

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gyxiny 25 microgram tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 25 microgram misoprostol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, ronde tabletten van 4,5 mm met platte, afgeronde randen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gyxiny is geïndiceerd voor de inductie van de bevalling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het aanbevolen doseringsschema voor Gyxiny is 25 microgram oraal om de twee uur of 50 microgram oraal om de vier uur, afhankelijk van de ziekenhuispraktijk/lokale richtlijnen voor de behandeling van de inductie van de bevalling. De maximale dagelijkse dosis is 200 microgram.

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt aanbevolen vanaf week 37 van de zwangerschap wanneer de baarmoederhals ongunstig is (Bishop-score <7).

Specifieke patiëntengroepen

Bij zwangere vrouwen met nier- of leverinsufficiëntie moet een lagere dosis en/of langere doseringsintervallen worden overwogen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

- De behandeling mag alleen worden toegediend door opgeleid verloskundig personeel in een ziekenhuisomgeving waar faciliteiten voor continue foetale en uteriene monitoring beschikbaar zijn.
- De baarmoederhals moet zorgvuldig worden beoordeeld voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.
- De tabletten moeten oraal worden ingenomen met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere prostaglandinen.
- Wanneer de bevalling is begonnen.
- Wanneer er een vermoeden of bewezen bewijs is van foetale compromittering.
- Wanneer oxytocine en/of andere weeënopwekkende middelen worden toegediend (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
- Wanneer er een vermoeden of bewijs is van een baarmoederlitteken als gevolg van eerdere baarmoeder- of baarmoederhalsoperaties, bijvoorbeeld een keizersnede.
- Wanneer een vaginale bevalling gecontra-indiceerd is.
- Wanneer er sprake is van placenta praevia of onverklaarbare vaginale bloeding na 24 weken zwangerschap.
- Wanneer er sprake is van nierfalen met een GFR <15 ml/min/1,73 m².

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Misoprostol mag alleen worden toegediend door opgeleid verloskundig personeel in een ziekenhuisomgeving waar faciliteiten voor continue foetale en uterine monitoring beschikbaar zijn, en de baarmoederhals moet zorgvuldig worden beoordeeld vóór gebruik van het product.

Misoprostol kan hyperstimulatie van de baarmoeder veroorzaken. In dat geval of als er klinische bezorgdheid bestaat over de moeder of de baby, moet de toediening van dit geneesmiddel worden gestaakt en moet ondersteunende zorg worden verleend volgens de lokale richtlijnen.

Er kunnen synergetische/additieve effecten optreden tussen misoprostol en oxytocine. Gelijktijdige toediening van oxytocine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Het wordt aanbevolen om 4 uur te wachten na de laatste dosis misoprostol alvorens oxytocine toe te dienen.

Bij vrouwen met pre-eclampsie moet bewijs of verdenking van foetale compromittering worden uitgesloten (zie rubriek 4.3). Er zijn geen of beperkte klinische gegevens over misoprostol bij zwangere vrouwen met ernstige pre-eclampsie gekenmerkt door hemolytische anemie; verhoogde leverenzymen; laag aantal bloedplaatjes (HELLP-syndroom), andere aandoeningen van eindorganen of bevindingen van het centrale zenuwstelsel anders dan milde hoofdpijn.

Chorioamnionitis kan een snelle bevalling noodzakelijk maken. Beslissingen met betrekking tot antibioticabehandeling, ingeleide bevalling of keizersnede worden naar het oordeel van de arts genomen.

Er zijn geen of beperkte klinische gegevens over misoprostol bij vrouwen bij wie de vliezen al meer dan 48 uur voor toediening van misoprostol zijn gebroken.

Er zijn geen of beperkte klinische gegevens over misoprostol vóór de 37e zwangerschapsweek (zie rubriek 4.6).

Er zijn geen of beperkte klinische gegevens over misoprostol bij meerlingzwangerschappen en bij vrouwen die al vele kinderen hebben gekregen.

Er zijn geen of beperkte klinische gegevens over misoprostol bij zwangere vrouwen met een Bishop-score (mBS) > 6.

Misoprostol mag alleen worden gebruikt wanneer inductie van de bevalling klinisch geïndiceerd is.

Er is een verhoogd risico op postpartum gedissemineerde intravasculaire coagulatie beschreven bij patiënten bij wie de bevalling is ingeleid door middel van een fysiologische of farmacologische methode.

Een lagere dosis en/of langere doseringsintervallen moeten worden overwogen bij zwangere vrouwen met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met misoprostol uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik van oxytocische geneesmiddelen of andere middelen voor het opwekken van weeën is gecontra-indiceerd vanwege het risico op versterkte uterotone effecten (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Misoprostol wordt gebruikt voor de inductie van de bevalling in een lage dosering gedurende een korte periode aan het einde van de zwangerschap. Bij gebruik in die fase van de zwangerschap is er geen risico op foetale misvormingen. Dit geneesmiddel mag op geen enkel ander moment tijdens de zwangerschap worden gebruikt: er is een driemaal hoger risico op foetale misvormingen (waaronder het Moebius-syndroom, het amnionband-syndroom en afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel) gemeld bij zwangerschappen waarbij in het eerste trimester blootstelling aan misoprostol plaatsvond.

Oraal misoprostol is onderzocht bij zwangere vrouwen met een zwangerschapsduur van ≥ 37 weken. Daarom mag misoprostol alleen vóór 37 weken zwangerschap worden gebruikt indien dit medisch geïndiceerd is (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Misoprostol is aangetroffen in moedermelk na orale toediening van misoprostol in tabletvorm. Farmacokinetische studies tonen aan dat oraal ingenomen misoprostol (in doses van 600 microgram en 200 microgram) in de moedermelk wordt uitgescheiden, waarbij de geneesmiddelconcentraties zeer snel stijgen en dalen. De maximale concentratie misoprostolzuur in moedermelk werd binnen 1 uur na toediening bereikt en bedroeg 7,6 picogram/ml (% CV 37%) en 20,9 picogram/ml (% CV 62%) na eenmalige toediening van respectievelijk 200 microgram en 600 microgram misoprostol. De halfwaardetijd in melk bedroeg gemiddeld 1,1 uur. Na 5 halfwaardetijden (3,75 uur) zijn er verwaarloosbare hoeveelheden misoprostolzuur in het plasma van de moeder aangetroffen.

Gezien de zeer lage concentraties misoprostol in moedermelk, is het niet te verwachten dat de hoeveelheden die de zuigeling binnenkrijgt, bij borstvoeding gevoede zuigelingen bijwerkingen veroorzaken. Daarom is borstvoeding mogelijk voor vrouwen die met misoprostol zijn behandeld.

Vruchtbaarheid

Studies naar de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten hebben aangetoond dat misoprostol een invloed kan hebben op de innesteling en resorptie (zie rubriek 5.3). Dit wordt echter als niet relevant beschouwd voor het geïndiceerde gebruik van misoprostol in de late zwangerschap.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die in de onderstaande tabel worden vermeld, zijn gemeld in 38 onderzoeken waarbij in totaal 4.403 zwangere vrouwen werden blootgesteld aan oraal misoprostol in doses van 20-25 microgram om de 2 uur of 50 microgram om de 4 uur. Veiligheidsgegevens van oraal misoprostol 20 of 25 microgram om de 2 uur voor het opwekken van de bevalling zijn beschikbaar uit een meta-analyse van 11 klinische onderzoeken waarbij 1.459 vrouwen werden blootgesteld aan oraal misoprostol 20 of 25 microgram om de 2 uur. Veiligheidsgegevens over oraal misoprostol 50 microgram om de 4 uur voor het opwekken van de bevalling zijn beschikbaar uit een meta-analyse van 28 klinische studies waarbij 2.944 vrouwen werden blootgesteld aan oraal misoprostol 50 microgram om de 4 uur.

Bij 54 gezonde vrouwen die een enkele dosis van 50 microgram van dit geneesmiddel kregen, werd geen bijwerking in verband met de toediening van misoprostol vastgesteld.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen worden weergegeven volgens de MedDRA-systeemorgaanklassen en de MedDRA-frequentieconventie: 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 zeldzaam ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem-klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zenuwstelsel-aandoeningen				Duizeligheid ¹⁾ Neonatale aanvallen (PT: convulsie bij pasgeborenen)* ²⁾
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Met 50 microgram, om de 4 uur: Neonatale asfyxie* ³⁾	Met 25 microgram, om de 2 uur: Neonatale asfyxie* ³⁾ Cyanose bij pasgeborenen* ⁴⁾
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	<i>Met 50 microgram, om de 4 uur: Misselijkheid⁵⁾ Braken⁵⁾</i>	Diarree <i>Bij 25 microgram, om de 2 uur: Misselijkheid⁵⁾ Braken⁵⁾</i>		
Huid- en onderhuidse aandoeningen				Huiduitslag ¹⁾
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	<i>Met 50 microgram, om de 4 uur: Meconiumvlek⁵⁾</i>	Uteriene hyperstimulatie ⁶⁾ Postpartum bloeding <i>Met 25 microgram, om de 2 uur: Meconiumvlek⁵⁾</i>		Vroegtijdige loslating van de placenta ⁷⁾ Foetale acidose* ⁴⁾ Baarmoederruptuur
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts Rillingen ⁸⁾		
Onderzoeken		Lage Apgar-score* Abnormale foetale hartslag*		

* Bijwerking bij pasgeborenen.

¹⁾ Gemeld bij Cytotec. Geen bijwerkingen gemeld in de geselecteerde studies voor misoprostol.

²⁾ Neonatale convulsies werden gemeld in één klinisch onderzoek bij 25 microgram om de 2 uur (n = 302 onderzochte vrouwen) en in 4 onderzoeken bij 50 microgram om de 4 uur (n = 473 onderzochte vrouwen).

³⁾ Neonatale asfyxie kwam zelden voor bij 50 microgram om de 4 uur. Slechts twee klinische studies bij 25 microgram om de 2 uur (n = 377 onderzochte vrouwen).

⁴⁾ Er werden geen bijwerkingen gemeld in de geselecteerde studies voor misoprostol.

⁵⁾ Misselijkheid, braken en meconiumvlekken kwamen vaak voor bij 25 microgram om de 2 uur en zeer vaak bij 50 microgram om de 4 uur.

⁶⁾ Uteriene hyperstimulatie werd gemeld zowel met als zonder veranderingen in de foetale hartslag.

⁷⁾ Vroegtijdige loslating van de placenta werd gemeld in één klinisch onderzoek bij 25 microgram om de 2 uur (n = 128 onderzochte vrouwen) en in één onderzoek bij 50 microgram om de 4 uur (n = 96 onderzochte vrouwen).

⁸⁾ Rillingen werden gemeld in twee klinische studies bij 50 microgram om de 4 uur (n = 140 onderzochte vrouwen).

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. Zorgprofessionals wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met misoprostol.

Bij symptomen van overdosering (bijv. overmatige baarmoederstimulatie die langdurige of overmatige samentrekkingen), moet de toediening van misoprostol worden gestaakt en moet ondersteunende zorg worden gestart. De mogelijke gevolgen van hyperstimulatie van de baarmoeder zijn onder meer stoornissen in de foetale hartslag en asfyxie, in welk geval een keizersnede moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, oxytocica, prostaglandinen, ATC-code: G02AD06.

Werkingsmechanisme

Misoprostol is een synthetische analoog van prostaglandine E1 (PGE1). Misoprostol activeert de rijping van de baarmoederhals en de samentrekking van het myometrium in alle stadia van de bevalling door de uterotonische werking van PGE2 in baarmoederweefsel na te bootsen.

PGE-analogen hebben ook een aantal andere effecten, zoals ontspanning van de bronchiale en tracheale spieren, toename van de slijmafscheiding en afname van de zuur- en pepsinesecretie in de maag, toename van de renale bloedstroom, toename van de circulerende concentraties van adrenocorticotroop hormoon en prolactine. Deze farmacodynamische effecten worden bij de korte behandeling als klinisch niet relevant beschouwd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Dosering 25 microgram om de 2 uur

Gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van oraal misoprostol voor de inductie van de bevalling zijn beschikbaar uit een meta-analyse van 11 klinische onderzoeken waarbij 1.459 vrouwen werden blootgesteld aan oraal misoprostol 20 of 25 microgram om de 2 uur.

Vergelijkingsmiddel	Aantal studies	Blootstelling aan oraal misoprostol 20 of 25 microgram om de 2 uur
Intraveneus oxytocine	3 (1 DB)	209 (40 in DB)
Vaginale dinoproston	2 (1 DB)	468 (365 in DB)
Vaginale misoprostol	1	50
Mechanische methode	2	454
Oraal misoprostol (getitreerd)	3	278
TOTAAL	11 (2 DB)	1.459 vrouwen (405 in DB-onderzoek)

DB: Dubbelblind.

De belangrijkste inclusiecriteria in deze studies zijn als volgt:

- In twee van de drie onderzoeken waarin een vergelijking werd gemaakt met intraveneus toegediend oxytocine, was het belangrijkste inclusie criterium een voldragen zwangerschap (168 vrouwen) en in het andere onderzoek was het belangrijkste inclusie criterium een voldragen zwangerschap en vroegtijdige breuk van de vliezen (PROM) (41 vrouwen).
- In alle studies waarin oraal misoprostol werd vergeleken met vaginaal dinoproston, vaginaal misoprostol en getitreerd oraal misoprostol, was het belangrijkste inclusie criterium een voldragen zwangerschap (796 vrouwen).
- In één studie waarin een vergelijking werd gemaakt met een mechanische methode, was het belangrijkste inclusie criterium een voldragen zwangerschap (152 vrouwen) en in de andere studie

was het belangrijkste inclusie criterium inductie van vaginale bevalling vanwege pre-eclampsie of hypertensie en was ongeveer 80% van de vrouwen voldragen (302 vrouwen).

De dubbelblinde onderzoeken van Dodd (2006) en Kashanian (2020) worden als cruciaal beschouwd en worden hieronder in detail beschreven:

Dodd, 2006 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde (vaginale dinoprostongel) studie (N = 365/376). Vrouwen met een voldragen zwangerschap (> 36+6 weken zwangerschap) met eenlingzwangerschappen in hoofdligging zonder complicaties en een Bishop-score <7 kwamen in aanmerking. De primaire eindpunten waren vaginale bevalling die niet binnen 24 uur werd bereikt, hyperstimulatie van de baarmoeder met verandering in de foetale hartslag (FHR) en keizersneden. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen oraal misoprostol en vaginale dinoproston wat betreft vaginale bevalling die niet binnen 24 uur tot stand kwam (oraal misoprostol 168/365 (46,0%) versus dinoprostol 155/376 (41,2%); relatief risico 1,12, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,95 tot 1,32; P = 0,134). Er was een lager (niet statistisch significant) risico in de orale misoprostolgroep op uterine hyperstimulatie met veranderingen in de foetale hartslag, keizersnede en keizersnede wegens foetale nood. Er was een statistisch significant lager risico op uterine hyperstimulatie zonder veranderingen in de foetale hartslag bij vrouwen die werden behandeld met orale misoprostol.

Kashanian, 2020 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde (intraveneus oxytocine) studie (N = 40/40). Zwangere vrouwen met een voldragen zwangerschap (zwangerschapsduur tussen 40–42 weken), eenlingzwangerschap met hoofdligging, een Bishop-score > 5 en een gunstig bekken bij het onderzoek kwamen in aanmerking. Het primaire eindpunt was het aantal bevallingen in de eerste 24 uur na de interventie. Het aantal bevallingen binnen 24 uur was groter in de misoprostolgroep (oraal misoprostol 40/40 (100%) versus intraveneus oxytocine 36/40 (90%), P=0,04). Het aantal bevallingen tussen 6–12 uur, 12–18 uur en 18–24 uur na inductie was significant hoger in de misoprostolgroep. Het risico op tachysystole en meconiumvlekken was hoger in de misoprostolgroep vergeleken met de intraveneuze oxytocine (6/40 (15%) versus 1/40 (2,5%), P = 0,04 en 8/40 (20%) versus 2/40 (5%), P = 0,04, respectievelijk) en de duur vanaf het begin van de interventie tot het optreden van goede weeën was langer in de misoprostolgroep (262,75 ± 113,92 versus 69,75 ± 22,67, P < 0,01).

Dosering 50 microgram om de 4 uur

Er zijn gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van oraal misoprostol voor het opwekken van de bevalling beschikbaar uit een meta-analyse van 28 klinische studies, waarbij 2.944 vrouwen om de vier uur 50 microgram oraal misoprostol kregen toegediend.

Vergelijkingsmiddel	Aantal studies	Blootstelling aan 50 microgram oraal misoprostol om de 4 uur
Placebo / Afwachtend Behandeling	3 (2 DB)	247 (97 in DB)
Intraveneus oxytocine	3	143
Vaginale dinoprostol	4	322
Vaginaal misoprostol	12 (3 DB)	985 (215 in DB)
Mechanische methode	5	1215
Oraal misoprostol (getitreerd)	1 DB	32 in DB-onderzoek
TOTAAL	28 (6 DB)	2.944 vrouwen (344 in DB-studies)

DB: dubbelblind.

De belangrijkste inclusiecriteria in deze studies zijn als volgt:

- Het belangrijkste inclusie criterium in alle drie de placebogecontroleerde onderzoeken was PROM.
- In één studie waarin een vergelijking werd gemaakt met intraveneus toegediende oxytocine, was het belangrijkste inclusie criterium PROM (52 vrouwen). In de tweede studie waren de belangrijkste inclusiecriteria zowel PROM als een voldragen zwangerschap (55 vrouwen), en in de laatste studie was het belangrijkste inclusie criterium een voldragen zwangerschap (36 vrouwen).

- Alle vier de studies waarin een vergelijking werd gemaakt met dinoproston waren open-labelstudies. In één studie was het belangrijkste inclusiecriteria PROM (31 patiënten), terwijl het belangrijkste inclusiecriteria voor de andere drie studies vroeggeboorte (2 studies) of voldragen zwangerschap (1 studie) was (291 vrouwen).
- Drie van de studies waarin een vergelijking werd gemaakt met vaginaal misoprostol waren dubbelblinde studies (215 vrouwen). Het belangrijkste inclusiecriteria was een voldragen zwangerschap. Een open-labelstudie had indicatie voor inductie van de bevalling als belangrijkste inclusiecriteria (zwangerschapsduur: oraal misoprostol $38,6 \pm 2,2$ versus vaginaal misoprostol $39,1 \pm 2,0$, $P=0,21$; 65 vrouwen) en in een andere klinische studie was de zwangerschapsduur $39,2 \pm 1,27$ (110 vrouwen). De overige 7 studies (595 vrouwen) waren open-labelstudies met als belangrijkste inclusiecriteria een voldragen zwangerschap, waarvan één over PROM.
- Alle vier de studies waarin een vergelijking werd gemaakt met de mechanische methode waren open-labelstudies en het belangrijkste inclusiecriteria was een voldragen zwangerschap ("zwangerschap na de uitgerekende datum" voor twee daarvan).
- De enige studie waarin een vergelijking werd gemaakt met oraal toegediend, getitreerd misoprostol was een dubbelblinde studie met een voldragen zwangerschap als belangrijkste inclusiecriteria.

De dubbelblinde studies van Bennett 1998 en Levy 2007 worden als cruciaal beschouwd en worden hieronder in detail beschreven.

Bennett 1998 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde (vaginaal misoprostol) studie ($N=104/102$) waarin oraal gebruik werd vergeleken met vaginaal gebruik van 50 microgram misoprostol, toegediend om de 4 uur. Zwangere vrouwen met een voldragen zwangerschap en intacte vliezen die zich meldden met een indicatie voor inductie, gestratificeerd in een groep met een lage (< 7) of hoge (≥ 7) Bishop-score, kwamen in aanmerking. Het primaire eindpunt was de tijd tussen inductie en vaginale bevalling. De tijd tussen inductie en bevalling was statistisch significant korter bij vaginaal misoprostol dan bij oraal misoprostol (14,1 uur versus 17,9 uur, $p=0,004$).

Voor andere uitkomsten, zoals het risico op hyperstimulatie van de baarmoeder met veranderingen in de foetale hartslag en keizersnede, was er een lager (niet statistisch significant) risico in de orale misoprostolgroep.

Levy 2007 was een dubbelblind onderzoek ($N = 64/66$) waarin de dosering van 50 microgram om de 4 uur werd vergeleken met placebo bij vrouwen met PROM. Het primaire eindpunt was bevalling binnen 24 uur na PROM. De tijd tot de bevalling was statistisch significant korter bij orale misoprostol in vergelijking met placebo (respectievelijk $13,7 \pm 5,8$ versus $20,3 \pm 6,8$ uur, $P < 0,05$) met een lichte (niet statistisch significante) toename in de frequentie van uterine hyperstimulatie. Voor andere veiligheidsuitkomsten, zoals toediening van oxytocine, de noodzaak van een antibioticabehandeling en het risico op een keizersnede, leek er een lager risico te zijn in de orale misoprostolgroep (niet statistisch significant voor keizersnede). Geen enkele pasgeborene had een Apgar-score lager dan 7 na 5 minuten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt misoprostol snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasma'spiegels van misoprostolzuur na ongeveer 22 minuten worden bereikt. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van misoprostolzuur in het plasma bedraagt ongeveer 40 minuten.

Toediening van misoprostol met voedsel verandert de biologische beschikbaarheid van misoprostolzuur niet, maar verlaagt de maximale plasmaconcentratie als gevolg van een langzamere absorptiesnelheid.

Distributie

De serumproteïnebinding van misoprostolzuur is minder dan 90% en concentratie-onafhankelijk bij therapeutische doses.

Biotransformatie en eliminatie

Misoprostol, een ester, wordt snel gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet misoprostolzuur. Alleen misoprostolzuur is aantoonbaar in plasma. Het zuur wordt verder gemetaboliseerd door bèta-vetzuuroxidatie tot inactieve polaire metabolieten, waarna het voornamelijk via de urine wordt uitgescheiden.

Nier- of leverinsufficiëntie

Er zijn onderzoeken die wijzen op een trend naar hogere C_{max}-, AUC- en t_{1/2}-waarden bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gepubliceerde literatuur over niet-klinische studies met misoprostol naar veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel wijst niet op een risico bij klinisch relevante doses.

Studies naar reproductietoxiciteit wezen op een laag potentieel voor effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en embryotoxiciteit bij dieren met relevantie voor de voorgestelde indicatie voor misoprostol. Er werd geen klinisch relevant effect op de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten gemeld.

Studies naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten toonden aan dat misoprostol dosisafhankelijke verliezen vóór en na de innesteling veroorzaakte en een significante afname van het aantal levend geboren jongen bij doses die meer dan 19,3 keer de klinische dosis bij vrouwen bedroegen. Studies naar de embryo-foetale ontwikkeling bevestigden de bevindingen van verhoogde resorpties bij konijnen bij herhaalde doses die meer dan 29 keer de maximale dagelijkse dosis bij vrouwen bedroegen.

Bij muizen werd misoprostol, toegediend tijdens de eerste helft van de draagtijd, in verband gebracht met geboortefwijkingen bij klinisch relevante doses. Een risico op misvormingen en aangeboren afwijkingen in verband met foetale sterfte als gevolg van blootstelling aan misoprostol tijdens de vroege zwangerschap (eerste trimester) werd ook bij mensen vastgesteld, maar dit risico is niet relevant voor de voorgestelde indicatie (zie rubriek 4.6). Aangenomen wordt dat deze misvormingen het gevolg zijn van vasculaire verstoring en een verstoorde bloedtoevoer naar het zich ontwikkelende embryo als gevolg van baarmoedercontracties veroorzaakt door misoprostol dat wordt toegediend voor medicamenteuze zwangerschapsafbreking.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

oPA/Alu/PVC//Alu-blisterverpakking met 8 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Afyx Therapeutics A/S
Slotsmarken 11
2970 Hoersholm,
Denemarken

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

RVG 133153

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST