

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ANGUSTA 25 mikrogramov tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 25 mikrogramov mizoprostola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete

Bele, neobložene tablete ovalne oblike, ki merijo 7,5 x 4,5 mm, z razdelilno zarezo na eni strani in gladke na drugi strani. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Angusta je indicirano za indukcijo poroda.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočena odmerna shema za zdravilo Angusta je 25 mikrogramov peroralno vsaki dve uri ali 50 mikrogramov peroralno vsake 4 ure, odvisno od bolnišnične prakse. Največji odmerek znaša 200 mikrogramov v 24 urah.

Učinek mizoprostola in oksitocina je lahko sinergističen/aditiven. Plazemske koncentracije mizoprostola so po preteku 5 razpolovnih dob (3,75 ur) zanemarljive, glejte poglavje 5.2. Pred dajanjem oksitocina je priporočljivo počakati, da pretečejo najmanj 4 ure od zadnjega odmerka zdravila Angusta (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov je uporaba zdravila Angusta priporočljiva od 37. tedna nosečnosti, kadar je maternični vrat nezrel (ocena Bishop <7).

Posebne skupine

Pri nosečnicah z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic je treba razmisliti o nižjih odmerkih in/ali podaljšanih odmernih intervalih (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Angusta pri nosečnicah, mlajših od 18 let, v kliničnih preskušanjih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

- Zdravilo Angusta mora dati le izkušeno porodno osebje v bolnišnici, kjer je na voljo oprema za neprekinjeno spremljanje ploda in maternice.
- Pred uporabo zdravila Angusta je treba skrbno oceniti stanje materničnega vratu.

- Zdravilo Angusta je treba vzeti peroralno s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Angusta je kontraindicirano:

- ob preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- ko se je porod že začel
- ob sumu ali dokazani ogroženosti ploda pred indukcijo poroda (npr. neuspešen nestresni ali stresni test, obarvanje plodovnice z mekonijem ali fetalni distress v anamnezi ali kot diagnoza)
- po dajanju oksitocinskih in/ali drugih zdravil za indukcijo poroda (glejte poglavje 4.2, 4.4, 4.5 in 5.2)
- ob sumu na ali dokazane brazgotine v maternici zaradi predhodnih posegov na maternici ali materničnem vratu, npr. zaradi poroda s carskim rezom
- pri nepravilnosti maternice (npr. dvoroga maternica), ki onemogoča vaginalni porod
- ob predležeči posteljici (placenta previa) ali nepojasnjeni vaginalni krvavitvi po 24. tednu gestacije v tej nosečnosti
- pri nepravilni legi ploda, zaradi katere je vaginalni porod kontraindiciran
- pri bolnici z odpovedjo delovanja ledvic ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Angusta mora dati le izkušeno porodno osebje v bolnišnici, kjer je na voljo oprema za neprekinjeno spremljanje ploda in maternice, pred uporabo zdravila pa je treba skrbno oceniti stanje materničnega vratu.

Zdravilo Angusta lahko povzroči prekomerno stimulacijo maternice.

Če so kontrakcije maternice podaljšane ali prekomerne ali obstaja klinični sum za ogroženost matere ali otroka, dodatne tablete zdravila Angusta ne smete dati. Če se prekomerne kontrakcije maternice nadaljujejo, uvedite zdravljenje v skladu z lokalnimi smernicami.

Pri bolnicah s preeklampsijo je treba izključiti dokaze ali sum na ogroženost ploda (glejte poglavje 4.3). Podatkov o uporabi mizoprostola pri nosečnicah s hudo obliko preeklampsije, za katero so značilni hemolitična anemija, zvišane vrednosti jetrnih encimov, nizko število trombocitov (HELLP sindrom), drugimi znaki odpovedovanja organov ali z drugimi znaki prizadetosti CZS, ne le z blagimi glavoboli, ni ali so omejeni.

Zaradi horioamnionitisa bo morda potreben hiter porod. Odločitve o antibiotičnem zdravljenju, indukciji poroda ali carskem rezu bodo prepuščene zdravniku.

Kliničnih podatkov o uporabi mizoprostola pri ženskah, pri katerih so plodove ovojnice počile več kot 48 ur pred dajanjem mizoprostola, ni oziroma so omejeni.

Učinek mizoprostola in oksitocina je lahko sinergističen/aditiven. Sočasna uporaba oksitocina je kontraindicirana. Glejte poglavje 4,3. Zdravilo Angusta se izloči po 4 urah. Glejte poglavje 5.2. Pred dajanjem oksitocina je priporočljivo počakati, da pretečejo najmanj 4 ure od zadnjega odmerka zdravila Angusta (glejte poglavja 4.2 in 4.5).

Kliničnih podatkov o uporabi mizoprostola pri večplodni nosečnosti ni oziroma so omejeni. Kliničnih podatkov o uporabi mizoprostola pri veliki multiparnosti (mnogorodnicah s 5 ali več nosečnostmi) ni oziroma so omejeni.

Kliničnih podatkov o uporabi mizoprostola pred 37. tednom nosečnosti ni oziroma so omejeni (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo Angusta se lahko uporabi samo, če je indukcija poroda klinično indicirana.

Podatkov o uporabi mizoprostola pri bolnicah z modificiranim rezultatom ocene po Bishopu (mBS) > 6 ni oziroma so omejeni.

Pri pacientkah, pri katerih je bil porod induciran s katero koli fiziološko ali farmakološko metodo, so opisali povečano tveganje za poporodno diseminirano intravaskularno koagulacijo.

Pri nosečnicah z okvaro jeter ali ledvic je treba razmisliti o nižjih odmerkih in/ali podaljšanih odmernih intervalih (glejte poglavje 5.2).

To zdravilo vsebuje 0,874 mg natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Angusta niso izvedli.

Sočasna uporaba zdravil, ki vzpodbujajo krčenje maternice, ali drugih snovi za indukcijo poroda je kontraindicirana zaradi možnega stopnjevanja uterotoničnega učinka (glejte poglavje 4.2, 4.3, 4.4 in 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Angusta so preučevali na nosečnicah od ≥ 37 tednov gestacije dalje.

Zdravilo Angusta se pred 37. tednom nosečnosti lahko uporablja samo, če je to klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Angusta se uporablja za indukcijo poroda v nizkem odmerku in le za kratek čas ob samem koncu nosečnosti. Če se uporablja v tem obdobju nosečnosti, ne pomeni tveganja za nastanek malformacij ploda. Zdravila Angusta se ne sme uporabljati v nobenem drugem obdobju nosečnosti: poročali so, da se je tveganje za pojav malformacij ploda (vključno z Moebiusovim sindromom, sindromom amnijskih trakov in anomalijami centralnega živčnega sistema) ob izpostavitvi mizoprostolu v prvem trimesečju nosečnosti potrojilo.

Dojenje

Študije, ki bi preučevale količino mizoprostolne kisline v kolostrumu ali mleku doječih mater po uporabi zdravila Angusta, niso bile izvedene.

Po peroralni uporabi tablet mizoprostola so v mleku doječih mater zaznali mizoprostolno kislino.

Iz farmakokinetičnih preskušanj je razvidno, da se peroralni mizoprostol (v odmerkih 600 mikrogramov in 200 mikrogramov) izloča v materino mleko, pri čemer koncentracija zdravila zelo hitro naraste in upade. Najvišja koncentracija mizoprostolne kisline v iztisnjem mleku je bila dosežena v 1 uri po odmerjanju in je znašala 7,6 pg/ml (% CV 37%) po enkratnem odmerku 200 mikrogramov in 20,9 pg/ml (% CV 62%) po enkratnem odmerku 600 mikrogramov mizoprostola. Po preteku petih razpolovnih dob (3,75 ur) v plazmi matere ostanejo zanemarljive količine mizoprostola, še manjše pa so koncentracije, ki preostanejo v materinem mleku. Z dojenjem mati lahko prične 4 ure po zadnjem odmerku zdravila Angusta.

Plodnost

Študije plodnosti in embrionalnega razvoja pri podganah so pokazale, da mizoprostol lahko vpliva na implantacijo in resorpcijo, vendar to za indicirano uporabo zdravila Angusta v pozni nosečnosti ni pomembno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Navedba smiselno ni potrebna.

4.8 Neželeni učinki

O neželenih učinkih iz spodnje preglednice so poročali pri 41 preskušanjih, v katerih je skupno 3152 žensk prejelo peroralni mizoprostol v odmerkih 20-25 mikrogramov vsaki 2 uri ali 50 mikrogramov vsake 4 ure. Dodatno so navedeni tudi neželeni učinki, o katerih so poročali v programu sočutne uporabe, v katerem je približno 29.000 žensk prejelo zdravilo Augusta za indukcijo poroda.

Organski sistem	zelo pogosti ($\geq 1/10$)	pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) ¹⁾
Bolezni živčevja				omotičnost, konvulzije pri novorojencu*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				neonatalna asfiksija* neonatalna cianoza*
Bolezni prebavil	<i>pri odmerku 50 mikrogramov vsake 4 ure: navzea²⁾ bruhanje³⁾</i>	<i>driska pri odmerku 25 mikrogramov vsaki 2 uri: navzea²⁾ bruhanje³⁾</i>		
Bolezni kože in podkožja				srbeči izpuščaj
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	<i>obarvanje plodovnice z mekonijem pri odmerku 25 mikrogramov vsaki 2 uri: popородna krvavitev⁵⁾</i>	<i>hiperstimulacija uterusa⁴⁾ pri odmerku 50 mikrogramov vsake 4 ure: popородna krvavitev⁵⁾</i>		fetalna acidoza* prezgodnje luščenje posteljice ruptura uterusa
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		mrzlica pireksija		

Organski sistem	zelo pogosti ($\geq 1/10$)	pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) ¹⁾
Preiskave		<i>pri odmerku 50 mikrogramov vsake 4 ure: nizek rezultat ocene po Apgarjevi*⁶⁾ nenormalen srčni utrip pri plodu*⁷⁾</i>	<i>pri odmerku 25 mikrogramov vsaki 2 uri: nizek rezultat ocene po Apgarjevi*⁶⁾ nenormalen srčni utrip pri plodu*⁷⁾</i>	

* Neželeni učinki pri novorojenčku.

¹⁾ Neželeni učinki, o katerih so poročali iz programa sočutne uporabe, ki je vključeval danske, norveške in finske porodničnice, pri katerem je približno 29.000 žensk prejelo zdravilo Angusta za indukcijo poroda.

²⁾ Navzea je bila pogosta pri odmerku 25 mikrogramov vsaki 2 uri in zelo pogosta pri odmerku 50 mikrogramov vsake 4 ure.

³⁾ Bruhanje je bilo pogosto pri odmerku 25 mikrogramov vsaki 2 uri in zelo pogosto pri odmerku 50 mikrogramov vsake 4 ure.

⁴⁾ Poročali so o hiperstimulaciji uterusa s spremembami srčnega utripa pri plodu in brez njih.

⁵⁾ Poporodna krvavitev je bila zelo pogosta pri odmerku 25 mikrogramov vsaki 2 uri in pogosta pri odmerku 50 mikrogramov vsake 4 ure.

⁶⁾ Nizek rezultat ocene po Apgarjevi je bil občasen pri odmerku 25 mikrogramov vsaki 2 uri in pogost pri odmerku 50 mikrogramov vsake 4 ure.

⁷⁾ O nenormalnem srčnem utripu pri plodu so poročali v povezavi s hiperstimulacijo uterusa.

Hiperstimulacija uterusa s spremembami srčnega utripa pri plodu je bila občasna pri odmerku 25 mikrogramov vsaki 2 uri in pogosta pri odmerku 50 mikrogramov vsake 4 ure.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju zdravila Angusta ni podatkov.

V primeru simptomov prevelikega odmerjanja (na primer prevelike stimulacije uterusa, ki povzroči podaljšane ali premočne kontrakcije), je treba prenehati z odmerjanjem zdravila Angusta in uvesti zdravljenje skladno z lokalnimi smernicami. Možne posledice hiperstimulacije uterusa vključujejo motnje srčnega utripa pri plodu in asfiksijo, pri čemer je treba razmisliti o carskem rezu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga ginekološka zdravila, zdravila za spodbujanje krčenja maternice, prostaglandini, oznaka ATC: G02AD06

Mehanizem delovanja

Mizoprostol je sintetični analog prostaglandina E₁ (PGE₁), naravno prisotna snov, ki spodbuja krčenje maternice. Za prostaglandine tipa E in F je bilo dokazano, da zvišajo aktivnost kolagenaze v fibroblastih materničnega vratu pri samicah kuncev *in vitro* in da povzročajo dozorevanje materničnega vratu in kontrakcije maternice *in vivo*. Ti farmakodinamski učinki veljajo za mehanizem delovanja, pomemben za klinični učinek zdravila Augusta.

PGE analogi imajo tudi številne druge učinke, npr. sproščanje bronhialnih in trahealnih mišic, zvišanje izločanja sluzi in zmanjšanje izločanja kisline in pepsina v želodcu, zvišanje pretoka krvi skozi ledvice, zvišanje koncentracij adrenokortikotropnih hormonov in prolaktina v obtoku. Pri kratkotrajnem zdravljenju velja, da ti farmakodinamski učinki nimajo kliničnega pomena.

Klinična učinkovitost in varnost

Odmerjanje 25 mikrogramov vsaki 2 uri

Poznavanje varnosti in učinkovitosti temelji na meta analizi 4 kliničnih študij, v katerih je 637 žensk prejelo peroralni odmerek 20-25 mikrogramov mizoprostola vsaki 2 uri.

Primerjalno zdravilo	Število študij	izpostavljenost peroralnemu odmerku 20-25 mikrogramov mizoprostola vsaki 2 uri
oksitocin	2	169 žensk
dinoproston ¹⁾	2 (ena dvojno slepa)	468 žensk (365 v dvojno slepi študiji)

¹⁾ vaginalna uporaba dinoprostona

V treh izmed preskušanj (596 žensk) je bil glavni vključitveni kriterij donošena (terminska) nosečnost. V enem preskušanju (41 žensk) je bil glavni vključitveni kriterij donošena (terminska) nosečnost in predporodni razpok plodovih ovojnic (Prelabour Rupture of Membranes, PROM). Dvojno slepo preskušanje Dodd 2006 velja za ključno in je v nadaljevanju podrobno opisana:

Dodd 2006 je bila randomizirana, dvojno slepa, dvojno zakrita, aktivno nadzorovana (z vaginalnim gelom z dinoprostonom) študija (N=365/376). Primerne za vključitev so bile ženske v času donošene nosečnosti (> 36 tednov + 6 dni), ki so nosile 1 otroka v glavični vstavi brez zapletov in z rezultatom ocene po Bishopu < 7. Primarni opazovani dogodki so bili vaginalni porod, ki ni bil dosežen v 24 urah, hiperstimulacija uterusa s spremembo srčnega utripa pri plodu in carski rez.

Med peroralno danim mizoprostolom in vaginalno danim dinoprostonom z vidika vaginalnega poroda, ki ni bil dosežen v 24 urah, ni bilo statistično značilnih razlik (mizoprostol peroralno 168/365 (46,0%) in dinoproston 155/376 (41,2%); relativno tveganje 1,12, 95% interval zaupanja 0,95 to 1,32; P = 0,134). Tveganje za hiperstimulacijo uterusa s spremembo srčnega utripa pri plodu, carski rez in nizek rezultat ocene po Apgarjevi je bilo v skupini, ki je peroralno prejela mizoprostol, nižje (ni statistično značilno). Tveganje za hiperstimulacijo uterusa brez sprememb srčnega utripa pri plodu je bilo pri ženskah, ki so bile peroralno zdravljene z mizoprostolom, statistično značilno nižje. Razlik v sekundarnih opazovanih dogodkih, kot je pH vrednost krvi v popkovnici ali izguba krvi, ni bilo.

Odmerjanje 50 mikrogramov vsake 4 ure

Poznavanje varnosti in učinkovitosti temelji na meta analizi 23 kliničnih preskušanj, v katerih je 2.515 žensk prejelo peroralni odmerek 50 mikrogramov mizoprostola vsake 4 ure.

Primerjalno zdravilo	Število študij	Izpostavljenost peroralnemu odmerku 50 mikrogramov mizoprostola vsake 4 ure
placebo	3 (dve dvojno slepi)	247 žensk (97 v dvojno slepih študijah)
oksitocin	2	91 žensk
dinoproston ¹⁾	3	155 žensk
mizoprostol vaginalno	10 (tri dvojno slepe)	867 žensk (215 v dvojno slepih študijah)
druga primerjalna zdravila ²⁾	5 (ena dvojno slepa)	1155 žensk (32 v dvojno slepi študiji)

¹⁾ dinoproston dan vaginalno ali intracervikalno

²⁾ titrirani peroralno dani mizoprostol, višji odmerki peroralno danega mizoprostola, kombinacije oksitocina in PGE gela in Foleyev kateter

Glavni vključitveni kriterij v vseh treh s placebom nadzorovanih preskušanjih je bil PROM.

V eni od študij, kjer je potekala primerjava z oksitocinom, je bil glavni vključitveni kriterij PROM (55 žensk), v drugi študiji je bil glavni vključitveni kriterij donošena (terminska) nosečnost (36 žensk).

Vse tri študije, v katerih je potekala primerjava z dinoprostonom (danim vaginalno ali intracervikalno) so bile študije odprtega tipa. V eni od študij je bil glavni vključitveni kriterij PROM (31 bolnic), pri drugih dveh študijah pa je bil glavni vključitveni kriterij donošena (terminska) nosečnost (124 žensk).

Tri izmed študij, v katerih je potekala primerjava z vaginalno uporabljenim mizoprostolom, so bile dvojno slepe (izpostavljenih je bilo 215 žensk). V eni dvojno slepi študiji je bil glavni vključitveni kriterij PROM (51 žensk). V dveh drugih dvojno slepih študijah je bil glavni vključitveni kriterij donošena (terminska) nosečnost (164 žensk). Preostalih sedem študij je bilo odprtega tipa z glavnim vključitvenim kriterijem donošena (terminska) nosečnost (652 žensk).

V dodatnih 5 študijah (1155 žensk) so primerjali uporabo z različnimi primerjalnimi zdravili kot so titrirani mizoprostol, višji odmerki mizoprostola, kombinacije oksitocina in PGE gela in Foleyev kateter. Ta preskušanja so podale le podporne podatke glede varnosti zdravila.

Dvojno slepo preskušanje Bennett 1998 in Levy 2007 veljata za ključni in sta v nadaljevanju podrobneje opisani:

Bennett 1998 je bila randomizirana dvojno slepa aktivno (z vaginalno danim mizoprostolom) nadzorovana študija (N=104/102), v kateri so primerjali peroralno uporabo mizoprostola v odmerku 50 mikrogramov vsake 4 ure z vaginalno uporabo pri ženskah z donošeno (terminsko) nosečnostjo in intaktnimi plodovimi ovojnicami. Študija je bila stratificirana glede na nizek (<7) ali visok (≥7) rezultat ocene po Bishopu. Primarni opazovani dogodek je bil čas od indukcije poroda do vaginalnega poroda. Drugi opazovani dogodki so bili pogostnost prekomerne aktivnosti uterusa, ki je vodila v nenormalen srčni utrip pri plodu (FHR, fetal heart rate), neonatalna obolevnost (merjena s kislinsko-bazno analizo krvi v popkovnici in ACOG kriteriji za asfiksijo ob porodu), porod s carskim rezom, neželeni učinki na gastrointestinalni sistem matere in zadovoljstvo bolnice.

Čas od indukcije do poroda je bil statistično značilno krajši pri vaginalno danem mizoprostolu (14,1 h) kot pri peroralno danem misoprostolu (17,9 h, p=0,004).

Pri drugih opazovanih dogodkih, kot sta tveganje za hiperstimulacijo uterusa s spremembo srčnega utripa pri plodu in carski rez, je bilo tveganje manjše (ni statistično značilno) v skupini, ki je mizoprostol prejela

peroralno. Tveganje za hiperstimulacijo uterusa brez sprememb plodovega srčnega utripa je bilo pri ženskah, ki so mizoprostol prejele peroralno, statistično značilno nižje.

Levy 2007 je bila dvojno slepa študija (N=64/66), v kateri so pri ženskah s predporodnim razpokom plodovih ovojnic (PROM) primerjali odmerjanje 50 mikrogramov mizoprostola vsake 4 ure s placebom. Primarni opazovani dogodek je bil porod v 24 urah od PROM.

Čas do poroda je bil v primerjavi s placebom v skupini, ki je prejela mizoprostol, statistično značilno krajši, pri čemer je bila pogostnost hiperstimulacije uterusa le rahlo (statistično neznačilno) povečana. Za druge z varnostjo povezane opazovane dogodke, kot je npr. carski rez, kaže, da je tveganje v skupini, ki je peroralno prejela mizoprostol, manjše (ni statistično značilno). Nobeden izmed novorojencev v 5. minuti ni dosegel rezultata ocene po Apgarjevi, ki bil bil manjši od 7.

Klinična študija (AZ-201) je podprla varnost in učinkovitost zdravila Angusta za indukcijo poroda.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Angusta za induciranje poroda pri vseh podskupinah pediatrične populacije za odobreno indikacijo zdravila (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Mizoprostol, ki je ester, se hitro presnovi do aktivnega presnovka, mizoprostolne kisline. V plazmi je moč zaznati le mizoprostolno kislino. Kislina se pred izločanjem v urin nadalje presnavlja v neaktivna kislinska metabolita dinor in tatanor.

Po zaužitju zdravila Angusta se mizoprostol hitro absorbira, najvišje plazemske koncentracije aktivnega presnovka (mizoprostolne kisline) se pojavijo po približno 30 minutah. Srednji razpolovni čas izločanja mizoprostola iz plazme je približno 45 minut.

Glede na odmere normalizirani površini pod krivuljo (AUC) po 25 oziroma 50 mikrogramih mizoprostola (zdravilo Angusta) se statistično nista pomembno razlikovali. Mediana \pm SD je bila 107,8 \pm 53,16 oziroma 128,1 \pm 45,60 h \cdot pg/ml.

Mizoprostolna kislina se v manj kot 90% veže na serumske beljakovine, vezava je v terapevtskih odmerkih neodvisna od koncentracije.

Dajanje mizoprostola s hrano ne vpliva na biorazpoložljivost mizoprostola, vendar zaradi počasnejše absorpcije povzroči znižanje najvišjih plazemskih koncentracij.

Študije kažejo, da bolniki z okvaro delovanja ledvic ali jeter težijo proti višjim C_{max} , AUC and $t_{1/2}$. Glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Objavljeni podatki iz študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, mutagenosti, kancerogenega potenciala in reproduktivne toksičnosti, opravljenih z mizoprostolom, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri ljudeh je bila izpostavljenost mizoprostolu v zgodnji nosečnosti (splav, zgodnja medikamentozna prekinitve nosečnosti) povezana z multiplimi kongenitalnimi defekti. Ker študije teratogenosti ne potrjujejo direktne teratogenosti mizoprostola, naj bi bile te malformacije posledica motenj ožilja in motene oskrbe razvijajočega se embrija s krvjo zaradi kontrakcij uterusa, povzročenih z mizoprostolom, ki je bil dan za medikamentozno prekinitve nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hipromeloza
mikrokristalna celuloza
koruzni škrob
krospovidon
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Angusta je na voljo v pakiranju s pretisnim omotom z dvoslojno aluminijasto folijo, ki vsebuje 8 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02450/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 4. 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 31. 8.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.8.2021