

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANGUSTA 25 mikrog tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mikrogrammaa misoprostolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, päällystämätön, soikea tabletti, mitat 7,5 x 4,5 mm. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja toinen puoli on sileä. Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Angusta on tarkoitettu synnytyksen käynnistämiseen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Angustan suositeltu annostus on 25 mikrogrammaa suun kautta joka toinen tunti tai 50 mikrogrammaa suun kautta joka neljäs tunti sairaalan käytännön mukaan. Enimmäisannos on 200 mikrogrammaa 24 tunnin aikana.

Misoprostolilla ja oksitosiinilla voi olla synergistinen/additiivinen vaikutus. Misoprostolihapon pitoisuudet plasmassa ovat mitättömiä 5 puoliintumisajan (3,75 tuntia) jälkeen, ks. kohta 5.2. Viimeisen Angusta-annoksen oton jälkeen on suositeltavaa odottaa 4 tuntia ennen oksitosiinin antoa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Koska kliinisiä tietoja ei ole, Angustan käyttö on suositeltavaa vasta 37. raskausviikosta eteenpäin, kun kohdunkaula ei ole vielä kypsä (Bishopin pisteet < 7).

#### *Erityisryhmät*

Annoksen pienentämistä ja/tai annosvälin pidentämistä on harkittava raskaana oleville naisille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Angusta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten raskaana olevien naisten hoidossa ei ole varmistettu kliinisissä tutkimuksissa. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

- Angustan saa antaa vain synnytyksiin erikoistunut henkilökunta sairaalaolosuhteissa, joissa on käytettävissä valvontalaitteisto sikiön ja kohdun jatkuvaan seurantaan.
- Kohdunkaulan tila on arvioitava huolellisesti ennen Angustan antoa.

- Angusta otetaan suun kautta veden kera.

### 4.3 Vasta-aiheet

Angusta on vasta-aiheinen

- jos potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jos synnytys on alkanut
- jos on epäily tai näyttöä sikiön ahdinkotilasta ennen synnytyksen käynnistämistä (esim. sikiön sykekäyrän muutokset, mekoniumin (lapsenpihkan) värjäämä lapsivesi tai nykyinen tai aiempi diagnoosi sikiön ongelmista)
- annettaessa kohtua supistavia lääkeaineita ja/tai muita synnytyksen käynnistäviä lääkkeitä (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2)
- jos on epäily tai näyttöä kohdun arvesta, joka johtuu aiemmasta kohdun tai kohdunkaulan leikkauksesta, esimerkiksi keisarileikkauksesta
- jos kohdussa on rakennepoikkeavuus (esimerkiksi kaksisarvinen kohtu), jonka vuoksi alatiesynnytys ei ole mahdollinen
- jos potilaalla on eteisistukka tai selittämätöntä verenvuotoa emättimestä nykyisen raskauden 24. raskausviikon jälkeen
- jos kyseessä on virhetarjonta, jonka vuoksi alatiesynnytys ei ole mahdollinen
- jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Angustan saa antaa vain synnytyksiin erikoistunut henkilökunta sairaalolosuhteissa, joissa on käytettävissä valvontalaitteisto sikiön ja kohdun jatkuvaan seurantaan. Kohdunkaulan tila on arvioitava huolellisesti ennen valmisteen käyttöä.

Angusta voi aiheuttaa voimakasta kohdun stimulaatiota.

Jos kohdun supistukset pitkittyvät tai ovat liian voimakkaita tai kliininen huoli äidin tai lapsen turvallisuudesta on aiheellinen, Angusta-tabletteja ei saa antaa enempää. Jos kohdun liian voimakkaat supistukset jatkuvat, on aloitettava paikallisten suositusten mukainen hoito.

Naisilla, joilla on pre-eklampsia, näyttö tai epäily sikiön huonosta voinnista tulee poissulkea (ks. kohta 4.3). Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja misoprostolin käytöstä raskaana oleville naisille, joilla on vaikea pre-eklampsia, jolle on tyypillistä hemolyyttinen anemia, maksaentsyymien kohoaminen ja verihäiriöiden niukkuus eli HELLP-oireyhtymä, muita pääte-elinten ongelmia tai keskushermostolöydöksiä lievää päänsärkyä lukuun ottamatta.

Korioamniitti voi edellyttää nopeaa synnytystä. Lääkäri päättää mahdollisesta antibiootihoidosta, synnytyksen käynnistämisestä ja keisarileikkauksesta.

On vain vähän/ei ollenkaan kliinistä tietoa misoprostolin käytöstä raskaana oleville naisille, joiden sikiökalvot ovat puhjenneet yli 48 tuntia ennen misoprostolin antoa.

Misoprostolilla ja oksitosiinilla voi olla synergistinen/additiivinen vaikutus. Oksitosiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Ks. kohta 4.3. Angusta eliminoituu 4 tunnissa. Ks. kohta 5.2. Viimeisen Angusta-annoksen oton jälkeen on suositeltavaa odottaa 4 tuntia ennen oksitosiinin antoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

On vain vähän/ei ollenkaan kliinistä tietoa misoprostolin käytöstä moniraskauksissa. On vain vähän/ei ollenkaan kliinistä tietoa misoprostolin käytöstä monisyntyäjillä.

On vain vähän/ei ollenkaan kliinistä tietoa misoprostolin käytöstä ennen 37. raskausviikkoa (ks. kohta 4.6).

Angustaa saa käyttää vain, kun synnytyksen käynnistäminen on kliinisesti aiheellista.

On vain vähän/ei ollenkaan kliinistä tietoa misoprostolin käytöstä raskaana oleville naisille, joiden Bishopin pisteet (mBS) ovat > 6.

Synnytyksen jälkeisen disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation suurentunut riski on kuvattu potilailla, joiden synnytys on käynnistetty jollakin fysiologisella tai farmakologisella menetelmällä.

Annoksen pienentämistä ja/tai annosvälin pidentämistä on harkittava raskaana oleville naisille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,874 mg natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Angustalla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Kohtua supistavien tai muiden synnytyksen käynnistämiseen tarkoitettujen lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista, koska se saattaa aiheuttaa liiallista kohdunsisäisen paineen nousua (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Angustaa on tutkittu raskaana olevilla naisilla  $\geq 37$ . raskausviikon jälkeen.

Angustaa ei saa käyttää ennen 37. raskausviikkoa, ellei se ole lääketieteellisesti aiheellista (ks. kohta 4.4).

Angusta-valmistetta käytetään lyhytaikaisesti pieninä misoprostoliannoksina synnytyksen käynnistämiseen aivan raskauden lopussa. Kun valmistetta käytetään raskauden tässä vaiheessa, siitä ei aiheudu sikiölle epämuodostumien riskiä. Angusta-valmistetta ei saa käyttää missään muussa raskauden vaiheessa, sillä sikiön epämuodostumien (mukaan lukien Möbiuksen oireyhtymä, amnionkurouma ja keskushermoston poikkeavuudet) riskin on raportoitu lisääntyneen kolminkertaiseksi niissä raskauksissa, joissa sikiö altistuu misoprostolille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

##### Imetys

Tutkimuksia misoprostolihapon pitoisuuksista kolostrumissa tai rintamaidossa Angusta-valmisteen annon jälkeen ei ole tehty.

Misoprostolia on havaittu ihmisen rintamaidossa otettaessa misoprostolia tabletteina suun kautta.

Farmakokineettisissä tutkimuksissa on havaittu, että suun kautta otettu misoprostoli (600 mikrogramman ja 200 mikrogramman annoksina) erittyy rintamaitoon, ja lääkeaineen pitoisuus sekä suurenee että pienenee hyvin nopeasti. Misoprostolihapon maksimipitoisuus rinnoista lypsetyissä rintamaidossa saavutettiin 1 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Maksimipitoisuus oli 7,6 pg/ml (variaatiokerroin [CV%] 37 %) misoprostolin 200 mikrogramman kerta-annoksen jälkeen ja 20,9 pg/ml (CV 62 %) 600 mikrogramman kerta-annoksen jälkeen. Misoprostolihappoa on äidin plasmassa enää mitättömän pieniä määriä 5 puoliintumisajan jälkeen (3,75 tuntia), ja rintamaitoon jäävät pitoisuudet ovat vielä pienempiä. Imetyksen voi aloittaa 4 tuntia viimeisen Angusta-annoksen annon jälkeen.

## Hedelmällisyys

Rotilla tehdyt hedelmällisyyttä ja alkion kehitystä koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että misoprostoli saattaa vaikuttaa alkion implantaatioon ja resorptioon. Tätä ei kuitenkaan pidetä oleellisena Angustan käyttöaiheen mukaisessa käytössä raskauden loppuvaiheessa.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia ilmoitettiin 41 tutkimuksessa, joissa yhteensä 3 152 naista sai misoprostolia suun kautta 20–25 mikrogramman annoksina joka 2. tunti tai 50 mikrogrammaa joka 4. tunti. Lisäksi on lueteltu haittavaikutukset, joita ilmoitettiin erityisluvallisessa käyttökokeilussa, jossa 29 000 naiselle annettiin Angustaa synnytyksen käynnistämiseen.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ , < $1/100$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) <sup>1)</sup>
Hermosto				Huimaus Vastasyntyneen kouristelu*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Vastasyntyneen asfyksia* Vastasyntyneen syanoosi*
Ruoansulatuselimistö	50 mikrog joka 4. tunti: Pahoinvointi <sup>2)</sup> Oksentelu <sup>3)</sup>	Ripuli 25 mikrog joka 2. tunti: Pahoinvointi <sup>2)</sup> Oksentelu <sup>3)</sup>		
Iho ja ihonalainen kudus				Kutiseva ihottuma
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	Mekoniumin värjäämä lapsivesi 25 mikrog joka 2. tunti: Synnytyksen jälkeinen verenvuoto <sup>5)</sup>	Kohdun hyperstimulaatio <sup>4)</sup> 50 mikrog joka 4. tunti: Synnytyksen jälkeinen verenvuoto <sup>5)</sup>		Sikiön asidoosi* Istukan ennenaikainen irtoaminen Kohdun repeämä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Vilunväristykset Kuume		
Tutkimukset		50 mikrog joka 4. tunti: Pieni Apgar-pistemäärä * <sup>6)</sup> Sikiön syketiheyden poikkeamat* <sup>7)</sup>	25 mikrog joka 2. tunti: Pieni Apgar-pistemäärä * <sup>6)</sup> Sikiön syketiheyden poikkeamat* <sup>7)</sup>	

\* Vastasyntyneen haittavaikutus

- 1) Haittavaikutukset, joita raportoitiin erityisluvallisesta käyttökokeilusta, jossa oli mukana synnytyssairaaloita Tanskassa, Norjassa ja Suomessa ja jossa noin 29 000 naiselle annettiin Angustaa synnytyksen käynnistämiseksi.
  - 2) Pahoinvointi oli yleistä, kun annostus oli 25 mikrogrammaa joka 2. tunti, ja hyvin yleistä, kun annostus oli 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.
  - 3) Oksentelu oli yleistä, kun annostus oli 25 mikrogrammaa joka 2. tunti, ja hyvin yleistä, kun annostus oli 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.
  - 4) Kohdun hyperstimulaation yhteydessä saatiin ilmoittaa myös sikiön syketiheyden muutoksia.
  - 5) Synnytyksen jälkeinen verenvuoto oli hyvin yleistä, kun annostus oli 25 mikrogrammaa joka 2. tunti, ja yleistä, kun annostus oli 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.
  - 6) Alhainen Apgarin pistemäärä oli melko harvinainen, kun annostus oli 25 mikrogrammaa joka 2. tunti, ja yleinen, kun annostus oli 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.
  - 7) Kohdun hyperstimulaation yhteydessä ilmoitettiin sikiön syketiheyden poikkeamia.
- Kohdun hyperstimulaatio, johon liittyi sikiön syketiheyden muutoksia, oli melko harvinainen, kun annostus oli 25 mikrogrammaa joka 2. tunti, ja yleinen, kun annostus oli 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: <http://www.fimea.fi/>  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Ei ole olemassa tietoja Angustan yliannostuksesta.  
Jos ilmenee yliannoksen oireita (esim. kohdun liiallista stimulaatiota, joka aiheuttaa pitkittyneitä tai voimakkaita supistuksia), Angusta-valmisteen anto on lopetettava ja aloitettava hoito paikallisten ohjeiden mukaisesti. Kohdun liiallisen stimulaation mahdollisia seurauksia ovat sikiön syketiheyden häiriöt ja asfyksia, jolloin on harkittava keisarileikkausta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut gynekologiset valmisteet, kohtua supistavat lääkkeaineet, prostaglandiinit, ATC-koodi: G02AD06

#### Vaikutusmekanismi

Misoprostoli on prostaglandiini-E1:n (PGE1) synteettinen analogi, luonnossa ilmenevä kohtua supistava yhdiste. F- ja E-luokan prostaglandiinien on osoitettu lisäävän kollagenaasiaktiiviteettia kanin kohdunkaulan fibroblasteissa *in vitro* ja aiheuttavan kohdunkaulan kypsymistä ja kohdun supistelua *in vivo*. Näitä farmakodynaamisia vaikutuksia pidetään Angusta-valmisteen klinisen tehon kannalta olennaisena vaikutusmekanismina.

PGE-analogeilla on myös useita muita vaikutuksia, esim. keuhkoputken ja henkitorven lihasten relaksaatio, limanerityksen lisääntyminen ja vatsahapon ja pepsiinin erityksen väheneminen mahassa,

munuaisten verenvirtauksen lisääntyminen sekä adrenokortikotrooppisen hormonin ja prolaktiinin kiertävien pitoisuuksien suureneminen. Näillä farmakodynaamisilla vaikutuksilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä lyhytaikaisessa hoidossa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

#### **Annostus 25 mikrogrammaa joka 2. tunti**

Turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot perustuvat meta-analyysiin neljästä kliinisestä tutkimuksesta, joissa 637 naiselle annettiin misoprostolia 20–25 mikrogrammaa suun kautta joka 2. tunti.

<b>Vertailuvalmiste</b>	<b>Tutkimusten lukumäärä</b>	<b>Suun kautta otettu misoprostoliannos 20 tai 25 mikrogrammaa joka 2. tunti</b>
Oksitosiini	2	169 naista
Dinoprostoni <sup>1)</sup>	2 (toinen kaksoissokkoutettu)	468 naista (365 kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa)

1) Emättimeen annosteltu dinoprostoni

Kolmessa tutkimuksessa (596 naista) keskeinen sisäänottokriteeri oli täysiaikainen raskaus. Yhden tutkimuksen (41 naista) keskeinen sisäänottokriteeri oli täysiaikainen raskaus ja sikiökalvojen enneaikainen puhkeaminen. Kaksoissokkoutettua tutkimusta (Dodd 2006) pidetään keskeisenä, ja sitä kuvataan tarkemmin seuraavassa.

*Dodd 2006* oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu kaksoislumetekniikalla (double-dummy) toteutettu aktiivikontrolloitu (dinoprostonia sisältävä emätingeeli) tutkimus (N=365/376). Tutkimukseen otettiin naisia, joilla oli täysiaikainen (> 36 viikkoa + 6 päivää) yksösraskaus päätarjonnassa ilman komplikaatioita ja Bishopin pisteet < 7. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat alatiesynnytyksen jääminen saavuttamatta 24 tunnin kuluessa, kohdun hyperstimulaatio, johon liittyi sikiön syketiheyden muutoksia, ja keisarileikkaus.

Suun kautta otetun misoprostolin ja emättimeen annostellun dinoprostonin välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa päätetapahtumassa alatiesynnytyksen jääminen saavuttamatta 24 tunnin kuluessa (suun kautta otettu misoprostoli 168/365 (46,0 %) vs. dinoprostoni 155/376 (41,2 %); riskisuhde 1,12, 95 %:n luottamusväli 0,95, 1,32; P = 0,134).

Suun kautta otettavaa misoprostolia saaneilla potilailla oli pienempi (ei tilastollisesti merkitsevästi) kohdun hyperstimulaation ja siihen liittyvien sikiön syketiheyden muutosten sekä keisarileikkauksen ja pienen Apgar-pistemäärän riski. Kohdun hyperstimulaation, johon ei liittynyt sikiön syketiheyden muutoksia, riski oli suun kautta otettavaa misoprostolia saaneilla naisilla tilastollisesti merkitsevästi pienempi. Toissijaisissa päätemuuttujissa, kuten napaveren pH:ssa ja verenhukassa, ei ollut eroa.

#### **Annostus 50 mikrogrammaa joka 4. tunti**

Turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot perustuvat meta-analyysiin 23 kliinisestä tutkimuksesta, joissa 2515 naiselle annettiin misoprostolia suun kautta 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.

<b>Vertailuvalmiste</b>	<b>Tutkimusten lukumäärä</b>	<b>Suun kautta otettu misoprostoliannos 50 mikrogrammaa joka 4. tunti</b>
Lume	3 (kaksi kaksoissokkoutettua)	247 naista (97 kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa)
Oksitosiini	2	91 naista
Dinoprostoni <sup>1)</sup>	3	155 naista
Misoprostoli emättimeen	10 (kolme kaksoissokkoutettua)	867 naista (215 kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa)
Muut vertailuvalmisteet <sup>2)</sup>	5 (yksi kaksoissokkoutettu)	1155 naista (32 kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa)

- 1) Emättimeen tai kohdunkaulaan annosteltu dinoprostoni
- 2) Titrattu suun kautta annettu misoprostoli, suuri annos misoprostolia suun kautta, oksitosiinin ja PGE-geelin yhdistelmät sekä Foleyn katetri

Kaikissa kolmessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa keskeinen sisäänottokriteeri oli sikiökalvojen enneaikainen puhkeaminen.

Yhdessä tutkimuksessa, jossa vertailuaineena oli oksitosiini, keskeinen sisäänottokriteeri oli sikiökalvojen enneaikainen puhkeaminen (55 naista), ja toisessa tutkimuksessa keskeinen sisäänottokriteeri oli täysiaikainen raskaus (36 naista).

Kaikki kolme tutkimusta, joissa vertailuaineena oli dinoprostoni (emättimeen tai kohdunkaulaan annosteltuna), olivat avoimia tutkimuksia. Yhdessä tutkimuksessa keskeinen sisäänottokriteeri oli sikiökalvojen enneaikainen puhkeaminen (31 potilasta), kun se kahdessa muussa oli täysiaikainen raskaus (124 naista).

Tutkimuksista, joissa vertailuaineena oli emättimeen annettava misoprostoli, kolme oli kaksoissokkoutettuja tutkimuksia (215 naista sai misoprostolia). Yhdessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa keskeinen sisäänottokriteeri oli sikiökalvojen enneaikainen puhkeaminen (51 naista). Kahdessa muussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa keskeinen sisäänottokriteeri oli täysiaikainen raskaus (164 naista). Loput seitsemän tutkimusta olivat avoimia tutkimuksia, joiden keskeinen sisäänottokriteeri oli täysiaikainen raskaus (652 naista).

Lisäksi 5 tutkimuksessa (1155 naista) verrattiin eri vertailuvalmisteita, kuten titrattua misoprostolia, suurempaa misoprostoliannosta, oksitosiinin ja PGE-geelin yhdistelmiä sekä Foleyn katetria. Nämä tutkimukset ovat vain turvallisuutta koskevia lisätutkimuksia.

Bennettin (1998) ja Levyn (2007) kaksoissokkoutettuja tutkimuksia pidetään pivotaalisina, ja niitä kuvataan tarkemmin seuraavassa.

*Bennett 1998* oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu aktiivikontrolloitu (emättimeen annettava misoprostoli) tutkimus (N = 104/102), jossa verrattiin misoprostolin suun kautta otettavaa misoprostolia emättimeen annosteltavaan misoprostoliannokseen 50 mikrogrammaa joka 4. tunti naisilla, joiden raskaus oli täysiaikainen, mutta joiden sikiökalvot eivät olleet puhjenneet. Tutkittavat stratifioitiin pienen (< 7) ja suuren (≥ 7) Bishopin pistemäärän mukaan. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika käynnistämisestä alatiesynnytykseen. Muita päätetapahtumia olivat sikiön poikkeavaa syketiheyttä aiheuttavien kohdun liiallisten supistusten yleisyys, vastasyntyneen sairastuvuus (napaveren happo-emäs-analyysin ja ACOG:n syntymäasfyksiaa koskevien kriteerien perusteella), keisarileikkaus, äidin ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset sekä potilastyytyväisyys.

Emättimeen annosteltavaa misoprostolia käytettäessä aika käynnistämisestä synnytykseen oli tilastollisesti merkittävästi lyhyempi suun kautta otettavaan misoprostoliin verrattuna (14,1 tuntia vs. 17,9 tuntia, p = 0.004).

Muissa päätemuuttujissa, kuten syketiheyttä aiheuttavan kohdun liiallisissa supistuksissa ja keisarileikkauksessa, misoprostolia suun kautta saaneilla oli pienempi (ei tilastollisesti merkitsevä) riski. Kohdun hyperstimulaation, johon ei liittynyt sikiön syketiheyden muutoksia, riski oli suun kautta otettavaa misoprostolia saaneilla naisilla tilastollisesti merkittävästi pienempi.

*Levy 2007* oli kaksoissokkoutettu tutkimus (N = 64/66), jossa verrattiin annostusta 50 mikrogrammaa joka 4. tunti luumeseen naisilla, joiden sikiökalvot olivat puhjenneet enneaikaisesti. Ensisijainen päätetapahtuma oli synnytys 24 tunnin kuluessa sikiökalvojen enneaikaisesta puhkeamisesta.

Suun kautta misoprostolia saaneilla aika synnytykseen oli tilastollisesti merkittävästi lyhyempi kuin lumeryhmässä, ja kohdun hyperstimulaation yleisyys kasvoi vai hieman (ei tilastollisesti merkitsevästi). Muiden turvallisuustulosten, kuten keisarileikkauksen, osalta riski vaikutti olevan pienempi (ei tilastollisesti merkittävästi) suun kautta misoprostolia saaneilla. Kaikkien vastasyntyneiden 5 minuutin Apgar-pisteet olivat vähintään 7.



Kliininen tutkimus (AZ-201) tukee Angustan turvallisuutta ja tehoa synnytyksen käynnistämässä.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Angusta-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa synnytyksen käynnistämässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Misoprostoli metaboloituu esterinä nopeasti aktiiviseksi metaboliitiksi misoprostolihapoksi. Ainoastaan misoprostolihappo on todettavissa plasmassa. Happo metaboloituu edelleen vaikuttamattomiksi dinori- ja tetranorihappometaboliiteiksi ennen erittymistä virtsaan.

Misoprostoli imeytyy nopeasti suun kautta otetusta Angusta-annoksesta, ja aktiivisen metaboliitin (misoprostolihapon) huippupitoisuus saavutetaan noin 30 minuutissa. Misoprostolihapon keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 45 minuuttia.

Annoksen suhteen normalisoidussa AUC:ssa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa 25 ja 50 mikrogramman misoprostoliannoksen (Angusta) jälkeen. Keskiarvo  $\pm$  keskihajonta oli 25 mikrogramman annoksella  $107,8 \pm 53,16$  h·pg/ml ja 50 mikrogramman annoksella  $128,1 \pm 45,60$  h·pg/ml.

Misoprostolihapon seerumin proteiiniin sitoutuminen on alle 90-prosenttista ja pitoisuudesta riippumatonta hoitoannoksia käytettäessä.

Misoprostolin ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta misoprostolihapon biologiseen hyötyosuuteen, mutta huippupitoisuudet plasmassa ovat pienempi imeytymisen hidastumisen vuoksi.

Tutkimuksissa havaitun trendin mukaan  $C_{max}$ , AUC ja  $t_{1/2}$  ovat suurempia munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Misoprostolilla tehdyistä farmakologista turvallisuutta, akuuttia ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mutageenisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevista tutkimuksista julkaistut kirjallisuustiedot eivät osoita erityistä vaaraa ihmiselle.

Ihmisellä altistumiseen misoprostolille raskauden varhaisessa vaiheessa (epäonnistunut varhainen raskaudenkeskeytys) on liittynyt moninkertaisia synnynnäisiä vikoja. Misoprostolin suoria teratogeenisiä vaikutuksia ei ole varmistettu teratogeenisissä tutkimuksissa, joten näiden epämuodostumien arvellaan johtuvan verisuonten rikkoutumisesta ja kehittyvän sikiön verensaannin häiriöistä, jotka ovat seurausta lääkkeellisen raskaudenkeskeytykseen käytetyn misoprostolin aiheuttamasta kohdun supistumisesta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hypromelloosi  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Maissitärkkelys  
Krospovidoni  
Kroskarmelloosinatrium

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Angusta on saatavana kaksikerroksisesta alumiinikalvosta valmistetussa läpipainopakkauksessa, jossa on 8 tablettia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083HP Amsterdam  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34057

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.03.2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.08.2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.11.2021

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ANGUSTA 25 mikrogram tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mikrogram misoprostol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita, odragerade ovala tabletter med dimensionerna 7,5 x 4,5 mm med skåra på ena sidan och slät på den andra. Skåran är inte avsedd för delning av tablett.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Angusta är indicerat för igångsättande av förlossningsarbete.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad doseringsregim för Angusta är 25 mikrogram oralt varannan timme eller 50 mikrogram oralt var fjärde timme i enlighet med sjukhusets rutiner. Maximal dos är 200 mikrogram över en 24-timmarsperiod.

Det kan finnas en synergistisk eller additiv effekt mellan misoprostol och oxytocin. Misoprostols plasmakoncentrationer är försumbara efter 5 halveringstider (3,75 timmar), se avsnitt 5.2. Man bör vänta 4 timmar efter senaste Angusta-dos innan oxytocin ges (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

På grund av brist på kliniska data rekommenderas användning av Angusta från den 37:e graviditetsveckan när livmoderhalsen är ogynnsam (Bishop score <7).

#### *Särskilda patientgrupper*

En lägre dos och/eller längre doseringsintervall bör övervägas hos gravida kvinnor med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Angusta hos gravida kvinnor yngre än 18 år har inte fastställts i kliniska studier. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

- Angusta ska endast ges av utbildad förlossningspersonal på sjukhus där utrustning för kontinuerlig övervakning av foster och uterus finns tillgänglig.
- Cervix ska undersökas noggrant innan läkemedlet administreras.
- Angusta ska tas peroralt med ett glas vatten.

### 4.3 Kontraindikationer

Angusta är kontraindicerat:

- Vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- När värkarbetet har startat.
- När det finns misstanke om eller konstaterad fosterpåverkan före induktion (t ex underkänt icke-stress- eller stresstest, mekonium i fostervattnet eller då fosterstatus inte är säkrad)
- När oxytocin-läkemedel och/eller andra läkemedel för igångsättande av värkarbete har administrerats (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.2)
- När det finns misstanke om eller konstaterat ärr från tidigare uterus- eller cervixoperation, t ex kejsarsnitt
- Vid uterusmissbildning (t ex uterus bicornis) som förhindrar vaginal förlossning
- Vid placenta praevia eller oförklarlig vaginalblödning efter 24 veckor av pågående graviditet
- Vid lägesanomalier som förhindrar vaginal förlossning
- Hos patienter med njursvikt (GFR <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Angusta ska endast ges av utbildad förlossningspersonal i en sjukhusmiljö där utrustning för kontinuerlig övervakning av foster och uterus finns tillgänglig, cervix ska undersökas noggrant innan användning.

Angusta kan orsaka kraftig uterusstimulering.

Om uteruskontraktionerna är utdragna eller kraftiga, eller om det föreligger något tecken på komplikationer hos modern eller barnet, ska Angusta inte fortsätta ges. Om kraftiga uteruskontraktioner fortsätter ska behandling enligt lokala rutiner påbörjas.

Hos kvinnor med pre-eklampsi bör misstanke om eller konstaterad fosterpåverkan uteslutas (se avsnitt 4.3). Det finns inga eller begränsade kliniska data med misoprostol hos gravida kvinnor med svår pre-eklampsi som yttrar sig som hemolytisk anemi, förhöjda leverenzymmer, lågt antal blodplättar (HELLP-syndrom), övriga besvär i ändkroppar eller CNS-påverkan förutom lätt huvudvärk.

Vid fosterhinneinflammation kan snabb förlossning bli nödvändig. Beslut avseende antibiotikabehandling, induktion av förlossning eller kejsarsnitt tas av läkaren.

Det finns inga eller begränsade kliniska data med misoprostol hos kvinnor som haft brustna fosterhinnor i mer än 48 timmar före administrering av misoprostol.

Det kan finnas en synergistisk eller additiv effekt mellan misoprostol och oxytocin. Samtidig administrering av oxytocin är kontraindicerat. Se avsnitt 4.3. Angusta elimineras inom 4 timmar. Se avsnitt 5.2. Man bör vänta tills 4 timmar efter senaste Angusta-dos innan oxytocin ges (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Det finns inga eller begränsade kliniska data med misoprostol från flerbördsgraviditeter. Det finns inga eller begränsade kliniska data från användning av misoprostol hos kvinnor som tidigare fött fler än fyra barn.

Det finns inga eller begränsade data från användning av misoprostol före graviditetsvecka 37 (se avsnitt 4.6).

Angusta ska endast användas när förlossningsinduktion är kliniskt indicerat.

Det finns inga eller begränsade data från användning av misoprostol hos gravida kvinnor med Bishop-poäng (mBS) >6.

Patienter vilkas förlossning har indicerats av fysiologisk eller farmakologisk metod har en ökad risk att utveckla disseminerad intravaskulär koagulation efter förlossningen.

En lägre dos och/eller längre doseringsintervall bör övervägas hos gravida kvinnor med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Detta läkemedel innehåller 0,874 mg natrium per tablett, d.v.s. är näst intill 'natriumfritt'.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med Angusta.

Samtidig användning med oxytocin-läkemedel eller andra läkemedel för igångsättande av förlossning är kontraindikerat på grund av risken för ökade uterotona effekter (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 och 5.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Angusta har studerats hos kvinnor från graviditetsvecka 37.

Angusta ska inte ges före graviditetsvecka 37 om det inte är medicinskt indicerat (se avsnitt 4.4).

Angusta används för igångsättande av förlossningsarbete i en låg dos av misoprostol under en kort period vid graviditetens slutskede. När läkemedlet används i slutskedet av graviditeten är det ingen risk för fosterskador. Angusta ska inte användas under någon annan del av graviditeten: vid graviditeter som har exponerats för misoprostol under den första trimestern har en trefaldig ökad risk för fosterskador (inklusive Möbius syndrom, amnionbandsyndrom och missbildningar i centrala nervsystemet) rapporterats.

##### Amning

Inga studier har genomförts för att undersöka mängderna misoprostolsyra i kolostrum eller bröstmjolk efter användning av Angusta.

Misoprostol har uppmätts i bröstmjolk efter oral administrering av misoprostol i tablettform.

Farmakokinetiska studier visar att oralt misoprostol (vid dosnivåer på 600 µg och 200 µg) utsöndras i bröstmjolk och läkemedelsnivåerna stiger och faller mycket snabbt. Maximal bröstmjolkskoncentration av misoprostol uppmättes inom 1 timme efter dosering och var 7,5 pg/ml (% CV 37%) och 20,9 pg/ml (% CV 62%) efter enkeldoser om 200 µg respektive 600 µg. Försumbara mängder misoprostolsyra finns kvar i moderns plasma efter 5 halveringstider (3,75 timmar), och ännu lägre koncentrationer finns kvar i bröstmjolk. Amning kan påbörjas 4 timmar efter senaste dos av Angusta.

##### Fertilitet

Studier på fertilitet och embryoutveckling hos råttor visade en möjlig negativ effekt av misoprostol på implanteration och resorption. Detta är emellertid inte relevant för den kliniska användningen av Angusta i sen graviditet.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

## 4.8 Biverkningar

De biverkningar som presenteras i tabellen nedan har rapporterats i 41 kliniska prövningar där totalt 3152 kvinnor exponerades för oralt misoprostol i doser om 20-25 µg varannan timme eller 50 µg var fjärde timme. Dessutom finns även biverkningar med som har rapporterats i ett s.k. ”compassionate use program” (program för användning av icke godkänt läkemedel av humanitära skäl), där cirka 29 000 kvinnor exponerades för Angusta vid användning för igångsättning av förlossningsarbete.

Organklass	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Psykiska störningar				Yrsel Neonatal kramp*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Neonatal asfyxi* Neonatal cyanos
Magtarmkanalen	<i>Med 50 µg var fjärde timme:</i> Illamående <sup>2)</sup> Kräkningar <sup>3)</sup>	Diarré <i>Med 25 µg varannan timme:</i> Illamående <sup>2)</sup> Kräkningar <sup>3)</sup>		
Hud och subkutan vävnad				Kliande utslag
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Mekonium-stänk <i>Med 25 µg varannan timme:</i> Kraftig blödning postpartum <sup>5)</sup>	Hyperstimulering av uterus <sup>4)</sup> <i>Med 50 µg var fjärde timme:</i> Kraftig blödning postpartum <sup>5)</sup>		Acidos hos fostret* Prematur placenta-avlossning Uterusruptur
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Frossa Feber		
Undersökningar		<i>Med 50 µg var fjärde timme:</i> Låga Apgar-poäng* <sup>6)</sup> Onormal hjärtfrekvens hos fostret* <sup>7)</sup>	<i>Med 25 µg varannan timme:</i> Låga Apgar-poäng* <sup>6)</sup> Onormal hjärtfrekvens hos fostret* <sup>7)</sup>	

\* Neonatal biverkan.

- 1) Biverkningar som rapporterats från ”compassionate use program” och inkluderar förlossningsavdelningar i Danmark, Norge och Finland, där cirka 29 000 kvinnor exponerats för Angusta vid igångsättning av förlossningsarbete.
- 2) Illamående var vanligt vid 25 µg varannan timme och mycket vanligt vid 50 µg var fjärde timme.
- 3) Kräkning var vanligt vid 25 µg varannan timme och mycket vanligt vid 50 µg var fjärde timme.
- 4) Hyperstimulerad uterus rapporterades både med och utan hjärtfrekvensförändringar hos fostret.
- 5) Kraftig blödning postpartum var mycket vanligt vid 25 µg varannan timme och vanligt vid 50 µg var fjärde timme.
- 6) Låga Apgar-poäng var ovanligt vid 25 µg varannan timme och vanligt vid 50 µg var fjärde timme.
- 7) Onormala hjärtfrekvensförändringar hos fostret rapporterades i samband med hyperstimulering av uterus. Hyperstimulering av uterus med hjärtfrekvensförändringar hos fostret var mindre vanliga vid 25 µg varannan timme och vanliga vid 50 µg var fjärde timme.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Webbplats: www.fimea.fi  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen information om överdos med Angusta.

Vid överdos-symptom (t ex kraftig uterusstimulering som orsakar förlängda eller kraftiga värkar) ska doseringen med Angusta stoppas och behandling enligt lokala rutiner inledas. Potentiella konsekvenser av hyperstimulering av uterus innefattar hjärtfrekvensstörningar hos fostret och asfyxi varvid kejsarsnitt bör övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel för gynekologiskt bruk, uteruskontraerande medel, prostaglandiner, ATC-kod: G02AD06

#### Verkningsmekanism

Misoprostol är en syntetisk analog till prostaglandin E1 (PGE1), en naturligt förekommande uteruskontraerande ämne. Prostaglandiner i F- och E-serien ökar kollagenaktiviteten i cervix-fibroblaster i kanin-uterus *in vitro* och orsakar cervikal-mognad och uteruskontraktioner *in vivo*. Dessa farmakodynamiska effekter anses vara den verkningsmekanism som är relevant för den kliniska effekten av Angusta.

Prostaglandin E-analoger har också ett antal andra effekter, t ex avslappning av bronkiala och trakeala muskler, ökning av ventrikelslem och minskning av syra och pepsin i magsäcken, ökning av renalt blodflöde, ökad koncentration av cirkulerande adrenokortikotropa hormoner och prolaktin. Dessa farmakodynamiska effekter anses vara utan klinisk betydelse under korttidsbehandling.

#### Klinisk effekt och säkerhet

#### **Dosering 25 µg varannan timme**

Kunskap om effekt och säkerhet baseras på meta-analys av 4 kliniska studier där 637 kvinnor exponerades för doseringen oralt misoprostol 20-25 µg varannan timme.

Jämförelse-substans	Antal studier	Exponering av oralt misoprostol 20 eller 25 µg varannan timme
Oxytocin	2	169 kvinnor
Dinoproston <sup>1)</sup>	2 (en dubbelblind)	468 kvinnor (365 i dubbelblinda studien)

1) Vaginalt administrerad dinoprostol

I tre av studierna (596 kvinnor) var det huvudsakliga inklusionskriteriet fullgången graviditet. I en studie (41 kvinnor) var det huvudsakliga inklusionskriteriet fullgången graviditet och förtida ruptur av fosterhinnan. Den dubbelblinda studien, Dodd 2006, anses pivotal och beskrivs nedan i detalj.



*Dodd 2006* var en randomiserad dubbelblind och dubbelplacebo-studie (n=365/376), med aktiv kontrollgrupp (vaginal dinoprostol-gel). Kvinnor vid fullgången graviditet (>36 veckor + 6 dagar) med ett barn i huvudbudning utan komplikationer och Bishop-poäng <7 fick delta. Primära effektmått var att vaginal förlossning inte genomförts inom 24 timmar, hyperstimulerad uterus med hjärtfrekvensförändringar hos fostret samt kejsarsnitt.

Ingen statistiskt signifikant skillnad sågs mellan oralt misoprostol och vaginalt dinoprostol avseende att vaginal förlossning inte genomförts inom 24 timmar (oralt misoprostol 168/365/ (46,0 %) jmf med dinoprostol 155/376 (41,2 %); relativ risk 1,12, 95 % konfidensintervall 0,95-1,32; p=0,134).

En lägre risk sågs (ej statistiskt signifikant) i oralt misoprostol-gruppen avseende hyperstimulerad uterus med hjärtfrekvensförändringar hos fostret, kejsarsnitt och låg Apgar-poäng. Det förelåg en signifikant lägre risk för hyperstimulerad uterus utan hjärtfrekvensförändringar hos fostret hos kvinnor som behandlats med oralt misoprostol. Inga skillnader sågs mellan grupperna avseende sekundära effektmått såsom neonatalt pH i navelsträngen och blodförlust.

### Dosering 50 µg var fjärde timme

Kunskap om effekt och säkerhet baseras på meta-analys av 23 kliniska prövningar där 2515 kvinnor exponerats för doseringsregimen 50 µg oralt misoprostol var fjärde timme.

Jämförelse	Antal studier	Exponerade för 50 µg oralt misoprostol var fjärde timme
Placebo	3 (två dubbelblinda)	247 kvinnor (97 i dubbelblinda studier)
Oxytocin	2	91 kvinnor
Dinoprostol <sup>1)</sup>	3	155 kvinnor
Vaginalt misoprostol	10 (tre dubbelblinda)	867 kvinnor (215 i dubbelblinda studier)
Annan jämförelse <sup>2)</sup>	5 (en dubbelblind)	1155 kvinnor (32 i dubbelblinda studier)

1) Vaginalt eller intracervikalt administrerat dinoprostol

2) Titrerat oralt misoprostol, högre dos oral misoprostol, kombinationer av oxytocin och PGE-gel och foleykateter

Huvudinklusionskriteriet i alla de tre placebokontrollerade studierna var förtida ruptur av fosterhinnan. I en studie med jämförelse med oxytocin var huvudinklusionskriteriet förtida ruptur av fosterhinnan (55 kvinnor) och i den andra studien var det fullgången graviditet (36 kvinnor).

Alla tre studierna där jämförelser gjordes med dinoprostol (vaginalt eller intracervikalt administrerat) var öppna studier. I en studie var huvudinklusionskriteriet förtida ruptur av fosterhinnan (31 patienter) medan fullgången graviditet (124 kvinnor) var det i de andra två studierna.

I tre av studierna där jämförelse gjordes mot vaginalt misoprostol var dubbelblinda (215 kvinnor exponerades). I en dubbelblind studie var huvudinklusionskriteriet förtida ruptur av fosterhinnan (51 kvinnor). I de två andra dubbelblinda studierna var huvudinklusionskriteriet fullgången graviditet (164 kvinnor). De resterande sju studierna var oblandade studier med huvudinklusionskriteriet fullgången graviditet (652 kvinnor).

Ytterligare 5 studier (1155 kvinnor) med varierande jämförelser såsom titrerat misoprostol, högre dos misoprostol, kombinationer av oxytocin och PGE-gel samt foleykateter. Dessa studier stödjer endast säkerhetsdata.

De dubbelblinda studierna Bennet 1998 och Levy 2007 anses pivotala och beskrivs i detalj nedan.

*Bennett 1998* var en randomiserad dubbelblind studie (n=104/102) med aktiv kontrollgrupp (vaginalt misoprostol) där oral och vaginal användning av 50 µg misoprostol var fjärde timme jämfördes hos kvinnor vid fullgången graviditet med intakt fosterhinna. Studien stratifierades i låg (<7) eller hög (≥7) Bishop-poäng. Det primära effektmåttet var tiden från induktion till vaginal förlossning. Andra effektmått var frekvensen av kraftig uterusaktivitet som resulterade i onormal hjärtfrekvens hos fostret,

neonatal morbiditet (bedömt från syra-bas-status i navelsträngsblod och ACOGs kriterier för asfyxi), kejsarsnitt, gastrointestinala biverkningar hos modern och patientnöjdhet.

Tiden från igångsättning till födelse var signifikant kortare med vaginalt misoprostol än med oralt (14,1 timmar jmf med 17,9 timmar,  $p=0,004$ ).

För andra effektmått såsom risk för hyperstimulerad uterus med hjärtfrekvensändringar hos fostret och kejsarsnitt sågs en lägre (icke statistiskt signifikant) risk i gruppen med oralt misoprostol. En statistiskt signifikant lägre risk sågs för hyperstimulerad uterus utan förändringar på fostrets hjärtfrekvens i gruppen med oralt misoprostol.

*Levy 2007* var en dubbelblind studie ( $n=64/66$ ) som jämförde doseringen 50 µg var fjärde timme med placebo hos kvinnor med förtida ruptur av fosterhinnorna. Det primära effektmåttet var förlossning inom 24 timmar efter den förtida rupturen av fosterhinnorna.

Tiden till förlossning var statistiskt signifikant förkortad med oralt misoprostol jämfört med placebo, med endast en ringa (icke statistiskt signifikant) ökning i frekvensen av hyperstimulerad uterus. För andra säkerhetsmått såsom risken för kejsarsnitt tycktes det vara en lägre risk i gruppen med oralt misoprostol (ej statistiskt signifikant). Inga nyfödda hade lägre Apgar-poäng än 7 efter 5 minuter.

Den kliniska studien (AZ-201) stöder säkerhet och effekt för Angusta för igångsättning av förlossning.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Angusta för alla grupper av den pediatrika populationen för igångsättning av förlossning för godkänd indikation (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Misoprostol är en ester som snabbt metaboliseras till sin aktiva metabolit misoprostolsyra. Endast misoprostolsyra är detekterbart i plasma. Syran metaboliseras vidare av betafettsyraoxidation till inaktiva dinor- och tetranorsyrametaboliter innan de utsöndras i urin.

Efter oral administrering av Angusta absorberas misoprostol snabbt, med maximala plasmakoncentrationer av aktiv metabolit (misoprostolsyra) efter cirka 30 minuter. Misoprostolsyras genomsnittliga halveringstid i plasma är cirka 45 minuter.

Dosnormaliserat AUC efter 25 och 50 µg misoprostol (Angusta) skilde sig inte statistiskt signifikant åt. Medelvärde ± standardavvikelse var  $107,8 \pm 53,16$  respektive  $128,1 \pm 45,60$  h\*pg/ml.

Misoprostolsyras serumproteinbindning är mindre än 90% och oberoende av koncentration vid terapeutiska doser.

Administrering av misoprostol tillsammans med mat påverkar inte misoprostolsyras biotillgänglighet, men minskar den maximala plasmakoncentrationen på grund av en lägre absorptions hastighet.

Det finns studier som visar en trend mot högre  $C_{max}$ , AUC och  $t_{1/2}$  i patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Publicerade studier om misoprostols säkerhetsfarmakologi, akut och upprepad toxicitet, mutagenitet, carcinogenitet och reproduktiv toxicitet uppvisar inga särskilda risker för människor.

Hos människor har exponering av misoprostol i tidig graviditet (misslyckad medicinsk abort med akuta p-piller) förknippats med medfödda defekter. Eftersom teratogenitetsstudier inte bekräftar direkta teratogena effekter av misoprostol har dessa missbildningar ansetts bero på vaskulära skador och störd blodtillförsel hos embryot under utveckling som en sekundär effekt av de värkar som orsakas av misoprostol när det ges vid indikationen abort.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hypromellos  
Mikrokristallin cellulosa  
Majsstärkelse  
Krospovidon  
Kroskarmellosnatrium  
Kollodial vattenfri kiseldioxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Angusta finns i en blisterförpackning med dubbla lager aluminiumfolie innehållande 8 tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083HP Amsterdam  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34057

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21.03.2017

Datum för förnyat godkännande: 31.08.2021

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.11.2021