

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ANGUSTA® 25 Mikrogramm Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 25 Mikrogramm Misoprostol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, unbeschichtete ovale Tabletten mit den Dimensionen 7,5 x 4,5 mm, mit einer Kerbe auf der einen Seite und einer glatten anderen Seite. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Angusta wird zur Geburtseinleitung angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema für Angusta beträgt 25 Mikrogramm oral alle zwei Stunden oder 50 Mikrogramm oral alle vier Stunden, entsprechend der Krankenhauspraxis. Die Maximaldosis beträgt 200 Mikrogramm über einen Zeitraum von 24 Stunden.

Es kann eine synergetische/additive Wirkung von Misoprostol und Oxytocin auftreten. Die Plasmakonzentrationen der Misoprostolsäure sind nach 5 Halbwertszeiten (3,75 Stunden) vernachlässigbar, siehe Abschnitt 5.2. Es wird empfohlen, nach der letzten Dosis von Angusta 4 Stunden zu warten, bevor Oxytocin verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5). Aufgrund fehlender klinischer Daten wird die Anwendung von Angusta ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score <7).

Spezielle Patientengruppen

Eine geringere Dosis und/oder verlängerte Dosierungsintervalle sind bei schwangeren Frauen mit Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Angusta bei schwangeren Frauen unter 18 Jahren wurde in klinischen Studien nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

- Angusta darf nur durch geschultes geburtshilfliches Personal in einem Krankenhaus verabreicht werden, wo Möglichkeiten zur kontinuierlichen Überwachung von Fötus und Uterus bestehen. Vor der Anwendung des Arzneimittels ist die Zervix sorgfältig zu beurteilen.
- Angusta muss oral mit einem Glas Wasser verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Angusta ist kontraindiziert:

- Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Wenn die Geburt begonnen hat
- Bei Verdacht oder Nachweis von fötalen Beeinträchtigungen vor der Geburtseinleitung (z.B. nicht bestandener Non-Stress-Test oder Stress-Test, mekoniumverfärbtes Fruchtwasser oder Diagnose oder Anamnese eines beunruhigenden fötalen Zustandes)
- Wenn Wehen fördernde Arzneimittel und/oder andere Wehen induzierende Substanzen gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2)
- Bei Verdacht auf oder Nachweis einer Uterusnarbe aus früheren Uterus- oder Zervixoperationen, wie z.B. Kaiserschnitt
- Wenn eine Uterusanomalie (z.B. Uterus bicornis) vorliegt, die eine vaginale Geburt nicht möglich macht
- Wenn bei dieser Schwangerschaft nach 24 Schwangerschaftswochen eine Placenta praevia oder eine ungeklärte Vaginalblutung auftritt
- Bei einer fötalen Lageanomalie, die eine vaginale Geburt kontraindiziert
- Bei Patienten mit Nierenversagen (GFR <15 ml/min/1,73 m²).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Angusta ist nur durch geschultes geburtshilfliches Personal in einer Krankenhauseinrichtung zu verabreichen, wo Möglichkeiten zur kontinuierlichen Überwachung von Fötus und Uterus bestehen. Vor der Anwendung des Arzneimittels ist die Zervix sorgfältig zu beurteilen.

Angusta kann eine übermäßige uterine Stimulation auslösen.

Wenn die Uteruskontraktionen lange anhalten oder übermäßig stark sind, oder wenn klinische Bedenken für die Mutter oder das Ungeborene bestehen, darf Angusta nicht zusätzlich verabreicht werden. Wenn die übermäßigen Uteruskontraktionen weiter bestehen, muss eine Behandlung nach den lokalen Richtlinien begonnen werden.

Bei Frauen mit Präeklampsie muss ein Nachweis oder ein Verdacht auf eine fötale Beeinträchtigung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zu Misoprostol bei schwangeren Frauen mit schwerer Präeklampsie vor, gekennzeichnet durch hämolytische Anämie, erhöhte Leberenzymwerte, verringerte Anzahl an Thrombozyten (HELLP Syndrom), andere Endorganerkrankungen oder ZNS-Befunde (außer leichten Kopfschmerzen).

Eine Chorioamnionitis kann eine schnelle Entbindung notwendig machen. Entscheidungen über eine Behandlung mit Antibiotika, eine Geburtseinleitung oder einen Kaiserschnitt liegen im Ermessen des zuständigen Arztes.

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten mit Misoprostol bei Frauen vor, deren Blasensprung mehr als 48 Stunden vor Verabreichung von Misoprostol stattfand.

Es können synergistische/additive Wirkungen von Misoprostol und Oxytocin auftreten. Eine gleichzeitige Verabreichung von Oxytocin ist kontraindiziert. Siehe Abschnitt 4.3. Angusta wird nach

4 Stunden ausgeschieden. Siehe Abschnitt 5.2. Es wird empfohlen, nach der letzten Dosisgabe von Angusta 4 Stunden zu warten, bevor Oxytocin verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Es liegen keine oder nur begrenzte klinische Daten mit Misoprostol bei Mehrlingsschwangerschaften vor. Es liegen keine oder nur begrenzte klinische Daten mit Misoprostol bei Mehrfachgebärenden vor.

Es liegen keine oder nur begrenzte klinische Daten mit Misoprostol vor der 37. Schwangerschaftswoche vor (siehe Abschnitt 4.6).

Angusta darf nur dann angewendet werden, wenn die Einleitung der Geburt klinisch indiziert ist.

Es liegen keine oder nur begrenzte klinische Daten mit Misoprostol bei schwangeren Frauen mit einem Bishop-Score (mBS) > 6 vor.

Ein erhöhtes Risiko einer postpartalen disseminierten intravasalen Gerinnung wurde bei Patientinnen beschrieben, deren Wehen durch irgendeine physiologische oder pharmakologische Methode eingeleitet wurden.

Eine geringere Dosis und/oder verlängerte Dosierungsintervalle sind bei Frauen mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Dieses Arzneimittel enthält 0,874 mg Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Angusta durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Wehen fördernden Arzneimitteln oder anderen Wehen induzierende Substanzen ist aufgrund des Risikos erhöhter uterotonischer Wirkung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angusta wurde bei schwangeren Frauen ≥ 37 Wochen der Schwangerschaft untersucht.

Angusta darf nur dann vor der 37. Schwangerschaftswoche angewendet werden, wenn dies medizinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Angusta wird zur Geburtseinleitung über einen kurzen Zeitraum am Ende der Schwangerschaft, in niedriger Misoprostol-Dosierung eingesetzt. Bei Anwendung zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft besteht kein Risiko für fötale Fehlbildungen. Angusta darf zu keinem anderen Zeitpunkt während der Schwangerschaft angewendet werden: Bei Schwangerschaften mit einer Misoprostol-Exposition im ersten Trimenon wurde über ein 3-fach erhöhtes Risiko für fötale Fehlbildungen (einschließlich Moebius-Syndrom, Amnionband-Syndrom und Anomalien des Zentralnervensystems) berichtet.

Stillzeit

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Menge an Misoprostolsäure im Colostrum oder in der Muttermilch nach der Anwendung von Angusta zu untersuchen.

Misoprostol wurde in der Muttermilch nach oraler Gabe von Misoprostol Tabletten nachgewiesen.

Pharmakokinetische Studien zeigen, dass oral verabreichtes Misoprostol (bei Dosierungen von 600 Mikrogramm und 200 Mikrogramm) in die Muttermilch übergeht mit Wirkstoffspiegeln, die sehr schnell ansteigen und absinken. Die Maximalkonzentration von Misoprostolsäure in der exprimierten Muttermilch wurde innerhalb 1 Stunde nach Dosisgabe erreicht und betrug 7,6 pg/ml (% CV 37 %) bzw. 20,9 pg/ml (% CV 62 %) nach 200 Mikrogramm bzw. 600 Mikrogramm Einzelgaben von

Misoprostol. Vernachlässigbare Mengen von Misoprostolsäure bleiben im mütterlichen Plasma nach 5 Halbwertszeiten (3,75 Stunden) und sogar geringere Konzentrationen bleiben in der Muttermilch. Mit dem Stillen kann 4 Stunden nach der letzten Dosisgabe von Angusta begonnen werden.

Fertilität

Studien zur Fertilität und zur Embryonalentwicklung bei Ratten haben gezeigt, dass Misoprostol Auswirkungen auf die Einnistung und Resorption haben können. Für die zugelassene Anwendung von Angusta in der späten Schwangerschaft wird dies als nicht relevant angesehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die in untenstehender Tabelle angeführten Nebenwirkungen wurden in 41 Studien berichtet, in denen Misoprostol in Dosen von 20-25 µg alle 2 Stunden oder 50 µg alle 4 Stunden an insgesamt 3.152 Frauen oral verabreicht wurde. Zusätzlich werden auch Nebenwirkungen angeführt, die während eines Compassionate Use Programms berichtet wurden, in dem etwa 29.000 Frauen mit Angusta zur Geburtseinleitung behandelt wurden.

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100; < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000; < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) ¹⁾
Erkrankungen des Nervensystems				Schwindel Neonatale Krampfanfälle*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Neonatale Asphyxie* Neonatale Zyanose*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Mit 50 Mikrogramm, 4-stündlich: Nausea²⁾ Erbrechen³⁾</i>	<i>Diarrhoe Mit 25 Mikrogramm, 2-stündlich: Nausea²⁾ Erbrechen³⁾</i>		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Juckender Ausschlag
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	<i>Mekoniumverfärbtes Fruchtwasser Mit 25 Mikrogramm, 2-stündlich: Postpartale Hämorrhagien⁵⁾</i>	<i>Uterus-Hyperstimulation⁴⁾ Mit 50 Mikrogramm, 4-stündlich: Postpartale Hämorrhagien⁵⁾</i>		Fötale Azidose* Vorzeitige Placentallösung Uterusruptur
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schüttelfrost Pyrexie		

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100; < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000; < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) ¹⁾
Untersuchungen		Mit 50 Mikrogramm, 4-stündlich: Niedriger Apgar- Score * ⁶⁾ Fötale Herzfrequenz anormal* ⁷⁾	Mit 25 Mikrogramm, 2- stündlich: Niedriger Apgar- Score * ⁶⁾ Fötale Herzfrequenz anormal * ⁷⁾	

* Neonatale Nebenwirkungen

1) Nebenwirkungen, die aus dem Compassionate Use Programm berichtet wurden, eingeschlossen Geburtenkliniken in Dänemark, Norwegen und Finnland, in denen etwa 29.000 Frauen zur Einleitung der Geburt Angusta erhielten.

2) Nausea war häufig mit 25 Mikrogramm alle 2 Stunden und sehr häufig mit 50 Mikrogramm alle 4 Stunden.

3) Erbrechen war häufig mit 25 Mikrogramm alle 2 Stunden und sehr häufig mit 50 Mikrogramm alle 4 Stunden.

4) Uterus-Hyperstimulation wurde sowohl mit als auch ohne Änderungen der fötalen Herzfrequenz berichtet.

5) Postpartale Hämorrhagien waren sehr häufig mit 25 Mikrogramm alle 2 Stunden und häufig mit 50 Mikrogramm alle 4 Stunden.

6) Ein niedriger Apgar-Score trat gelegentlich mit 25 Mikrogramm alle 2 Stunden und häufig mit 50 Mikrogramm alle 4 Stunden auf.

7) Eine abnorme fötale Herzfrequenz wurde in Verbindung mit einer Uterus-Hyperstimulation berichtet.

Eine Uterus-Hyperstimulation mit Änderungen der fötalen Herzfrequenz trat gelegentlich mit 25 Mikrogramm alle 2 Stunden und häufig mit 50 Mikrogramm alle 4 Stunden auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Informationen zur Überdosierung mit Angusta.

Im Fall eines Symptoms von Überdosierung (z.B. übermäßige Uterus-Stimulation, die länger andauernde oder übermäßige Kontraktionen verursacht), ist die Dosierung mit Angusta zu beenden und eine Behandlung nach den lokalen Richtlinien zu beginnen. Die möglichen Folgen einer Uterus-Hyperstimulation beinhalten Störungen der fötalen Herzfrequenz und Asphyxie, wobei in diesem Fall ein Kaiserschnitt zu erwägen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika, Wehen fördernde Mittel, Prostaglandine,
ATC-code: G02AD06

Wirkmechanismus

Misoprostol ist ein synthetisches Analogon zu Prostaglandin E1 (PGE1), eine natürlich vorkommende, Wehen fördernde Verbindung. Es wurde gezeigt, dass Prostaglandine der F- und E-Serie *in vitro* die

Kollagenase-Aktivität bei uterinen Zervix-Fibroblasten von Kaninchen steigern und *in vivo* die Zervixreifung und Uteruskontraktionen hervorrufen. Diese pharmakodynamischen Effekte werden als der für die klinische Wirkung von Angusta relevante Wirkmechanismus angesehen.

PGE-Analoga haben auch eine Anzahl anderer Wirkungen, z.B. Entspannung der Bronchial- und Trachealmuskeln, Steigerung der Schleimsekretion und Verringerung der Säure- und Pepsin-Sekretion im Magen, Steigerung des renalen Blutflusses, Erhöhung der zirkulierenden Konzentrationen von adrenokortikotropem Hormon und Prolaktin. Diesen pharmakodynamischen Wirkungen wird bei der Kurzzeitbehandlung keine klinische Bedeutung beigemessen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Dosierung 25 Mikrogramm alle 2 Stunden

Das Wissen über Wirksamkeit und Sicherheit basiert auf Metaanalysen von 4 klinischen Studien, in denen 637 Frauen mit einem Dosierungsschema von oral verabreichtem Misoprostol 20-25 Mikrogramm alle 2 Stunden behandelt wurden.

Vergleichssubstanz	Anzahl an Studien	Exposition gegenüber oral zu verabreichendem Misoprostol 20 oder 25 Mikrogramm alle 2 Stunden
Oxytocin	2	169 Frauen
Dinoproston ¹⁾	2 (eine doppelblind)	468 Frauen (365 in einer Doppelblind-Studie)

1) Dinoproston, vaginal verabreicht

In drei der Studien (596 Frauen), war das Haupt-Einschlusskriterium die Termingeburt. Bei einer Studie (41 Frauen), war das Haupt-Einschlusskriterium die Termingeburt und der vorzeitige Blasensprung (Prelabour Rupture of Membranes, PROM). Die Doppelblindstudie, Dodd 2006 wird als ausschlaggebend angesehen und wird im Folgenden im Detail beschrieben.

Dodd 2006 war eine randomisierte doppelblinde, Double-Dummy-, aktiv kontrollierte (Dinoproston-Vaginalgel) Studie (N=365/376). Frauen am Termin (> 36 Wochen + 6 Tage) mit Einlingsschwangerschaften in Kopflage ohne Komplikationen und Bishop-Score < 7 waren qualifiziert. Die primären Endpunkte waren Nicht-Erreichen einer vaginalen Geburt innerhalb von 24 Stunden, Uterus-Hyperstimulation mit Änderung der fötalen Herzfrequenz (FHR) und Kaiserschnitte.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen oral verabreichtem Misoprostol und vaginal verabreichtem Dinoproston bezogen auf das Nicht-Erreichen einer vaginalen Geburt innerhalb von 24 Stunden (oral verabreichtes Misoprostol 168/365 (46,0 %) vs. Dinoproston 155/376 (41,2 %); relatives Risiko 1,12, 95 % Konfidenzintervall 0,95 bis 1,32; P = 0,134).

Bei der Gruppe mit oral verabreichtem Misoprostol bestand ein geringeres (nicht statistisch signifikantes) Risiko für eine Uterus-Hyperstimulation mit Änderung der fötalen Herzfrequenz, Kaiserschnitt und niedrigem Apgar-Score. Bei Frauen, die oral mit Misoprostol behandelt wurden gab es ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Uterus-Hyperstimulation ohne Änderung der fötalen Herzfrequenz. Es bestand kein Unterschied bei den sekundären Endpunkten, wie Nabelschnur-pH-Wert und Blutverlust.

Dosierung 50 Mikrogramm alle 4 Stunden

Das Wissen über Wirksamkeit und Sicherheit basiert auf Metaanalysen von 23 klinischen Studien bei denen 2.515 Frauen mit einem Dosierungsschema von oral verabreichtem Misoprostol 50 Mikrogramm alle 4 Stunden behandelt wurden.

Vergleichssubstanz	Anzahl an Studien	Exposition gegenüber oral verabreichtem Misoprostol 50 Mikrogramm alle 4 Stunden
Placebo	3 (zwei doppelblind)	247 Frauen (97 in Doppelblind-Studien)

Oxytocin	2	91 Frauen
Dinoproston ¹⁾	3	155 Frauen
Vaginal verabreichtes Misoprostol	10 (drei doppelblind)	867 Frauen (215 in Doppelblind-Studien)
Andere Vergleichssubstanzen ²⁾	5 (eine doppelblind)	1155 Frauen (32 in Doppelblind-Studien)

1) Dinoproston vaginal oder intrazervikal verabreicht

2) Titriertes oral verabreichtes Misoprostol, höhere Dosis von oral verabreichtem Misoprostol, Kombinationen von Oxytocin und PGE-Gel und Foley-Katheter

Das Haupt-Einschlusskriterium bei allen drei Placebo-kontrollierten Studien war PROM.

In einer Studie, in der zu Oxytocin verglichen wurde, war das Haupt-Einschlusskriterium PROM (55 Frauen) und in der anderen Studie war das Haupt-Einschlusskriterium die Termingeburt (36 Frauen).

Alle drei Studien, in denen mit (vaginal oder intrazervikal verabreichtem) Dinoproston verglichen wurden, waren unverblindete (Open-Label) Studien. In einer Studie war das Haupt-Einschlusskriterium PROM (31 Patienten), während bei den anderen beiden Studien (124 Frauen) das Haupt-Einschlusskriterium die Termingeburt war.

Drei der Studien, die in denen zu vaginal verabreichtem Misoprostol verglichen wurden, waren Doppelblind-Studien (215 Frauen waren gegenüber Misoprostol exponiert). In einer Doppelblind-Studie war das Haupt-Einschlusskriterium PROM (51 Frauen). In den beiden anderen Doppelblind-Studien war das Haupt-Einschlusskriterium die Termingeburt (164 Frauen). Die restlichen sieben Studien waren unverblindete Studien mit dem Haupt-Einschlusskriterium Termingeburt (652 Frauen). Weitere 5 Studien (1155 Frauen) verglichen verschiedene Vergleichssubstanzen wie titriertes Misoprostol, höher dosiertes Misoprostol, Kombinationen von Oxytocin und PGE-Gel; und Foley-Katheter. Diese Studien unterstützen nur das Ergebnis der Sicherheit von Misoprostol.

Die Doppelblind-Studien Bennett 1998 und Levy 2007 werden als pivotal angesehen und werden im Folgenden im Detail beschrieben.

Bennett 1998 war eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie (mit vaginal verabreichtem Misoprostol) (N=104/102), die oral zu vaginal verabreichtes Misoprostol 50 Mikrogramm alle 4 Stunden bei Frauen am Geburtstermin mit intakter Fruchtblase verglich. In der Studie wurde zwischen niedrigem (< 7) und hohem (≥ 7) Bishop-Score unterschieden. Der primäre Endpunkt war die Zeit von der Einleitung bis zur vaginalen Geburt. Andere Endpunkte waren die Häufigkeit übermäßiger Uterus-Aktivität, die in abnormer fötaler Herzfrequenz (FHR), neonataler Morbidität (gemessen durch eine Säure-Base-Analyse des Nabelschnurblutes und ACOG Kriterien für eine Geburtsasphyxie), Kaiserschnitt, gastrointestinalen Nebenwirkungen der Mutter, und Patientenzufriedenheit resultierten.

Die Zeit von der Einleitung bis zur Geburt war statistisch signifikant kürzer mit vaginal verabreichtem Misoprostol als mit oral verabreichtem Misoprostol (14,1 Stunden vs. 17,9 Stunden, $p=0,004$).

Bei anderen Ergebnissen, wie Risiko von Uterus-Hyperstimulation mit Änderung der fötalen Herzfrequenz und Kaiserschnitt, bestand ein geringeres (statistisch nicht signifikantes) Risiko in der Gruppe mit oral verabreichtem Misoprostol. Es gab ein statistisch signifikant geringeres Risiko für eine Uterus-Hyperstimulation ohne Änderung der fötalen Herzfrequenz in der Gruppe mit oral verabreichtem Misoprostol.

Levy 2007 war eine doppelblinde Studie (N=64/66), die die Dosierung von 50 Mikrogramm 4-stündlich gegenüber Placebo bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (PROM) untersucht hat. Der primäre Endpunkt war die Geburt innerhalb von 24 Stunden nach PROM.

Die Zeit bis zur Geburt war statistisch signifikant kürzer mit oral verabreichtem Misoprostol verglichen zu Placebo mit nur einem geringen (statistisch nicht signifikantem) Anstieg der Häufigkeit einer Uterus-Hyperstimulation. Bei anderen Ergebnissen zur Sicherheit, wie Risiko für einen Kaiserschnitt, schien ein geringeres Risiko bei der Gruppe mit oral verabreichtem Misoprostol zu bestehen (statistisch nicht signifikant). Keines der Neugeborenen hatte einen Apgar-Score von weniger als 7 nach 5 Minuten.

Die klinische Studie (AZ-201) unterstützt die Sicherheit und Wirksamkeit von Angusta zur Einleitung der Geburt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Angusta eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Geburtseinleitung im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Misoprostol, ein Ester, wird rasch in seinen aktiven Metaboliten Misoprostolsäure verstoffwechselt. Nur Misoprostolsäure ist im Plasma nachweisbar. Vor der Ausscheidung im Urin wird die Säure durch Beta-Fettsäure-Oxidation weiter zu inaktivem Dinor- und Tetranor-Säuremetaboliten verstoffwechselt.

Nach oraler Verabreichung von Angusta, wird Misoprostol rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten (Misoprostolsäure) nach etwa 30 Minuten auftreten. Die mittlere Plasma-Eliminations-Halbwertszeit von Misoprostolsäure beträgt etwa 45 Minuten.

Die Dosis-normalisierte AUC nach 25 und 50 Mikrogramm Misoprostol (Angusta) waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Mittelwert \pm Standardabweichung betragen $107,8 \pm 53,16$ bzw. $128,1 \pm 45,60$ h·pg/ml.

Die Serum-Proteinbindung von Misoprostolsäure beträgt weniger als 90 % und ist bei therapeutischen Dosen konzentrationsunabhängig.

Die Verabreichung von Misoprostol zusammen mit Nahrung ändert nicht die Bioverfügbarkeit von Misoprostolsäure, vermindert jedoch die maximale Plasmakonzentration aufgrund einer langsameren Resorptionsrate.

Es gibt Studien, die einen Trend zu höheren C_{max} , AUC und $t_{1/2}$ bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion zeigen. Siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die publizierte Literatur über Studien zu Sicherheitspharmakologie, akuter Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe, Mutagenität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität lässt keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Menschen stand die Exposition mit Misoprostol in der frühen Schwangerschaft (fehlgeschlagener früher Schwangerschaftsabbruch durch Medikamente) in Zusammenhang mit multiplen kongenitalen Defekten. Da Studien zur Teratogenität direkte teratogene Effekte von Misoprostol nicht bestätigen, werden Gefäßrupturen und eine unterbrochene Blutversorgung des sich entwickelnden Embryo infolge der durch eine Verabreichung von Misoprostol zum medikamentösen Schwangerschaftsabbruch bedingten Uteruskontraktionen als Ursache für diese Fehlbildungen angesehen. .

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Crospovidon
Croscarmellose-Natrium

hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Angusta ist in doppelschichtigen Aluminiumfolien-Blisterpackungen verfügbar, die 8 Tabletten enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140316

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Oktober 2020

Datum der letzten Verlängerung: 31. August 2021

10. STAND DER INFORMATION

08.2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.