

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Misodel 200 microgram, hulpmiddel voor vaginaal gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Misodel bevat 200 microgram misoprostol.

Misoprostol wordt *in vivo* afgegeven met een gemiddelde snelheid van ongeveer 7 microgram per uur over een periode van 24 uur. De afgifte van het geneesmiddel gaat door zolang Misodel in de vagina aanwezig is.

Hulpstoffen met bekend effect: 0,13 mg gebutyleerd hydroxyanisol per dosis (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Hulpmiddel voor vaginaal gebruik.

Het polymeer toedieningssysteem bevindt zich in een inert, geweven polyester zakje met een koord. Het polymeer toedieningssysteem is rechthoekig van vorm met afgeronde hoeken, geelbruin van kleur, semi-transparant, niet-biologisch afbreekbaar, en is ongeveer 30 mm lang, 10 mm breed en 0,8 mm dik. Misodel zwelt op bij aanwezigheid van vocht.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Misodel is geïndiceerd voor inleiding van de bevalling bij vrouwen met een onrijpe cervix vanaf een zwangerschapsduur van 36 weken, als inleiding klinisch geïndiceerd is.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Misodel is een formulering met gereguleerde afgifte, die misoprostol afgeeft met een snelheid van ongeveer 7 microgram per uur over een periode van 24 uur.

De maximale aanbevolen dosis is één Misodel hulpmiddel voor vaginaal gebruik (200 microgram). Verwijder Misodel:

- bij aanvang van de bevalling:
  - o Als de contracties ritmisch zijn (3 of meer per 10 minuten), krachtig en van voldoende kwaliteit en leiden tot veranderingen in de cervix en/of op zijn laatst bij een ontsluiting van 4 cm
- als de baarmoedercontracties excessief zijn:
  - o tachysystole: meer dan 5 contracties in 10 minuten, uitgemiddeld over een periode van 30 minuten.
  - o verlengde contracties: wanneer een contractie 2 minuten of langer duurt
  - o hypertonische contracties: contracties zijn te frequent en de tonus in rust in de baarmoeder is hoog
- als er bezorgdheid is over de veiligheid van de moeder en/of de baby
- 24 uur na het inbrengen van Misodel.

Als Misodel onbedoeld uit de vagina komt, mag het niet vervangen worden.

Bij vervolgbehandeling met oxytocine wordt na de verwijdering van het vaginale toedieningssysteem een wachttijd van ten minste 30 minuten aangeraden (zie rubriek 4.5).

Bij het pivotale fase III onderzoek was een onrijpe cervix (gemodificeerde bishopscore  $\leq 4$ ) een inclusie criterium

#### *Pediatrische patiënten*

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

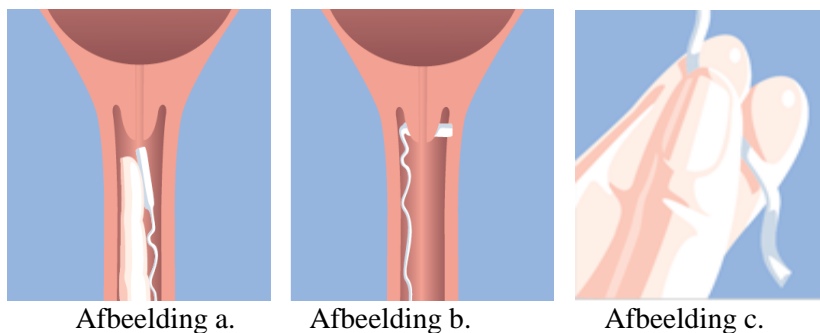
#### Wijze van toediening

Misodel mag alleen worden toegediend door getrainde verloskundige medewerkers in de ziekenhuissetting, waar faciliteiten aanwezig zijn voor continue controle van foetus en baarmoeder. Voorafgaand aan het gebruik van Misodel dient een zorgvuldige beoordeling van de cervix plaats te vinden. Na het inbrengen dienen de activiteit van de baarmoeder en de toestand van de foetus zorgvuldig te worden gecontroleerd door medewerkers die getraind zijn in het interpreteren van cardiocografieën. Misodel mag alleen worden toegepast in ziekenhuizen waar faciliteiten aanwezig zijn voor spoedbevallingen via een keizersnede.

Misodel wordt geleverd in een apart aluminiumfolie sachet en moet in een vrieskast bewaard worden. Misodel hoeft niet ontdooid te worden voor het gebruik.

Aan één kant van het aluminiumfolie sachet staat een scheurlijn gemarkeerd. Scheur de verpakking langs deze scheurlijn open over de bovenkant van het sachet. Gebruik geen schaar of andere scherpe voorwerpen die het verwijderingssysteem kunnen beschadigen.

Plaats Misodel hoog in de achterste fornix vaginalis (afbeelding a). Draai het toedieningssysteem 90°, waardoor het dwars in de achterste fornix komt te liggen, om zeker te zijn dat Misodel op zijn plaats blijft (afbeelding b). Om het inbrengen te vergemakkelijken, kan zo nodig een wateroplosbaar glijmiddel gebruikt worden.



Na inbrengen van het hulpmiddel voor vaginaal gebruik kan het koord worden afgeknipt, waarbij voldoende koord buiten de vagina over moet blijven om het systeem te kunnen verwijderen.

De patiënte moet in bed blijven tot 30 minuten na het inbrengen, maar mag daarna weer opstaan. Let op dat Misodel niet onbedoeld wordt verwijderd bij toiletbezoek en bij vaginaal onderzoek.

#### *Verwijderen*

Misodel wordt verwijderd door voorzichtig aan het koord van het verwijderingssysteem te trekken (afbeelding c).

Haal het vaginale toedieningssysteem **NOOIT** uit het verwijderingssysteem.

Misodel is een formulering met gereguleerde afgifte die opzwelt bij aanwezigheid van vocht, waarna het geneesmiddel wordt afgegeven. Tijdens het inbrengen zwelt Misodel op tot 2-3 maal de oorspronkelijke grootte en wordt flexibel. Let na het verwijderen goed op of het gehele product (toedienings- en verwijderingssysteem) uit de vagina verwijderd is.

### 4.3 Contra-indicaties

Misodel is gecontra-indiceerd:

- Bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Als de weeën begonnen zijn
- Bij een vermoeden van of aanwijzingen voor foetale nood voor de inleiding (bijvoorbeeld afwijkende non-stress- of stresstest, meconiumhoudend vruchtwater of een anamnese of diagnose van zorgwekkende foetale status)
- Als er oxytocine en/of andere weeënopwekkende middelen worden gegeven (zie rubriek 4.4)
- Bij een vermoeden van of aanwijzingen voor een litteken in de baarmoeder als gevolg van een eerdere operatie aan baarmoeder of cervix, bijvoorbeeld een keizersnede
- Bij afwijkingen van de baarmoeder (bijvoorbeeld een tweehoornige uterus)
- Bij placenta praevia of onverklaarde vaginale bloeding na 24 weken in de huidige zwangerschap
- Bij afwijkende ligging van de foetus
- Bij symptomen van chorioamnionitis, tenzij de patiënte is ingesteld op een adequate behandeling.
- Bij een zwangerschapsduur van korter dan 36 weken.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Misodel kan overmatige uteriene tachysystole veroorzaken die mogelijk niet reageert op een behandeling met een tocolyticum en die niet afneemt voor de bevalling. Misodel kan ook overstimulatie van de baarmoeder veroorzaken als het in de vagina blijft na het begin van actieve weeën (zie rubriek 4.9).

Daarom moet het hulpmiddel voor vaginaal gebruik onmiddellijk worden verwijderd (zie rubriek 4.2):

- bij aanvang van de bevalling: als de contracties ritmisch zijn, krachtig en van voldoende kwaliteit en leiden tot veranderingen in de cervix en/of op zijn laatst bij een ontsluiting van 4 cm, aangezien overmatige baarmoedercontracties kunnen voorkomen
- als de baarmoedercontracties verlengd of te krachtig zijn
- als er bezorgdheid is over veiligheid van de moeder en/of de baby
- 24 uur na het inbrengen van Misodel

Het wordt aanbevolen om voorbereid te zijn op het toedienen van een tocolyticum. Mocht dit nodig zijn dan kan het gelijk na verwijdering van Misodel toegediend worden.

Bij vrouwen met pre-eclampsie moet foetale nood uitgesloten worden (zie rubriek 4.3). Zwangeren met ernstige pre-eclampsie, gekenmerkt door hemolytische anemie, verhoogde leverenzymen, te weinig bloedplaatjes (HELLP-syndroom), andere aandoeningen van eindorganen of CZS-bevindingen anders dan lichte hoofdpijn zijn niet onderzocht in het pivotale fase III-onderzoek (Miso-Obs-303; het EXPEDITE-onderzoek).

Misodel is niet onderzocht bij vrouwen van wie de vliezen meer dan 48 uur voor het inbrengen van Misodel gebroken zijn.

Voor vrouwen met positieve groep B streptokokkenstatus die profylactisch antibiotica nodig hebben, dient de toediening van antibiotica zorgvuldig getimed te worden om adequate bescherming voor de neonat te bereiken. In het pivotale fase III-onderzoek (Miso-Obs-303; het EXPEDITE-onderzoek) was het kortst waargenomen tijdsverloop tot de bevalling 2,95 uur.

Verwijder Misodel voordat gestart wordt met toediening van oxytocine. Wacht na het verwijderen van Misodel ten minste 30 minuten met het toedienen van oxytocine (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.5).

Misodel is alleen onderzocht in éénlingzwangerschappen met achterhoofdsligging. Er is geen onderzoek gedaan bij meerlingzwangerschappen. Misodel is niet onderzocht bij vrouwen met meer dan 3 eerdere vaginale bevallingen na een zwangerschap van meer dan 24 weken.

Misodel mag alleen gebruikt worden als het opwekken van de weeën klinisch geïndiceerd is.

Misodel moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een gemodificeerde bishopscore (mBS) >4.

Een tweede dosis Misodel wordt niet aanbevolen, omdat de effecten van een tweede dosis niet bestudeerd zijn.

Bij vrouwen van wie de weeën zijn opgewekt met fysiologische of farmacologische middelen is een verhoogde kans op gedissemineerde intravasale stolling na de bevalling gerapporteerd.

Gebutyleerd hydroxyanisol werd gebruikt als antioxidant in het gecrosslinkt hydrogelpolymeer. Het komt slechts in minimale hoeveelheden voor in het eindproduct Misodel. Gebutyleerd hydroxyanisol kan huidreacties veroorzaken (bijvoorbeeld contactdermatitis) of irritaties aan ogen en slijmvliezen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Met Misodel zijn geen interactiestudies verricht.

Gelijktijdig gebruik van oxytocine of andere weeën-inducerende middelen is gecontra-indiceerd wegens het risico van versterking van het tonisch effect op de baarmoeder (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

In de klinische onderzoeken werden, indien nodig, na verwijdering van Misodel andere prostaglandine bevattende producten toegediend zonder duidelijke nadelige gevolgen. Na verwijdering van Misodel werd een wachttijd van een uur in acht genomen voordat deze middelen werden toegediend.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Misodel is onderzocht bij zwangere vrouwen met een zwangerschapsduur  $\geq$  36 weken.

Misodel mag niet worden gebruikt bij een zwangerschap korter dan 36 weken (zie rubriek 4.3).

##### **Borstvoeding**

Er is geen onderzoek verricht naar de hoeveelheid misoprostolzuur in het colostrum of de moedermelk na gebruik van Misodel.

Misoprostolzuur werd aangetroffen in menselijke melk na orale toediening van misoprostol in tabletvorm.

Na verwijdering van Misodel is de mediane halfwaardetijd van misoprostolzuur in het plasma ongeveer 40 minuten. Na vijf halfwaardetijden, dat wil zeggen ongeveer 3 uur, zijn de misoprostolzuurconcentraties in het moederlijk plasma verwaarloosbaar. Misoprostolzuur kan worden uitgescheiden in het colostrum en de moedermelk, maar de concentratie en de duur zijn naar verwachting bijzonder laag en vormen geen belemmering voor het geven van borstvoeding. In het klinisch ontwikkelingsprogramma van Misodel zijn geen effecten waargenomen op pasgeborenen die borstvoeding kregen.

##### **Vruchtbaarheid**

In onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werden aanwijzingen gevonden voor mogelijke bijwerkingen bij implantatie van misoprostol, maar dit is niet relevant voor het geïndiceerde klinische gebruik van Misodel (zie rubriek 5.3).

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

Niet van toepassing.

#### 4.8 Bijwerkingen

Ervaringen uit klinisch onderzoek

##### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

Het bijwerkingenprofiel in tabel 1 is gebaseerd op vijf klinische onderzoeken met Misodel bij 874 zwangere vrouwen aan het einde van de zwangerschap. De meest voorkomende bijwerkingen zijn abnormale baarmoedercontracties, afwijkingen van de foetale hartfrequentie en abnormale weeënactiviteit die van invloed kan zijn op de foetus.

**Tabel 1 Bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math> tot <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1000</math> tot <math>&lt; 1/100</math>)</b>
Zenuwstelselaandoening en			Hypoxisch-ischemische encefalopathie
Hartaandoeningen	Stoornissen in de foetale hartfrequentie*		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoening en		Neonatale ademhalingsdepressie*  Vorbijgaande tachypnoe van de pasgeborene*	
Gastro-intestinale stoornissen			Misselijkheid Braken
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Abnormale weeënactiviteit die van invloed is op de foetus  Meconiumhoudend vruchtwater  Abnormale baarmoedercontracties	Foetale acidose  Postpartum bloeding  Hypertonie van de baarmoeder	Antepartum bloeding  Premature placentaloslating
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Pruritus genitalis
Onderzoeken		Lage apgarscore	Verhoogde bloeddruk
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Ruptuur van de baarmoeder

\*De term 'stoornissen in de foetale hartfrequentie', omvat verschillende vormen van foetale hartnood.

In het pivotale Misodel-onderzoek (Miso-Obs-303: het EXPEDITE-onderzoek) werden de pasgeborenen de eerste maand na de geboorte gevolgd voor ziekenhuisopnames of bezoeken aan de spoedeisende hulp. Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd na ontslag uit het ziekenhuis.

#### 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen ervaring met het gebruik van meer dan één dosis Misodel. De formulering met gereguleerde afgifte en de mogelijkheid om Misodel te verwijderen en daarmee de afgifte van misoprostol te stoppen, verlagen het risico van overdosering. Als Misodel onbedoeld achterblijft in de vagina na het begin van actieve weeën, kunnen symptomen van prostaglandine-overdosering optreden (overstimulatie van de baarmoeder). Verwijder in dat geval Misodel en behandel de patiënt overeenkomstig het lokale protocol.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

Misoprostol is een synthetisch analoog van prostaglandine E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), een natuurlijk voorkomend oxytocicum. Prostaglandinen van de F- en E-groep kunnen *in vitro* de collagenaseactiviteit in fibroblasten van de uterus en cervix van konijnen verhogen en *in vivo* rijping van de cervix en contracties van de baarmoeder veroorzaken. Deze farmacodynamische effecten worden gezien als het werkingsmechanisme dat het klinisch effect van Misodel veroorzaakt.

PGE-analogen hebben ook een aantal andere effecten, bijvoorbeeld relaxatie van de spieren van bronchi en trachea, toename van de slijmsecretie en afname van de zuur- en pepsinesecretie in de maag, verhoging van de renale doorbloeding, toename van de concentraties van circulerend adrenocorticotroop hormoon en prolactine. Deze farmacodynamische effecten zijn niet van klinisch belang bij kortdurende behandeling.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het pivotale fase III-onderzoek (Miso-Obs-303: het EXPEDITE-onderzoek) was een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter onderzoek, uitgevoerd in de VS met 1358 zwangere vrouwen. Het onderzoek vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van Misodel met die van PROPESS®, een hulpmiddel voor vaginaal gebruik met 10 mg dinoproston. Nullipara en multipara met een onrijpe cervix (gemodificeerde bishopscore ≤ 4) werden willekeurig ingedeeld in groepen die gedurende maximaal 24 uur behandeld werden met Misodel of PROPESS®. Het co-primaire eindpunt voor werkzaamheid in dit onderzoek was het tijdsverloop tot vaginale baring en het co-primaire eindpunt voor veiligheid was de incidentie van keizersneden.

Tabel 2 geeft de belangrijkste resultaten voor de primaire en secundaire eindpunten uit dit onderzoek weer.

**Tabel 2 Miso-Obs-303: Belangrijkste eindpuntresultaten van het EXPEDITE-onderzoek**

	<b>Misodel 200 mcg (N=678)</b>	<b>PROPESS® 10 mg (N=680)</b>	<b>p-waarde</b>
Mediane tijd tot vaginale baring (uren)*	21,5 uur**	32,8 uur**	p < 0,001
Nullipara	29,2 uur (n=441)	43,1 uur (n=451)	p < 0,001
Multipara	13,4 uur (n=237)	20,1 uur (n=229)	p < 0,001
Incidentie van keizersneden	176 (26,0%)	184 (27,1%)	p = 0,646
Nullipara	152 (34,5%)	168 (37,3%)	p = 0,386
Multipara	24 (10,1%)	16 (7,0%)	p = 0,226
Mediane tijd tot alle baringen (vaginaal en per keizersnede) (uren)	18,3 uur†	27,3 uur†	p < 0,001
Totale mediane tijd tot het begin van actieve weeën (uren)*	12,1 uur††	18,6 uur††	p < 0,001
Totaal aantal proefpersonen dat voor de baring oxytocine kreeg [n(%)]	324 (48,1%) (N=674)	497 (74,1%) (N=671)	p < 0,001

\*Proefpersonen die een keizersnede ondergingen, proefpersonen die voor de baring ontslagen werden of proefpersonen die hun toestemming introkken tijdens de eerste ziekenhuisopname werden uitgesloten; bij hen werd het langste tijdsinterval tussen toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en keizersnede of weeën en ontslag na baring gebruikt (schatting volgens Kaplan Meier).

\*\*Samenvatting van de mediane tijd tot vaginale baring (alleen proefpersonen met vaginale baring): Misodel, 200 mcg: 16,6 uur; PROPESS® 10 mg: 25,1 uur

† Samenvatting van de mediane tijd tot alle baringen: Misodel, 200 microgram: 18,2 uur; PROPESS® 10 mg: 27,2 uur

†† Totale mediane tijd tot begin van actieve weeën (uren)\* Misodel, 200 mcg: 12,0 uur; PROPESS® 10 mg: 18,0 uur

### *Pediatrische patiënten*

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de onderzoeker ontslagen van de verplichting om resultaten in te dienen van klinisch onderzoek met Misodel in de toegestane indicatie voor 1 of meerdere subgroepen van de pediatrische populatie voor bevallingsinleiding (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Misoprostol, een ester, wordt snel gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet misoprostolzuur. Alleen misoprostolzuur is detecteerbaar in het plasma. Het zuur wordt verder omgezet tot inactieve dinor- en tetranorzuurmetabolieten die in de urine worden uitgescheiden.

Bij niet-zwangere vrouwen heeft het Misoprostol hulpmiddel voor vaginaal gebruik een gereguleerde gemiddelde afgiftesnelheid *in vivo* van ongeveer 7 microgram per uur over een periode van 24 uur. In een onderzoek bij 24 zwangere vrouwen aan het einde van de zwangerschap werd een mediane C<sub>max</sub> van 45,8 pg/ml met een mediane T<sub>max</sub> van 4 uur waargenomen. De mediane terminale halfwaardetijd (na verwijdering van Misodel) was ongeveer 40 minuten.

De binding van misoprostolzuur aan serumeiwitten is minder dan 90% en bij therapeutische doses onafhankelijk van de concentratie.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het werkzame bestanddeel van Misodel, misoprostol, veroorzaakt geen speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

Bij ratten werden bij doseringen misoprostol van maximaal 10 mg/kg/dag geen teratogene effecten waargenomen. Bij konijnen werd een toename van foetussen met extra ribben gevonden bij een dosering van 1 mg/kg/dag, waarschijnlijk gerelateerd aan toxiciteit voor de moeder op dit doseringsniveau. Bij bijna letale dosisniveaus voor de muizenfoetussen werden verschillende foetale afwijkingen waargenomen. In onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten zijn aanwijzingen gevonden voor mogelijke bijwerkingen bij implantatie van misoprostol; de concentratie waarbij geen bijwerkingen werden waargenomen was 0,4 mg/kg/dag. De bovengenoemde bevindingen bij muizen en ratten zijn niet relevant voor Misodel omdat dit middel gecontra-indiceerd is voor gebruik bij een zwangerschapsduur korter dan 36 weken.

Bij peri- en postnataal toxiciteitsonderzoek bij ratten werd de geen-effectdosering van oraal misoprostol op de reproductieparameters vastgesteld op 1,0 mg/kg/dag. Door vergelijking van de blootstelling in kinetisch onderzoek bij ratten en mensen werd een veiligheidsfactor van 20 vastgesteld bij toediening van Misodel in een dosering van 200 microgram in de vorm van een miniatuurversie van het hulpmiddel voor vaginaal gebruik.

Er waren geen aanwijzingen voor lokale irritatie van de vagina of cervix na toediening van Misodel aan drachtige ratten.

In conventioneel in *vitro*- en *in vivo*-onderzoek en in gepubliceerde toxiciteitsgegevens werden geen risico's voor mensen gevonden op het gebied van systemische toxiciteit van de hydrogelpolymeren, het polyester verwijderingssysteem en de hulpstoffen. De hydrogelpolymeren en het polyester verwijderingssysteem bestaan uit inerte stoffen met goede lokale verdraagbaarheid.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Gecrosslinkt hydrogelpolymeer (bestaande uit macrogol 8000, 1,2,6- hexanetriol en dicyclohexylmethaan-4, 4'-di-isocyaan).

Gebutyleerd hydroxyanisol

Polyester verwijderingssysteem (geweven polyester garen)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de vriezer (-10 tot -25°C). Misodel hoeft niet ontdooid te worden voor het gebruik.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1 X 200 microgram, hulpmiddel voor vaginaal gebruik

5 X 200 microgram, hulpmiddel voor vaginaal gebruik



5 X 200 microgram, hulpmiddel voor vaginaal gebruik (multipak).

Elk hulpmiddel voor vaginaal gebruik is verpakt in een apart sachet van gelamineerd aluminiumfolie met een droogmiddel, dat verpakt is in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Misodel dient direct voor het inbrengen uit de vriezer te worden gehaald en uit het gelamineerde aluminiumfolie sachet genomen te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Na verwijdering dient het gehele product vernietigd te worden.

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

Ferring B.V.  
Polarisavenue 130  
2132 JX HOOFDORP

#### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 112566

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2014

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8: dd 10 november 2017

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de opmaak: 29 januari 2018