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

Weiße, unbeschichtete ovale Tabletten mit den Dimensionen 7,5 x 4,5 mm, mit einer Kerbe auf der einen Seite 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 ist 25 Mikrogramm oral verabreicht alle zwei Stunden oder 50 Mikrogramm oral verabreicht 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 sollten bei schwangeren Frauen mit Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

Art der Anwendung

- Angusta darf nur durch ausgebildetes medizinisches Personal in einer Krankenhauseinrichtung 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 eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Angusta ist kontraindiziert:

- Wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile besteht
- 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, Verfärbung des Fruchtwassers durch Mekonium oder Diagnose oder Anamnese eines beunruhigenden fötalen Zustandes)
- Wenn Wehen auslösende 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 für eine Uterusnarbe aus früheren Uterus- oder Zervixoperationen, wie z.B. Kaiserschnitt
- Wenn eine Uterusanomalie (z.B. Uterus bicornis) vorliegt, die eine vaginale Entbindung nicht möglich macht
- Wenn nach der 24. Schwangerschaftswoche eine Placenta praevia oder eine ungeklärte Vaginalblutung auftritt
- Wenn eine fötale Lageanomalie auftritt, die eine vaginale Entbindung kontraindiziert
- Bei Patienten mit Nierenversagen (GFR <15 ml/min/1,73 m^2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Angusta sollte nur durch ausgebildetes medizinisches Fachpersonal in einer Krankenhauseinrichtung verabreicht werden, 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 Stimulation des Uterus verursachen.

Wenn die Uteruskontraktionen verlängert oder übermäßig sind, oder wenn ein klinisches Risiko für die Mutter oder das Baby besteht, darf Angusta nicht zusätzlich verabreicht werden. Wenn übermäßige 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 liegt 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 multiplen Schwangerschaften vor. Es liegen keine oder nur begrenzte klinische Daten mit Misoprostol bei erheblicher Multiparität vor.

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

Angusta sollte 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 von post-partum disseminierter intravasaler Koagulation wurde bei Patientinnen beschrieben, bei denen die Geburt durch jegliche physiologische oder pharmakologische Methode eingeleitet worden war.

Eine geringere Dosis und/oder verlängerte Dosierungsintervalle sollen bei Frauen mit Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion erwogen werden.

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 wehenanregenden Arzneimitteln oder anderen Wehen einleitenden Substanzen ist aufgrund der Möglichkeit von stärkerer Wirkung auf den Uterus 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 sollte nur dann vor der 37. Schwangerschaftswoche angewendet werden, wenn dies medizinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Angusta wird für die Geburtseinleitung mit niedriger Misoprostol-Dosierung über einen kurzen Zeitraum am Ende der Schwangerschaft angewendet. Wenn das Arzneimittel in dieser Phase der Schwangerschaft angewendet wird, 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 Misoprostoltabletten nachgewiesen.

Pharmakokinetische Studien zeigen, dass oral verabreichtes Misoprostol (bei Dosierungen von 600 Mikrogramm und 200 Mikrogramm) in die Muttermilch übergeht, dabei steigt und sinkt der Wirkstoffspiegel sehr schnell. Die Maximalkonzentration von Misoprostolsäure in der exprimierten Muttermilch wurde innerhalb 1 Stunde nach Dosisgabe erreicht und betrug 7,6 pg/ml (% CV 37 %) nach 200 Mikrogramm bzw. 20,9 pg/ml (% CV 62 %) nach 600 Mikrogramm Einzelgabe 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 Embryoentwicklung bei Ratten haben gezeigt, dass Misoprostol Auswirkungen auf die Einnistung und

Versorgung 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 Nebenwirkungen, die in der Tabelle weiter unten aufgelistet sind, wurden in 41 Studien berichtet, in denen eine Gesamtzahl von 3.152 Frauen eine Exposition von oral verabreichtem Misoprostol in Dosen von 20-25 Mikrogramm alle 2 Stunden oder 50 Mikrogramm alle 4 Stunden hatten. Zusätzlich werden auch Nebenwirkungen angeführt, die während eines Compassionate Use Programms berichtet wurden, in der 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	*Mit 50 Mikrogramm, 4-stündlich:* Nausea[2] Erbrechen[3]	Diarrhoe *Mit 25 Mikrogramm, 2-stündlich:* Nausea[2] Erbrechen[3]		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Juckender Ausschlag
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Verfärbung des Fruchtwassers durch Mekonium- *Mit 25 Mikrogramm, 2-stündlich:* Postpartum Hämorrhagien[5]	Uterus-Hyperstimulation[4] *Mit 50 Mikrogramm, 4-stündlich:* Postpartum Hämorrhagien[5]		Fötale Azidose* Vorzeitige Placenta-Ablösung Uterusruptur
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schüttelfrost Pyrexie		
Untersuchungen		*Mit 50 Mikrogramm, 4-stündlich:* Apgar-Score niedrig*[6] Fötale Herzfrequenz anormal*[7]	*Mit 25 Mikrogramm, 2-stündlich:* Apgar-Score niedrig*[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) Postpartum 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 dem Bundesinstitut für Arzneimit-

tel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

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, in welchem Fall ein Kaiserschnitt erwogen werden sollte.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Misoprostol ist ein synthetisches Analogon zu Prostaglandin E1 (PGE1), eine natürlich vorkommende, Wehen auslösende Verbindung. Es wurde gezeigt, dass Prostaglandine der F- und E-Reihe 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 Mukus-Sekretion und Verringerung der Säure- und Pepsin-Sekretion im Magen, Steigerung des renalen Blutflusses, Erhöhung der zirkulierenden Konzentrationen von adrenokortikotropem Hormon und Prolaktin. Diese pharmakodynamischen Wirkungen werden bei der Kurzzeitbehandlung als ohne klinische Bedeutung angesehen.

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 zu 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 doppelblinden Studie)

[1)] Dinoproston, vaginal verabreicht

In drei der Studien (596 Frauen), war das Haupt-Einschlusskriterium die Terminschwangerschaft. Bei einer Studie (41 Frauen), war das Haupt-Einschlusskriterium die Terminschwangerschaft und der vorgeburtliche Blasensprung (Prelabour Rupture of Membranes, PROM). Die Doppelblindstudie, Dodd 2006 wird als pivotal 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 mit Terminschwangerschaft (> 36 Wochen + 6 Tage) mit Einzelschwangerschaften in Kopflage ohne Komplikationen und Bishop-Score < 7 konnten eingeschlossen werden. Die primären Endpunkte waren Nicht-Erreichen einer vaginalen Entbindung 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 Entbindung 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).
Es bestand ein geringeres (nicht statistisch signifikantes) Risiko bei der Gruppe mit oral verabreichtem Misoprostol für eine Uterus-Hyperstimulation mit Änderung der fötalen Herzfrequenz, Kaiserschnitt und geringem Apgar-Score. Es gab ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Uterus-Hyperstimulation ohne Änderung der fötalen Herzfrequenz bei Frauen, die oral mit Misoprostol behandelt wurden. Es bestand kein Unterschied bei den sekundären Ergebnissen, wie Nabelschnur-pH und Blutverlust.

Dosierung 50 Mikrogramm alle 4 Stunden
Das Wissen um Wirksamkeit und Sicherheit basiert auf Metaanalysen von 23 klinischen Studien bei denen 2.515 Frauen einem Dosierungsregime von oral verabreichtem Misoprostol 50 Mikrogramm alle 4 Stunden ausgesetzt waren.

Vergleichssubstanz	Anzahl an Studien	Exposition zu oral verabreichtem Misoprostol 50 Mikrogramm alle 4 Stunden
Placebo	3 (zwei doppelblind)	247 Frauen (97 in doppelblinden Studien)
Oxytocin	2	91 Frauen
Dinoproston[1)]	3	155 Frauen
Vaginal verabreichtes Misoprostol	10 (drei doppelblind)	867 Frauen (215 in doppelblinden Studien)
Andere Vergleichssubstanzen[2)]	5 (eine doppelblind)	1155 Frauen (32 in doppelblinden 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, die gegenüber Oxytocin verglichen wurde, war das Haupt-Einschlusskriterium PROM (55 Frauen) und in der anderen Studie war das Haupt-Einschlusskriterium Terminschwangerschaft (36 Frauen).
Alle drei Studien mit Vergleich gegenüber (vaginal oder intrazervikal verabreichtem) Dinoproston waren offene Studien. In einer Studie war das Haupt-Einschlusskriterium PROM (31 Patienten), während bei den anderen beiden Studien (124 Frauen) das Haupt-Einschlusskriterium die Terminschwangerschaft war.
Drei der Studien mit Vergleich gegenüber vaginal verabreichtem Misoprostol waren doppelblinde Studien (215 Frauen waren mit Misoprostol exponiert). In einer doppelblinden Studie war das Haupt-Einschlusskriterium PROM (51 Frauen). In den beiden anderen doppelblinden Studien war das Haupt-Einschlusskriterium die Terminschwangerschaft (164 Frauen). Die restlichen sieben Studien waren offene Studien mit dem Haupt-Einschlusskriterium Terminschwangerschaft (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 sind supportiv hinsichtlich der Sicherheit.

Die doppelblinden 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 verabreichtes zu vaginal angewendetem 50 Mikrogramm Misoprostol alle 4 Stunden bei Frauen zum Geburtstermin mit intakter Fruchtblase verglich. In der Studie wurde zwischen geringem (< 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 von übermäßiger Uterus-Aktivität, die zu abnormer fötaler Herzfrequenz (FHR) führte, neonatale Morbidität (gemessen durch eine Säure-Base-Analyse von Nabelschnurblut und ACOG Kriterien für eine Geburtsasphyxie), Kaiserschnitt, gastrointestinale Nebenwirkungen bei der Mutter und Patientinnenzufriedenheit.

Die Zeit von der Einleitung bis zur Entbindung 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 bei 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 Blasensprung vor Beginn der Wehen (PROM) untersucht hat. Der primäre Endpunkt war die Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach dem Blasensprung (PROM).

Die Zeit bis zur Entbindung 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 bei 5 Minuten.

Die klinische Studie (AZ-201) unterstützte 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, mit Plasma-Spitzenspiegeln des aktiven Metaboliten (Misoprostolsäure), die 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 ± Standardabweichung betrugen 107,8 ± 53,16 bzw. 128,1 ± 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 $t_{½}$ bei Patientinnen mit Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion. 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 Geburtsfehlern. Da Studien zur Teratogenität direkte teratogene Effekte von Misoprostol nicht bestätigen, werden eine Gefäßzerstörung und eine unterbrochene Blutversorgung des sich entwickelnden Embryos 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 Typ B
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 Tabletten sind als Packung von 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

7000441.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14. September 2020

10. STAND DER INFORMATION

06/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig