijk gevolgen kunnen hebben voor de vroege neuronale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose,
hypromellose,
natriumzetmeelglycolaat (type A),
gehydrogeneerde castorolie.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

PVC-PCTFE/Alu-blisterverpakking: 1 jaar.
OPA-Alu-PVC/Alu-blisterverpakking: 24 maanden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Alle tabletten die buiten de blisterverpakking zijn bewaard of niet onmiddellijk worden gebruikt, moeten worden weggegooid.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

1, 4, 16 of 40 tabletten per kartonnen doos

De tabletten zijn verpakt in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van PVC-PCTFE/Alu of OPA-Alu-PVC/Alu.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Parijs
Frankrijk

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

RVG 110664

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 December 2012

Datum van hernieuwing van de vergunning: 01.04.2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 9 mei 2024