

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 administreringssätt

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.

Administreringssätt

- Angusta ska endast ges av utbildad förlossningspersonal på sjukhus där utrustning för kontinuerlig övervakning av foster och uterus finns tillgänglig, och 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 m²).

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 leverenzymen, 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 bröstna 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, bröstkorg och mediastinum				Neonatal asfyxi* Neonatal cyanos
Magtarmkanalen	Med 50 µg var fjärde timme: Illamående ²⁾ Kräkningar ³⁾	Diarré Med 25 µg varannan timme: Illamående ²⁾ Kräkningar ³⁾		
Hud och subkutan vävnad				Kliande utslag
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Mekonium-stänk Med 25 µg varannan timme: Kraftig blödning postpartum ⁵⁾	Hyperstimulering av uterus ⁴⁾ Med 50 µg var fjärde timme: Kraftig blödning postpartum ⁵⁾		Acidos hos fostret* Prematur placenta- avlossning Uterusruptur
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Frossa Fever		
Undersökningar		Med 50 µg var fjärde timme: Låga Apgar- poäng ^{*6)} Onormal hjärtfrekvens hos fostret ^{*7)}	Med 25 µg varannan timme: Låga Apgar- poäng ^{*6)} Onormal hjärtfrekvens hos fostret ^{*7)}	

* 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

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, uteruskontraherande medel, prostaglandiner, ATC-kod: G02AD06

Verkningsmekanism

Misoprostol är en syntetisk analog till prostaglandin E1 (PGE1), en naturligt förekommande uteruskontraherande 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 ¹⁾	2 (en dubbelblind)	468 kvinnor (365 i dubbelblinda studien)

1) Vaginalt administrerad dinoproston

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 dinoproston-gel). Kvinnor vid fullgången graviditet (>36 veckor + 6 dagar) med ett barn i huvudbjudning 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 dinoproston avseende att vaginal förlossning inte genomförts inom 24 timmar (oralt misoprostol 168/365/ (46,0 %) jmf med dinoproston 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
Dinoproston ¹⁾	3	155 kvinnor
Vaginalt misoprostol	10 (tre dubbelblinda)	867 kvinnor (215 i dubbelblinda studier)
Annan jämförelse ²⁾	5 (en dubbelblind)	1155 kvinnor (32 i dubbelblinda studier)

1) Vaginalt eller intracervikalt administrerat dinoproston

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 titrerad 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 Augusta för igångsättning av förlossning.

Pediatrisk 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 absorptionshastighet.

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

54486

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-03-20

Datum för förnyat godkännande: 2021-08-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-07