

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ANGUSTA 25 mikrogramov tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 25 mikrogramov mizoprostolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele neobalené oválne tablety s rozmermi 7,5 x 4,5 mm s deliacou ryhou na jednej strane a hladké na druhej strane. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Angusta je indikovaná na vyvolanie pôrodu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaný dávkovací režim Angusty je 25 mikrogramov perorálne každé dve hodiny alebo 50 mikrogramov perorálne každé štyri hodiny podľa postupov nemocnice. Maximálna dávka je 200 mikrogramov počas 24 hodín.

Môže sa vyskytnúť synergický/doplňujúci účinok mizoprostolu a oxytocínu. Koncentrácie kyseliny mizoprostolovej v plazme sú zanedbateľné po 5 polčasoch (3,75 hodiny), pozri časť 5.2. Pred podaním oxytocínu sa odporúča počkať 4 hodiny od poslednej dávky Angusty (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Vzhľadom na nedostatok klinických údajov sa použitie Angusty odporúča od 37. týždňa gravidity, keď je stav krčka maternice nepriaznivý (Bishopove skóre <7).

Špeciálne populácie

U tehotných žien s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je potrebné zvážiť nižšiu dávku a/alebo dlhšie intervaly dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Angusty u tehotných žien mladších ako 18 rokov nebola v klinických skúšaní stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

- Angustu má podávať len vyškolený pôrodnický personál v nemocničnom prostredí, v ktorom je dostupné vybavenie na nepretržité monitorovanie plodu a maternice.
- Pred podaním Angusty sa má stav krčka maternice dôkladne vyšetriť.

- Angusta sa má užívať perorálne s pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Angusta je kontraindikovaná:

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- ak sa pôrod už začal;
- v prípade dôkazu alebo podozrenia na ohrozenie plodu pred vyvolávaním pôrodu (napr. neúspešný non-stress test alebo stress test, mekóniom v amniotickej tekutine alebo diagnóza či anamnéza nepotvrdzujúca stav plodu);
- keď sa podávajú uterotonické lieky a/alebo iné prípravky na vyvolanie pôrodu (pozri časť 4.2, 4.4, 4.5 a 5.2);
- v prípade podozrenia alebo dôkazu o jazve na maternici v dôsledku predchádzajúcej operácie maternice alebo krčka maternice, napr. cisárskeho rezu;
- v prípade abnormality maternice (napr. uterus bicornis), ktoré zabraňujú prirodzenému pôrodu;
- v prípade placenta praevia alebo nevysvetliteľného krvácania po 24 týždňoch gravidity v prípade tohto tehotenstva;
- v prípade nesprávnej polohy plodu v maternici, kedy sa kontraindikuje prirodzený pôrod;
- u pacientok s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Angustu má podávať len vyškolený pôrodnický personál v nemocničnom prostredí, kde sú k dispozícii zariadenia na nepretržité monitorovanie plodu a maternice a krčok maternice sa má pred podaním lieku starostlivo vyhodnotiť.

Angusta môže spôsobiť nadmernú stimuláciu maternice.

Keď kontrakcie maternice trvajú dlho alebo sú príliš silné alebo existujú klinické obavy o matku či dieťa, ďalšie tablety Angusty sa nemajú podávať. Ak nadmerné kontrakcie maternice pokračujú, je potrebné začať liečbu podľa miestnych pokynov.

U žien s preeklampsiou je potrebné vylúčiť dôkazy o ohrození plodu alebo podozrenie z neho (pozri časť 4.3). K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené klinické údaje o podávaní mizoprostolu u tehotných žien so závažnou preeklampsiou vyznačujúcou sa hemolytickou anémiou, zvýšenými pečenejmi enzýmami, syndrómom nízkeho počtu krvných doštičiek (HELLP), iného postihnutia koncových orgánov alebo nálezov na CNS iných, ako je mierna bolesť hlavy.

Chorioamnionitída môže vyžadovať rýchly pôrod; rozhodnutia ohľadom antibiotickej liečby, indukovania pôrodu alebo cisárskeho rezu závisia od uváženia lekára.

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené klinické údaje o použití mizoprostolu u žien s prasknutou membránou viac ako 48 hodín pred podaním mizoprostolu.

Môže sa vyskytnúť synergický/doplňujúci účinok mizoprostolu a oxytocínu. Súbežné podávanie oxytocínu je kontraindikované. Pozri časť 4.3. Angusta sa odbúra po 4 hodinách. Pozri časť 5.2. Pred podaním oxytocínu sa odporúča počkať 4 hodiny po poslednej dávke Angusty (pozri časti 4.2 a 4.5).

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené klinické údaje týkajúce sa použitia mizoprostolu v prípade mnohopočetných tehotenstiev. K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené klinické údaje týkajúce sa použitia mizoprostolu u rodičiek s viacerými predchádzajúcimi pôrodmi.

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené klinické údaje týkajúce sa použitia mizoprostolu pred 37. týždňom gravidity.

Angusta sa má používať, len keď je vyvolanie pôrodu klinicky indikované.

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené údaje o užívaní mizoprostolu u tehotných žien s Bishopovým skóre (mBS) >6.

Zvýšené riziko popôrodnej diseminovanej intravaskulárnej koagulácie bolo opísané u pacientok, ktorých pôrod bol vyvolaný akoukoľvek fyziologickou alebo farmakologickou metódou.

U tehotných žien s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je potrebné zvážiť nižšiu dávku a/alebo dlhšie intervaly dávkovania (pozri časť 5.2).

Liek obsahuje 0,874 mg sodíka v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Angustou.

Súbežné používanie uterotonických liekov alebo iných prípravkov na vyvolanie pôrodu je kontraindikované z dôvodu možného zvýšeného uterotonického účinku (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4 a 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Angusta bola skúmaná u tehotných žien v ≤ 37 . týždni gravidity.

Angusta sa má používať pred 37. týždňom gravidity, len ak je to medicínsky indikované (pozri časť 4.4).

Angusta sa používa na vyvolanie pôrodu s nízkym dávkovaním mizoprostolu počas krátkočasového obdobia na úplnom konci tehotenstva. Pri použití v tomto štádiu tehotenstva neexistuje riziko malformácií plodu. Angusta sa nesmie použiť v žiadnej inej fáze tehotenstva: trojnásobne zvýšené riziko malformácií plodu (vrátane Moebiovho syndrómu, syndrómu amniotickej pásky a anomálií centrálného nervového systému) bolo hlásené ak v tehotenstve došlo k vystaveniu mizoprostolu v prvom trimestri.

Dojčenie

Na preskúmanie množstva kyseliny mizoprostolovej v kolostre alebo materskom mlieku po užití Angusty neboli vykonané žiadne štúdie.

Mizoprostol bol zistený v ľudskom mlieku po perorálnom podaní mizoprostolu vo forme tabliet.

Farmakokinetické skúšania odhalili, že perorálne podávaný mizoprostol (v dávkach 600 μg a 200 μg) sa vylučuje do materského mlieka s hladinami lieku, ktoré veľmi rýchlo stúpnu a klesnú. Maximálna koncentrácia kyseliny mizoprostolovej vo vylúčenom materskom mlieku bola dosiahnutá do 1 hodiny po podaní dávky a bola 7,6 pg/ml (% CV 37 %) a 20,9 pg/ml (% CV 62 %) po podaní jednotlivej dávky 200 μg a 600 μg mizoprostolu (v uvedenom poradí). Zanedbateľné množstvo kyseliny mizoprostolovej zostáva v plazme u matky po 5 polčasoch (3,75 hodiny) a ešte menšia koncentrácia v materskom mlieku. Dojčenie sa môže začať 4 hodiny po podaní poslednej dávky Angusty.

Fertilita

Štúdie fertility a embryonálneho vývoja u potkanov preukázali, že mizoprostol môže mať vplyv na implantáciu a resorpciu. Pre uvedené použitie Angusty v neskoršej fáze gravidity sa to však považuje za bezvýznamné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky uvedené v nasledujúcej tabuľke boli hlásené v 41 skúšaníach, kde bolo celkovo 3 152 žien vystavených perorálne podanému mizoprostolu v dávkach 20 – 25 µg každé 2 hodiny alebo 50 µg každé 4 hodiny. Okrem toho sú uvedené aj nežiaduce udalosti hlásené v programe umožňujúcom poskytnúť pacientke liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku bolo približne 29 000 žien vystavených Anguste na vyvolanie pôrodu.

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté (≤ 1/10) | Časté (≤ 1/100 až < 1/10) | Menej časté (≤ 1/1,000 až < 1/100) | neznáme (z dostupných údajov) 1) |
|---|---|---|---|--|
| Poruchy nervového systému | | | | Závrat Kŕče novorodenca* |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | | | Asfyxia novorodenca* Cyanóza novorodenca* |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | <i>Pri 50 µg za 4 hodiny: Nevôľnosť²⁾ Vracanie³⁾</i> | Hnačka <i>Pri 25 µg za 2 hodiny: Nevôľnosť²⁾ Vracanie³⁾</i> | | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | | | Svrbiaca vyrážka |
| Tehotenstvo, šestonedelie a perinatálne podmienky | Pošpinenie mekóniom <i>Pri 25 µg za 2 hodiny: Popôrodné krvácanie⁵⁾</i> | Hyperstimulácia maternice ⁴⁾ <i>Pri 50 µg za 4 hodiny: Popôrodné krvácanie⁵⁾</i> | | Acidóza plodu* Predčasné oddelenie placenty Prasknutie maternice |
| Celkové poruchy a lokálne reakcie po podaní | | Zimnica Pyrexia | | |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | | <i>Pri 50 µg za 4 hodiny: Nízke Apgarovej skóre*⁶⁾ Abnormálna srdcová frekvencia plodu*⁷⁾</i> | <i>Pri 25 µg za 2 hodiny: Nízke Apgarovej skóre*⁶⁾ Abnormálna srdcová frekvencia plodu*⁷⁾</i> | |

*Nežiaduca reakcia novorodenca

1) Nežiaduce reakcie boli hlásené z programu umožňujúceho poskytnúť pacientke liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku vrátane pôrodníc v Dánsku, Nórsku a Fínsku, kde približne 29 000 žien bolo vystavených Anguste na vyvolanie pôrodu.

- 2) nevoľnosť bola častá pri podaní 25 µg každé 2 hodiny a veľmi častá pri podaní 50 µg každé 4 hodiny.
- 3) Vracanie bolo časté pri podaní 25 µg každé 2 hodiny a veľmi časté pri podaní 50 µg každé 4 hodiny.
- 4) Hyperstimulácia maternice bola hlásená so zmenami srdcovej frekvencie plodu alebo bez nich.
- 5) Popôrodné krvácanie bolo časté pri podaní 25 µg každé 2 hodiny a veľmi časté pri podaní 50 µg každé 4 hodiny.
- 6) Nízke Apgarovej skóre bolo menej časté pri podaní 25 µg každé 2 hodiny a veľmi časté pri podaní 50 µg každé 4 hodiny.
- 7) Abnormálna srdcová frekvencia plodu bola hlásená v spojitosti s hyperstimuláciou maternice. Hyperstimulácia maternice so zmenami v srdcovej frekvencii plodu boli menej časté pri podaní 25 µg každé 2 hodiny a veľmi časté pri podaní 50 µg každé 4 hodiny.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o predávkovaní Angustou.

V prípade príznakov predávkovania (napr. nadmerná stimulácia maternice spôsobujúca dlhotrvajúce alebo nadmerné kontrakcie) je potrebné dávkovanie Angusty ukončiť a začať liečbu v súlade s miestnymi pokynmi. Medzi potenciálne následky hyperstimulácie maternice patrí porucha srdcovej frekvencie a asfyxia plodu, kedy je potrebné zvážiť cisársky rez.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné gynekologiká, uterotoniká, prostaglandíny, ATC kód: G02AD06

Mechanizmus účinku

Mizoprostol je syntetický analóg Prostaglandínu E1 (PGE1), prirodzene sa vyskytujúcej uterotonnickej látky. Preukázalo sa, že prostaglandíny série F a E zvyšujú aktivitu kolagenázy vo fibroblastoch krčka maternice u králikov in vitro a spôsobujú dozrievanie krčka a kontrakcie maternice in vivo. Tieto farmakodynamické účinky sa považujú za mechanizmus účinku relevantný pre klinický účinok Angusty.

Analógy PGE majú tiež viaceré ďalšie účinky, napr. uvoľnenie svalov priedušiek a trachey, zvýšenú sekréciu hlienov a zníženie sekrécie kyseliny a pepsínu v žalúdku, zvýšenie prietoku krvi v obličkách, zvýšenie cirkulačných koncentrácií adrenokortikotropného hormónu a prolaktínu. Tieto farmakodynamické účinky sa považujú pri krátkodobej liečbe za klinicky nevýznamné.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dávkovanie 25 µg každé 2 hodiny

Poznatky o účinnosti a bezpečnosti sú založené na metaanalýze 4 klinických skúšaní, kde bolo 637 žien vystavených režimu dávkovania perorálne podávaného mizoprostolu 20 – 25 µg každé 2 hodiny.

| | | |
|-------------------------|----------------------|---|
| Porovnávací liek | Počet skúšaní | Vystavenie perorálnemu mizoprostolu 20 alebo 25 µg za 2 hodiny |
|-------------------------|----------------------|---|

| | | |
|---------------------------|-----------------------------|---|
| Oxytocín | 2 | 169 žien |
| Dinoprostón ¹⁾ | 2 (jedno dvojito zaslepené) | 468 žien (365 v dvojito zaslepenom skúšaní) |

1) Dinoprostón podávaný vaginálne

V troch skúšaniach (596 žien) bolo hlavné kritérium na zaradenie obdobie tehotenstva. V prípade jedného skúšania (41) žien bolo hlavným kritériom zaradenia obdobie tehotenstva a predpôrodné prasknutie membrán (PROM – prelabour rupture of membrans). Dvojito zaslepené skúšanie Dodd 2006 sa považovalo za kľúčové a je podrobne opísané ďalej.

Dodd 2006 bolo randomizované dvojito zaslepené, dvojito maskované, aktívne kontrolované (vaginálne podávaný gél dinoprostónu) skúšanie (N=365/376). Ženy vo vysokom štádiu tehotenstva (> 36 týždňov + 6 dní) s jedným tehotenstvom v cefalickej prezentácii bez komplikácií a Bishopovým skóre <7 boli vhodné na zaradenie. Primárne koncové ukazovatele bolo nedosiahnutie prirodzeného pôrodu do 24 hodín, hyperstimulácia maternice so zmenou srdcovej frekvencie plodu (FHR – fetal heart rate) a cisárske rezy.

Medzi perorálne podávaným mizoprostolom a vaginálne podávaným dinoprostónom s ohľadom na nedosiahnutie prirodzeného pôrodu po 24 hodinách neboli žiadne štatisticky významné rozdiely (perorálne podávaný mizoprostol 168/365 (46,0 %) v porovnaní s dinoprostónom 155/376 (41,2 %); relatívne riziko 1,12, 95 % interval spoľahlivosti 0,95 až 1,32; P = 0,134).

V skupine s perorálne podávaným mizoprostolom bolo nižšie riziko (štatisticky nevýznamné) hyperstimulácie maternice so zmenami srdcovej frekvencie plodu, cisárskeho rezu a nízkeho Apgarovej skóre. Bolo štatisticky významné nižšie riziko hyperstimulácie maternice bez zmien srdcovej frekvencie plodu u žien liečených perorálne podávaným mizoprostolom. Nebol žiaden rozdiel v sekundárnych výsledkoch, ako napríklad pH pupočnej šnúry a strata krvi.

Dávkovanie 50 µg každé 4 hodiny

Poznatky o účinnosti a bezpečnosti sú založené na metaanalýze 23 klinických skúšaní, kde bolo 2 515 žien vystavených režimu dávkovania perorálne podávaného mizoprostolu 50 µg za 4 hodiny.

| Porovnávací liek | Počet skúšaní | Vystavenie perorálnemu mizoprostolu 50 µg za 4 hodiny |
|--------------------------------------|-----------------------------|---|
| Placebo | 3 (dve dvojito zaslepené) | 247 žien (97 v dvojito zaslepených skúšaniach) |
| Oxytocín | 2 | 91 žien |
| Dinoprostón ¹⁾ | 3 | 155 žien |
| Vaginálne podávaný mizoprostol | 10 (tri dvojito zaslepené) | 867 žien (215 v dvojito zaslepených skúšaniach) |
| Iné porovnávacie lieky ²⁾ | 5 (jedno dvojito zaslepené) | 1 155 žien (32 v dvojito zaslepenom skúšaní) |

1) Dinoprostón podávaný vaginálne alebo intracervikálne

2) Titrovaný perorálne podávaný mizoprostol, vyššia dávka perorálne podávaného mizoprostolu, kombinácie oxytocínu a gélu PGE a Foleyho katéter

Hlavným kritériom zaradenia do všetkých troch skúšaní kontrolovaných placebom bolo PROM. V jednom skúšaní porovnávajúcom liek s oxytocínom bolo hlavným kritériom zaradenia PROM (55 žien) a v ďalšom skúšaní bolo hlavným kritériom zaradenia vysoké štádium tehotenstva (36 žien). Všetky tri skúšania porovnávajúce liek s dinoprostónom (podávaným vaginálne alebo intracervikálne) boli otvorené. V jednom skúšaní bolo hlavným kritériom zaradenia PROM (31 pacientok), pričom

hlavným kritériom zaradenia bolo vysoké štádium tehotenstva (124 žien) v prípade ďalších dvoch skúšaní.

Tri skúšania porovnávajúce liek s vaginálne podávaným mizoprostolom boli dvojito zaslepené (vystavených bolo 215 žien). V jednom dvojito zaslepenom skúšaní bolo hlavným kritériom zaradenia PROM (51 žien). V ďalších dvoch dvojito zaslepených skúšaniach bolo hlavným kritériom zaradenia vysoké štádium tehotenstva (164 žien). Zvyšných sedem skúšaní boli otvorené skúšania s hlavným kritériom zaradenia vysoké štádium tehotenstva (652 žien).

Ďalších 5 skúšaní (1 155 žien) porovnávalo liek s rôznymi porovnávacími liekmi, ako je titrovaný mizoprostol, vyššia dávka mizoprostolu, kombinácie oxytocínu a gélu PGE a Foleyho katéter. Tieto skúšania podporili len bezpečnosť.

Dvojito zaslepené skúšania Bennett 1998 a Levy 2007 sa považovali za kľúčové a sú podrobne opísané ďalej.

Bennett 1998 bolo randomizované dvojito zaslepené, aktívne kontrolované (vaginálne podávaný mizoprostol) skúšanie (N = 104/102) porovnávajúce perorálne a vaginálne podávaný mizoprostol 50 µg každé 4 hodiny u žien vo vysokom štádiu tehotenstva s nepoškodenými membránami. Skúšanie bolo stratifikované pre nízke (<7) alebo vysoké (≤7) Bishopovo skóre. Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas od vyvolania do prirodzeného pôrodu. Ďalšie koncové ukazovatele boli výskyt nadmernej aktivity maternice vedúci k abnormálnej srdcovej frekvencii plodu (FHR), úmrtnosť novorodenca (merané podľa acidobázickej analýzy krvi z pupočnej šnúry a kritéria ACOG pre asfyxiu pri narodení), cisársky rez, vedľajšie účinky na gastrointestinálny trakt matky a spokojnosť pacientky.

Čas od vyvolania pôrodu po pôrod bol štatisticky významne kratší pri vaginálne podávanom mizoprostole ako pri perorálne podávanom mizoprostole (14,1 hodiny v porovnaní s 17,9 hodiny, $p = 0,004$).

V prípade iných ukazovateľov, ako je riziko hyperstimulácie maternice s rizikom zmien srdcovej frekvencie plodu a cisársky rez bolo riziko nižšie (štatisticky nevýznamné) v skupine s perorálne podávaným mizoprostolom. Bolo štatisticky nižšie riziko hyperstimulácie maternice bez zmien srdcovej frekvencie plodu v skupine s perorálne podávaným mizoprostolom.

Levy 2007 bolo dvojito zaslepené skúšanie (N = 64/66) skúmajúce dávkovanie 50 µg každé 4 hodiny v porovnaní s placebom u žien s predpôrodným prasknutím membrán (PROM). Primárny koncový ukazovateľ bol pôrod do 24 hodín od PROM.

Čas do pôrodu bol štatisticky významne kratší pri perorálne podávanom mizoprostole v porovnaní so samotným placebom s len miernym (štatisticky nevýznamným) zvýšením frekvencie hyperstimulácie maternice. V prípade iných ukazovateľov pre bezpečnosť, ako je riziko cisárskeho rezu, sa zdalo byť riziko menšie v skupine s perorálne podávaným mizoprostolom (štatisticky nevýznamné). Žiadny novorodenec nemal Apgarovej skóre nižšie ako 7 po 5 minútach.

Klinické skúšanie (AZ-201) podporuje bezpečnosť a účinnosť Angusty na vyvolanie pôrodu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s Angustou vo všetkých podskupinách populácie detí a dospievajúcich na vyvolanie pôrodu pre schválenú indikáciu (informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Mizoprostolu je ester, rýchlo sa metabolizuje na svoj aktívny metabolit kyselinu mizoprostolovú. V plazme možno detegovať len kyselinu mizoprostolovú. Kyselina sa ďalej metabolizuje dráhami beta oxidácie mastných kyselín na neaktívne dinorové a tetranorové metabolity pred vylúčením v moči.

Po perorálnom podaní Angusty sa mizoprostol rýchlo vstrebával, pričom maximálne plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu (kyseliny mizoprostolovej) sa vyskytli približne po 30 minútach. Priemerný polčas eliminácie kyseliny mizoprostolovej je približne 45 minút.

Dávkou normalizované AUC po 25 a 50 µg mizoprostolu (Angusta) sa štatisticky významne nelíšili. Priemer ± smerodajná odchýlka boli 107,8 ± 53,16 a 128,1 ± 45,60 h·pg/ml v uvedenom poradí.

Väzba kyseliny mizoprostolovej na proteíny v sére je nižšia ako 90 % a koncentrácia nie je závislá od terapeutických dávok.

Podanie mizoprostolu s jedlom nemení biologickú dostupnosť kyseliny mizoprostolovej, no znižuje maximálnu koncentráciu v plazme z dôvodu pomalšej miery absorpcie.

Existujú skúšania preukazujúce trend smerom k vyšším C_{max} , AUC a $t_{1/2}$ u pacientov s poškodením obličiek alebo pečene. Pozrite si časti 4.2, 4.3 a 4.4.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Zverejnená literatúra o skúšaniach s mizoprostolom ohľadne bezpečnostnej farmakológie, akútnej a opakovanej toxicity dávky, mutagenity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity neodhalila žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U ľudí bolo vystavenie mizoprostolu v skorých fázach tehotenstva (neúspešní, medikačné prerušenie tehotenstva v skorých fázach) spojené s viacerými vrodenými chybami. Keďže skúšania teratogenity nepotvrdili priame teratogénne účinky mizoprostolu, tieto malformácie sa považujú za spôsobené poškodením ciev a poruchou krvného zásobenia do vyvíjajúceho sa embrya sekundárne popri kontrakciách maternice spôsobených mizoprostolom podaným na medikačné prerušenie tehotenstva.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hypromelóza
Mikrokryštalická celulóza
Kukuričný škrob
Krospovidón
Kroskarmelóza, sodná soľ
Oxid kremičitý, koloidný bezvodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Angusta je k dispozícii v balení v blistri s dvojitou vrstvou hliníka s 8 tabletami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

81/0039/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. februára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021