

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ANGUSTA, 25 mikrogramów, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 25 mikrogramów mizoprostolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, niepowlekane, owalne tabletki o rozmiarach 7,5 x 4,5 mm, z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Linia podziału na tabletkce nie jest przeznaczona do przełamывania tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Angusta jest wskazany do indukcji porodu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Angusta wynosi 25 mikrogramów doustnie co dwie godziny lub 50 mikrogramów doustnie co cztery godziny, zgodnie z praktyką szpitalną. Maksymalna dawka wynosi 200 mikrogramów w ciągu 24 godzin.

Może wystąpić synergistyczne/addytywne działanie mizoprostolu i oksytocyny.

Po czasie równym pięciu okresom półtrwania (3,75 godziny), stężenia kwasu mizoprostolowego w osoczu matki są bez znaczenia, patrz punkt 5.2. Po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Angusta zaleca się odczekać 4 godziny przed podaniem oksytocyny (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Ze względu na brak danych klinicznych, stosowanie produktu leczniczego Angusta jest zalecane od 37. tygodnia ciąży gdy szyjka macicy jest niedojrzała (punktacja w skali Bishopa <7).

Specjalne populacje

U kobiet w ciąży z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki i (lub) wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Angusta w badaniach klinicznych u kobiet w ciąży w wieku poniżej 18 lat. Brak danych.

Sposób podawania

- Produkt leczniczy Angusta powinien być podawany wyłącznie przez wyszkolony personel położniczy w warunkach szpitalnych, umożliwiających stałe monitorowanie stanu płodu i czynności macicy.
- Przed podaniem produktu należy dokładnie ocenić stan szyjki macicy.
- Produkt leczniczy Angusta należy przyjmować doustnie, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Angusta jest przeciwwskazany w przypadku:

- Nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rozpoczęcia akcji porodowej;
- Podejrzenia lub oznak zagrożenia dla płodu przed indukcją (np. nieprawidłowy wynik niestresowego lub stresowego testu kardiotokograficznego, podbarwienie wód płodowych smółką, rozpoznanie obniżonego profilu biofizycznego płodu lub obniżony profil biofizyczny płodu w przeszłości);
- Stosowania leków stymulujących skurcze macicy i (lub) innych metod indukcji porodu (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2)
- Stwierdzenia lub podejrzenia obecności blizny na macicy po uprzednich zabiegach chirurgicznych na macicy lub szyjce macicy, np. cesarskim cięciu;
- Występowania nieprawidłowości w budowie macicy (np. macica dwurożna), uniemożliwiających poród drogami natury.
- Łożyska przodu lub niewyjaśnionych krwawień z pochwy po 24 tygodniu ciąży.
- Nieprawidłowe położenie płodu, stanowiące przeciwwskazanie do porodu drogami natury.
- Pacjentek z niewydolnością nerek (GFR <15 ml/min/1,73 m²).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Angusta powinien być podawany wyłącznie przez wyszkolony personel położniczy w warunkach szpitalnych, umożliwiającym stałe monitorowanie stanu płodu i czynności macicy. Przed podaniem produktu należy dokładnie ocenić stan szyjki macicy.

Produkt leczniczy Angusta może powodować nadmierną stymulację macicy.

Jeśli skurcze macicy są przedłużone lub nadmierne, a także w przypadku klinicznych obaw o stan matki lub dziecka, nie należy podawać kolejnych tabletek produktu leczniczego Angusta. Jeśli nadmierne skurcze macicy utrzymują się, należy rozpocząć leczenie zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

U kobiet w stanie przedrzucawkowym należy wykluczyć objawy lub podejrzenie zagrożenia płodu przed indukcją porodu (patrz punkt 4.3). Brak danych klinicznych dotyczących stosowania mizoprostolu u kobiet w ciąży z ciężkim stanem przedrzucawkowym, wyrażonym niedokrwistością hemolityczną, zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych i małopłytkowością (zespół HELLP, *ang. Low Platelet count*) ani kobiet w ciąży z innymi schorzeniami narządowymi lub objawami ze strony OUN innymi, niż łagodne bóle głowy.

Zapalenie błon płodowych może wymagać szybkiego wywołania porodu. Decyzję o zastosowaniu leczenia antybiotykami, indukcji porodu lub wykonaniu cięcia cesarskiego podejmie lekarz.

Brak lub istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania mizoprostolu u kobiet, u których do pęknięcia pęcherza płodowego doszło na ponad 48 godzin przed podaniem mizoprostolu.

Może wystąpić synergistyczne/addytywne działanie mizoprostolu i oksytocyny. Jednoczesne podawanie oksytocyny jest przeciwwskazane. Patrz punkt 4.3. Produkt leczniczy Angusta wydalany jest w ciągu 4 godzin. Patrz punkt 5.2. Po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Angusta zaleca się odczekać 4 godziny przed podaniem oksytocyny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Brak lub istnieją ograniczone dane kliniczne, dotyczące stosowania mizoprostolu w ciążach mnogich.

Brak lub istnieją ograniczone dane kliniczne, dotyczące stosowania mizoprostolu u wielokrotnych wieloródek.

Brak lub istnieją ograniczone dane kliniczne, dotyczące stosowania mizoprostolu przed 37 tygodniem ciąży (patrz punkt 4.6).

Produkt leczniczy Angusta należy stosować wyłącznie wtedy, gdy są wskazania kliniczne do indukcji porodu.

Brak lub istnieją ograniczone dane kliniczne, dotyczące stosowania mizoprostolu u kobiet w ciąży, u których stan szyjki wynosi > 6 w zmodyfikowanej skali Bishopa (mBS).

U pacjentek, u których poród indukowano jakąkolwiek metodą fizjologiczną lub farmakologiczną opisywano zwiększone ryzyko poporodowego rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

U kobiet w ciąży z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki i (lub) wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami (patrz punkt 5.2).

Ten produkt leczniczy zawiera 0,874 mg sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Angusta.

Jednoczesne stosowanie leków stymulujących skurcze macicy lub innych środków indukujących poród jest przeciwwskazane z powodu możliwości wystąpienia zwiększonego działania uterotonicznego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Angusta był badany u kobiet w ciąży od 37 tygodnia ciąży.

Produkt leczniczy Angusta można stosować przed 37 tygodniem ciąży, wyłącznie, gdy istnieją wskazania kliniczne do indukcji porodu (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Angusta stosowany jest do indukcji porodu w małych dawkach przez krótki czas, na samym końcu ciąży. Stosowanie produktu w tym okresie ciąży nie wiąże się z ryzykiem wad wrodzonych u płodu. Produktu leczniczego Angusta nie należy stosować w żadnym innym okresie ciąży: u kobiet w ciąży narażonych na działanie mizoprostolu w pierwszym trymestrze ciąży notowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka wad rozwojowych (w tym zespołu Möbiusa, zespołu pasm owodniowych oraz wad ośrodkowego układu nerwowego).

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących ilości mizoprostolu w sianie lub mleku matek po zastosowaniu produktu leczniczego Angusta.

Kwas mizoprostolowy wykrywano w mleku matek po doustnym podaniu mizoprostolu w postaci tabletek.

Badania farmakokinetyczne wskazują, że mizoprostol podany doustnie (w dawkach 600 μg i 200 μg) przenika do mleka kobiecego w stężeniach, które zwiększają się i zmniejszają bardzo szybko. Po podaniu pojedynczej dawki 200 μg i 600 μg mizoprostolu, maksymalne stężenie kwasu mizoprostolowego w mleku kobiecym uzyskano w ciągu 1 godziny po podaniu i wynosiło ono, odpowiednio, 7,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (% CV 37%) i 20,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (% CV 62%). Po czasie równym pięciu okresom półtrwania (3,75 godziny), stężenia kwasu mizoprostolowego w osoczu matki są niewielkie i w jeszcze mniejszych stężeniach utrzymują się w mleku kobiecym. Karmienie piersią można rozpocząć po 4 godzinach po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Angusta.

Płodność

Badania dotyczące płodności i rozwoju embrionalnego u szczurów wykazały, że mizoprostol może mieć wpływ na implantację i resorpcję zarodka. Uważa się jednak, że nie ma to znaczenia dla zastosowania produktu leczniczego Angusta w okresie późnej ciąży, gdy jest stosowany zgodnie ze wskazaniem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zgłaszano w 41 badaniach, w których łącznie 3 159 kobietom podawano mizoprostol doustnie, w dawkach 20-25 µg co 2 godziny lub 50 µg co 4 godziny. Ponadto, podano również działania niepożądane, zgłaszane w programie indywidualnego stosowania (ang. *compassionate use program*) z udziałem około 29 000 kobiet otrzymujących produkt leczniczy Angusta w celu indukcji porodu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1,000 do < 1/100)	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) ¹⁾
Zaburzenia układu nerwowego				Zawroty głowy Drgawki u noworodka*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Zamartwica noworodka* Sinica u noworodka*
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Po zastosowaniu dawki 50 µg co 4 godziny: Nudności²⁾ Wymioty³⁾</i>	Biegunka <i>Po zastosowaniu dawki 25 µg co 2 godziny: Nudności²⁾ Wymioty³⁾</i>		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Swędząca wysypka
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Obecność smółki w płynie owodniowym <i>Po zastosowaniu dawki 25 µg co 2 godziny: Krwotok poporodowy⁵⁾</i>	Nadmierna stymulacja macicy ⁴⁾ <i>Po zastosowaniu dawki 50 µg co 4 godziny: Krwotok poporodowy⁵⁾</i>		Kwasica u płodu* Przedwczesne odklejenie łożyska Pęknięcie macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Dreszcze Gorączka		
Badania diagnostyczne		<i>Po zastosowaniu dawki 50 µg co 4 godziny: Niska punktacja w skali Apgar*⁶⁾ Zaburzenia tętna u płodu*⁷⁾</i>	<i>Po zastosowaniu dawki 25 µg co 2 godziny: Niska punktacja w skali Apgar*⁶⁾ Zaburzenia tętna u płodu*⁷⁾</i>	

* Działania niepożądane u noworodka

- 1) Działania niepożądane, zgłaszane w programie indywidualnego stosowania (ang. *compassionate use programme*), w tym podczas porodów szpitalnych w Danii, Norwegii i Finlandii, z udziałem około 29 000 kobiet otrzymujących produkt leczniczy Angusta w celu indukcji porodu
 - 2) Nudności występowały często po zastosowaniu dawki 25 µg co 2 godziny i bardzo często po zastosowaniu dawki 50 µg co 4 godziny.
 - 3) Wymioty występowały często po zastosowaniu dawki 25 µg co 2 godziny i bardzo często po zastosowaniu dawki 50 µg co 4 godziny.
 - 4) Nadmierną stymulację macicy zgłaszano zarówno z jak i bez zaburzeń tętna u płodu.
 - 5) Krwotok poporodowy występował bardzo często po zastosowaniu dawki 25 µg co 2 godziny i często po zastosowaniu dawki 50 µg co 4 godziny.
 - 6) Niska punktacja w skali Apgar występowała niezbyt często po zastosowaniu dawki 25 µg co 2 godziny i często po zastosowaniu dawki 50 µg co 4 godziny.
 - 7) Nieprawidłowe tętno u płodu zgłaszano w związku z nadmierną stymulacją macicy.
- Nadmierna stymulacja macicy ze zmianami tętna u płodu występowała niezbyt często po zastosowaniu dawki 25 µg co 2 godziny i często po zastosowaniu dawki 50 µg co 4 godziny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji na temat przedawkowania produktu leczniczego Angusta.

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania (np. nadmierna stymulacja macicy powodująca przedłużone lub nadmierne skurcze macicy), należy przerwać podawanie produktu leczniczego Angusta i rozpocząć odpowiednie leczenie, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Możliwe skutki nadmiernej stymulacji macicy obejmują zaburzenia tętna u płodu i zamartwicę, w których to przypadkach należy rozważyć wykonanie cesarskiego cięcia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki ginekologiczne, leki nasilające skurcz macicy, prostaglandyny, kod ATC: G02AD06

Mechanizm działania

Mizoprostol jest syntetycznym analogiem prostaglandyny E₁ (PGE₁), naturalnie występującego związku chemicznego pobudzającego skurcze macicy. Wykazano, że prostaglandyny grupy F i E zwiększają aktywność kolagenazy w fibroblastach szyjki macicy królika *in vitro* oraz powodują dojrzewanie szyjki i skurcze macicy *in vivo*. Uważa się, że te właściwości farmakodynamiczne stanowią mechanizm działania istotny dla klinicznego działania produktu leczniczego Angusta.

Analogi PGE mają także szereg innych działań, np. powodują rozkurcz mięśni oskrzeli i tchawicy, zwiększenie wydzielania śluzu oraz zmniejszenie wydzielania kwasu solnego i pepsyny w żołądku, zwiększenie przepływu krwi w nerkach, zwiększenie stężenia hormonu adrenokortykotropowego

i prolaktyny we krwi krążącej. Uważa się, że te właściwości farmakodynamiczne nie mają znaczenia klinicznego przy krótkotrwałym leczeniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dawkowanie 25 µg co 2 godziny

Wiedza na temat skuteczności i bezpieczeństwa opiera się na metaanalizie czterech badań klinicznych z udziałem 637 kobiet, którym podawano mizoprostol doustnie, w dawce 20-25 µg co 2 godziny.

Lek porównawczy	Liczba badań	Liczba kobiet, które otrzymały mizoprostol doustnie w dawce 20 lub 25 µg co 2 godziny
Oksytocyna	2	169 kobiet
Dinoproston ¹⁾	2 (jedno badanie z podwójnie ślepą próbą)	468 kobiet (365 w badaniu z podwójnie ślepą próbą)

¹⁾ Dinoproston podany dopochwowo

W trzech badaniach (596 kobiet) głównym kryterium włączenia była ciąża donoszona. W jednym badaniu (41 kobiet) głównym kryterium włączenia była ciąża donoszona i przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PROM, ang. *premature rupture of membranes*). Badanie kliniczne Dodd 2006 z zastosowaniem podwójnie ślepej próby uznawane jest za kluczowe i opisano je szczegółowo poniżej.

Badanie *Dodd 2006* było randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (dinoproston w postaci żelu dopochwowego) (N = 365/376). Do badania zakwalifikowano kobiety w ciążach donoszonych (> 36 tygodni + 6 dni), pojedynczych, z główkowym położeniem płodu, bez powikłań, z punktacją w skali Bishopa < 7. Pierwotnymi punktami końcowymi były brak porodu drogami natury w ciągu 24 godzin, nadmierna stymulacja macicy ze zmianami tętna płodu (FHR) i poród przez cesarskie cięcie.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy mizoprostolem podawanym doustnie i dinoprostonem stosowanym dopochwowo w odniesieniu do porodu drogami natury, do którego nie doszło w ciągu 24 godzin (doustny mizoprostol 168/365 (46,0%) w porównaniu do dinoprostonu 155/376 (41,2%), ryzyko względne 1,12, 95% przedział ufności 0,95 do 1,32, p = 0,154).

Obserwowano mniejsze (nieistotne statystycznie) ryzyko wystąpienia nadmiernej stymulacji macicy ze zmianami tętna płodu, cięciami cesarskimi i niską punktacją w skali Apgar w grupie pacjentek otrzymujących mizoprostol doustnie. Stwierdzono znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka nadmiernej stymulacji macicy bez zmian tętna u płodu w grupie kobiet leczonych doustnym mizoprostolem. Nie stwierdzono różnicy w przypadku drugorzędowych punktów końcowych, takich jak pH krwi pępowinowej i utrata krwi.

Dawkowanie 50 µg co 4 godziny

Wiedza na temat skuteczności i bezpieczeństwa opiera się na metaanalizie 23 badań klinicznych udziałem 2 515 kobiet, którym podawano mizoprostol doustnie, w dawce 50 µg co 4 godziny.

Lek porównawczy	Liczba badań	Liczba kobiet, które otrzymały mizoprostol doustnie w dawce 50 µg co 4 godziny
Placebo	3 (dwa badania z podwójnie ślepą próbą)	247 kobiet (97 w badaniach z podwójnie ślepą próbą)
Oksytocyna	2	91 kobiet
Dinoproston ¹⁾	3	155 kobiet
Mizoprostol stosowany dopochwowo	10 (trzy badania z podwójnie ślepą próbą)	867 kobiet (215 w badaniach z podwójnie ślepą próbą)
Inne leki porównawcze ²⁾	5 (jedno badanie z podwójnie ślepą próbą)	1155 kobiet (32 w badaniu z podwójnie ślepą próbą)

¹⁾ Dinoproston podany dopochwowo lub doszyjkowo

²⁾ Mizoprostol w dostosowanej dawce doustnej, mizoprostol podawany doustnie w większej dawce, skojarzenie oksytocyny z prostaglandyną E (PGE) w żelu oraz zastosowanie cewnika Foley'a.

We wszystkich trzech badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo głównym kryterium włączenia było przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PROM, ang. *premature rupture of membranes*).

W jednym badaniu porównawczym z oksytocyną, głównym kryterium włączenia było przedwczesne pęknięcie błon płodowych (55 kobiet), w innym badaniu główne kryterium włączenia stanowiła ciąża donoszona (36 kobiet).

Wszystkie trzy badania porównawcze z dinoprostonem (podawnym dopochwowo lub doszyjkowo) były badaniami otwartymi. W jednym badaniu porównawczym, głównym kryterium włączenia było przedwczesne pęknięcie błon płodowych (31 kobiet), podczas gdy w pozostałych dwóch badaniach główne kryterium włączenia stanowiła ciąża donoszona (124 kobiety).

Trzy badania porównawcze z mizoprostolem stosowanym dopochwowo były badaniami z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (215 kobiet uczestniczących w badaniu). W jednym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, głównym kryterium włączenia było przedwczesne pęknięcie błon płodowych (51 kobiet). W pozostałych dwóch badaniach główne kryterium włączenia stanowiła ciąża donoszona (164 kobiety).

Pozostałe 7 badań było badaniami otwartymi, w których głównym kryterium włączenia była ciąża donoszona (652 kobiety).

W dodatkowych 5 badaniach (1155 kobiet) przeprowadzono porównywanie z mizoprostolem w dostosowanej dawce doustnej, z mizoprostolem podawanym doustnie w większej dawce, z leczeniem skojarzonym oksytocyną z prostaglandyną E (PGE) w żelu oraz z zastosowaniem cewnika Foley'a. Te badania były badaniami wspierającymi w celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

Badania kliniczne Bennett 1998 i Levy 2007 z zastosowaniem podwójnie ślepej próby uznawane są za kluczowe i opisano je szczegółowo poniżej.

Badanie *Bennett 1998* było randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (mizoprostol stosowany dopochwowo) (N = 104/102), w którym porównywano mizoprostol podawany doustnie z mizoprostolem stosowanym dopochwowo w dawce 50 µg co 4 godziny u kobiet w ciąży donoszonej, u których nie doszło do pęknięcia błon płodowych. W badaniu stratyfikowano pacjentki według niskiego (<7) lub wysokiego (≥7) wyniku punktacji w skali Bishopa. Pierwotnym punktem końcowym był czas od indukcji do urodzenia drogami natury. Innymi punktami końcowymi były częstość występowania nadmiernej aktywności skurczowej macicy, prowadzącej do zaburzeń tętna u płodu (FHR), zachorowalność u noworodków (w oparciu o analizę równowagi kwasowo-zasadowej we krwi pępowinowej i ocenę zamartwicy płodu zgodnie z kryteriami ACOG), poród przez cesarskie cięcie, działania niepożądane ze strony układu pokarmowego u matki oraz ogólne zadowolenie pacjentek.

Czas od indukcji porodu do urodzenia drogami natury był istotnie statystycznie krótszy po zastosowaniu mizoprostolu dopochwowo, niż w przypadku mizoprostolu podawanego doustnie (14,1 godziny w porównaniu z 17,9 godzin, p = 0,004).

W przypadku innych wyników, takich jak ryzyko nadmiernej stymulacji macicy z zaburzeniami tętna u płodu i urodzenie cięciem cesarskim, w grupie pacjentek otrzymujących mizoprostol doustnie stwierdzono mniejsze (nieistotnie statystycznie) ryzyko. Ryzyko nadmiernej stymulacji macicy bez zmian tętna u płodu było nieistotnie statystycznie mniejsze w grupie pacjentek otrzymujących mizoprostol doustnie.

Badanie *Levy 2007* było badaniem z podwójnie ślepą próbą (N = 64/66), w którym porównywano mizoprostol podawany w dawce 50 µg co 4 godziny z placebo u kobiet z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych (PROM). Głównym punktem końcowym był poród drogami natury w ciągu 24 godzin od PROM.

Czas do urodzenia drogami natury był istotnie statystycznie krótszy po zastosowaniu mizoprostolu doustnie w porównaniu z placebo, z niewielkim (nieistotnym statystycznie) zwiększeniem częstości występowania nadmiernej stymulacji macicy. W przypadku innych wyników w zakresie bezpieczeństwa, takich jak ryzyko cesarskiego cięcia, wydaje się, że w grupie pacjentek otrzymujących mizoprostol doustnie jest ono mniejsze (nieistotne statystycznie). U żadnego noworodka wynik punktacji w skali Apgar nie był mniejszy, niż 7 punktów w 5 minucie.

Badanie kliniczne (AZ-201) popiera bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Augusta w celu indukcji porodu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Augusta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w indukcji akcji porodowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Mizoprostol, ester, jest szybko metabolizowany do aktywnego metabolitu – kwasu mizoprostolowego. Tylko kwas mizoprostolowy jest wykrywalny w osoczu. Kwas jest metabolizowany następnie do nieaktywnych dinor- i tetranorpo pochodnych, które są wydalane z moczem.

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Augusta, mizoprostol jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie aktywnego metabolitu w osoczu (kwasu mizoprostolowego) po około 30 minutach. Średni okres półtrwania kwasu mizoprostolowego w osoczu wynosi około 45 minut.

Znormalizowane wartości AUC po podaniu dawek 25 µg i 50 µg mizoprostolu (Augusta) nie różniły się istotnie statystycznie. Średnie odchylenie standardowe ± SD wynosiło odpowiednio 107,8 ± 53,16 i 128,1 ± 45,60 h g/ml.

Przy stosowaniu dawek leczniczych kwas mizoprostolowy wiąże się z białkami surowicy w stopniu mniejszym niż 90%, niezależnie od stężenia.

Podawanie mizoprostolu z pokarmem nie wpływa na biodostępność kwasu mizoprostolowego, ale powoduje zmniejszenie maksymalnego stężenia w osoczu, ze względu na wolniejszą szybkość wchłaniania.

Istnieją badania, wykazujące na tendencję do zwiększania się wartości C_{max} , AUC i $t_{1/2}$ u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Opublikowane dane literaturowe z badań farmakologicznych mizoprostolu, dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, badań toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U ludzi, narażenie na mizoprostol we wczesnym okresie ciąży (zakończone niepowodzeniem, wczesne przerwanie ciąży metodą farmakologiczną) wiązało się z występowaniem wielu wad wrodzonych. Ponieważ badania dotyczące teratogenności nie potwierdzają bezpośredniego działania teratogennego mizoprostolu, uważa się, że wady te są spowodowane zaburzeniami naczyniowymi i zaburzeniami dopływu krwi do rozwijającego się zarodka, wtórnymi do skurczów macicy, wywołanych podaniem mizoprostolu w celu przerwania ciąży metodą farmakologiczną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza (3 mPa·s)
Celuloza mikrokrystaliczna (PH102)
Skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Krospowidon (typ B)
Krzemionka koloidalna, bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Angusta jest dostępny w opakowaniu blistrowym z dwuwarstwowej folii aluminiowej, zawierającym 8 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24780

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.06.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO