

1. LEGEMIDLETS NAVN

ANGUSTA 25 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 25 mikrogram misoprostol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit, udrasjert oval tablett med dimensjonen 7,5 x 4,5 mm. Delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden. Tabletten har delestrek men skal ikke deles.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Angusta er indisert til induksjon av fødsel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt doseringsregime for Angusta er 25 mikrogram peroralt hver andre time eller 50 mikrogram peroralt hver fjerde time i henhold til sykehusets rutiner. Den maksimale dosen er 200 mikrogram i løpet av 24 timer.

Det kan være en synergistisk/additiv effekt av misoprostol og oksytocin. Plasmakonsentrasjonen av misoprostolsyre er ubetydelig etter 5 halveringstider (3,75 timer), se pkt. 5.2. Det anbefales derfor å vente 4 timer etter siste dose av Angusta før administrering av oksytocin (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

På grunn av manglende kliniske data anbefales bruk av Angusta fra uke 37 i svangerskapet ved tilfeller hvor cervix er umoden (Bishops score < 7).

Spesielle populasjoner

En lavere dose og/eller et lengre doseringsintervall bør vurderes hos gravide kvinner med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Angusta hos gravide kvinner under 18 år har ikke blitt fastslått i kliniske studier. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

- Angusta bør kun administreres av helsepersonell med utdanning innen fødselshjelp, på sykehus der utstyr for kontinuerlig overvåking av foster og uterus er tilgjengelig. Cervix skal undersøkes nøye før Angusta administreres.
- Angusta tas peroralt sammen med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Angusta er kontraindisert:

- Ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Dersom fødselen har startet
- Ved mistanke om eller bevis på at barnets liv er i fare før induksjon (f.eks. negativ non-stresstest eller stresstest, mekoniumfarget fostervann eller en diagnose eller anamnese der barnets helsetilstand ikke er tilfredsstillende)
- Dersom det er gitt oksytocin og/eller andre legemidler til induksjon av fødsel (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.2)
- Ved mistanke om eller bevis på arrvev fra tidligere kirurgiske inngrep i uterus eller cervix, f.eks. keisersnitt
- Ved avvik i uterus (f.eks. uterus bicornis) som kan forhindre vaginal fødsel
- Ved placenta praevia eller ved vaginalblødning uten kjent årsak etter uke 24 i svangerskapet
- Ved avvik i fosterleie som forhindrer vaginal fødsel
- Hos pasienter med nyresvikt ($\text{GFR} < 15 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Angusta bør kun administreres av helsepersonell med utdanning innen fødselshjelp, på sykehus der utstyr for kontinuerlig overvåking av foster og uterus er tilgjengelig. Cervix skal undersøkes nøye før bruk av legemidlet.

Angusta kan føre til overdreven stimulering av uterus.

Dersom uteruskontraksjonene er langvarige eller svært kraftige, eller dersom det foreligger en klinisk bekymring for mor eller barn, skal det ikke administreres flere tabletter. Dersom de svært kraftige uteruskontraksjonene vedvarer, bør det settes i gang behandling i henhold til lokale retningslinjer.

Hos kvinner med preeklampsi bør bevis eller mistanke om at barnets liv er i fare utelukkes (se pkt. 4.3). Det er ingen eller begrensede kliniske data med misoprostol hos gravide kvinner med alvorlig preeklampsi karakterisert ved hemolytisk anemi, forhøyede leverenzymmer og lavt blodplatetall (HELLP syndrom), andre tilstander i endeorgan eller funn i sentralnervesystemet, unntatt lett hodepine.

Korioamnionitt kan gjøre det nødvendig å fremskynde fødselen. Det er legen som avgjør om antibiotika, fødselsinduksjon eller keisersnitt er nødvendig.

Det er ingen eller begrensede kliniske data med misoprostol hos kvinner som har hatt hull på fosterhinnene i mer enn 48 timer før administrering av misoprostol.

Misoprostol og oksytocin kan gi en synergistisk/additiv effekt. Samtidig administrering av oksytocin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Angusta er eliminert etter 4 timer (se pkt. 5.2). Det anbefales derfor å vente 4 timer etter siste dose av Angusta før administrering av oksytocin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Det er ingen eller begrensede kliniske data med misoprostol i svangerskap med flere fostere. Det er ingen eller begrensede kliniske data med misoprostol ved flerfødslar.

Det er ingen eller begrensede kliniske data med misoprostol før uke 37 i svangerskapet (se pkt. 4.6).

Angusta skal kun brukes dersom induksjon av fødsel er klinisk indisert.

Det er ingen eller begrensede kliniske data med misoprostol hos gravide kvinner med Bishops score > 6.

Det er sett en økt risiko for disseminert intravaskulær koagulasjon postpartum hos pasienter der fødselen er indusert ved en fysiologisk eller farmakologisk metode.

En lavere dose og/eller et lengre doseringsintervall bør vurderes hos gravide kvinner med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Dette legemidlet inneholder 0,874 mg natrium per tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Angusta.

Samtidig bruk av oksytocin eller andre legemidler til induksjon av fødsel er kontraindisert på grunn av risiko for økt uterotisk effekt (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av Angusta er undersøkt hos gravide kvinner i svangerskapsuke ≥ 37 . Angusta skal kun brukes før uke 37 i svangerskapet dersom det er medisinsk indisert (se pkt. 4.4).

Angusta brukes til induksjon av fødsel med en lav dose misoprostol for en kort tidsperiode helt på slutten av svangerskapet. Når det benyttes på slutten av svangerskapet er det ingen risiko for føtale misdannelser. Angusta skal ikke brukes under andre faser av svangerskapet. Det er rapportert tre ganger økt risiko for føtale misdannelser (inkludert Møbius`syndrom, amnionbåndsyndrom og anomalier i sentralnervesystemet) hos gravide som har vært eksponert for misoprostol i første trimester.

Amming

Det er ikke utført studier som undersøker mengden misoprostolsyre i kolostrum eller morsmelk etter bruk av Angusta.

Misoprostol er påvist i morsmelk hos mennesker etter peroral administrering av misoprostol i tablettform.

Farmakokinetiske studier viser at peroral misoprostol (ved doser på 600 mikrogram og 200 mikrogram) utskilles i morsmelk med legemiddelnivåer som stiger og faller svært hurtig. Den maksimale konsentrasjonen av misoprostolsyre i morsmelk ble nådd innen 1 time etter dosering, og var 7,6 pikogram/ml (% CV 37 %) og 20,9 pikogram/ml (% CV 62 %) etter en enkeltadministrering av henholdsvis 200 mikrogram og 600 mikrogram misoprostol. Ubetydelige mengder misoprostolsyre gjenfinnes i mors plasma etter 5 halveringstider (3,75 timer), og enda lavere konsentrasjoner gjenfinnes i morsmelk. Amming kan starte 4 timer etter at siste dose av Angusta er administrert.

Fertilitet

Studier av fertilitet og embryoutvikling hos rotter har vist at misoprostol kan påvirke implantasjon og resorpsjon. Dette er imidlertid ikke relevant for indisert bruk av Angusta i slutten av svangerskapet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene som er angitt i tabellen nedenfor er rapportert i 41 studier hvor totalt 3152 kvinner fikk peroral misoprostol med doser på 20-25 mikrogram hver 2. time eller 50 mikrogram hver 4. time. I tillegg er det angitt bivirkninger som ble rapportert i et program for legemidler under utprøving ("compassionate use"-program), der omtrent 29 000 kvinner fikk Augusta til induksjon av fødsel.

Organklasse-system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < $1/100$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) ¹⁾
Nevrologiske sykdommer				Svimmelhet Neonatale kramper*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Neonatal asfyksi* Neonatal cyanose*
Gastrointestinale sykdommer	<i>Med 50 mikrogram hver 4. time: Kvalme²⁾ Oppkast³⁾</i>	<i>Diaré Med 25 mikrogram hver 2. time: Kvalme²⁾ Oppkast³⁾</i>		
Hud- og underhudssykdommer				Kløende utslett
Graviditet, puerpertale og perinatale lidelser	<i>Mekoniumfarget fostervann Med 25 mikrogram hver 2. time: Postpartum blødning⁵⁾</i>	<i>Hyperstimulering av uterus⁴⁾ Med 50 mikrogram hver 4. time: Postpartum blødning⁵⁾</i>		Føtal acidose* Prematur placentalsøsning Uterusruptur
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Frysninger Pyreksi		
Undersøkelser		<i>Med 50 mikrogram hver 4. time: Lav Apgar score^{*6)} Unormal føtal hjerterytme^{*7)}</i>	<i>Med 25 mikrogram hver 2. time: Lav Apgar score^{*6)} Unormal føtal hjerterytme^{*7)}</i>	

* Neonatal bivirkning

- 1) Bivirkningene som ble rapportert fra programmet for legemidler under utprøving ("compassionate use"-programmet) omfattet fødeavdelinger i Danmark, Norge og Finland, der omtrent 29 000 kvinner har fått Angusta til induksjon av fødsel.
- 2) Kvalme ble rapportert med frekvensen "vanlige" med 25 mikrogram hver 2. time og "svært vanlige" med 50 mikrogram hver 4. time.
- 3) Oppkast ble rapportert med frekvensen "vanlige" med 25 mikrogram hver 2. time og "svært vanlige" med 50 mikrogram hver 4. time.
- 4) Hyperstimulering av uterus ble rapportert både med og uten endringer i føtal hjerterytme.
- 5) Postpartum blødning ble rapportert med frekvensen "svært vanlige" med 25 mikrogram hver 2. time og "vanlige" med 50 mikrogram hver 4. time.
- 6) Lav Apgar score ble rapportert med frekvensen "mindre vanlige" med 25 mikrogram hver 2. time og "vanlige" med 50 mikrogram hver 4. time.
- 7) Unormal føtal hjerterytme ble rapportert i forbindelse med hyperstimulering av uterus. Hyperstimulering av uterus med endringer i føtal hjerterytme ble rapportert med frekvensen "mindre vanlige" med 25 mikrogram hver 2. time og "vanlige" med 50 mikrogram hver 4. time.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen informasjon om overdosering med Angusta.

Ved symptomer på overdosering (f.eks. overdreven stimulering av uterus som forårsaker langvarige eller svært kraftige kontraksjoner), skal doseringen med Angusta avbrytes og det bør settes i gang behandling i henhold til lokale retningslinjer. De potensielle konsekvensene av hyperstimulering av uterus omfatter hjerterytmeforstyrrelser og asfyksi. I slike tilfeller skal keisersnitt vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre gynekologiske midler, uteruskontraherende midler, prostaglandiner, ATC-kode: G02A D06

Virkningsmekanisme

Misoprostol er en syntetisk prostaglandin E1(PGE1)-analog, en naturlig forekommende oksytocin-forbindelse. Prostaglandiner i F- og E-seriene øker kollagenaseaktiviteten i fibroblaster i cervix hos kanin *in vitro*, og forårsaker modning av cervix og kontraksjoner av uterus *in vivo*. Disse farmakodynamiske effektene er vurdert til å være virkningsmekanismen som er relevant for den kliniske effekten av Angusta.

PGE-analoger har også en rekke andre effekter, f.eks. relaksering av bronkiale og trakeale muskler, økt slimsekresjon og nedsatt sekresjon av syre og pepsin i magesekken, økt blodgjennomstrømming i nyrene, økte konsentrasjoner av sirkulerende adrenokortikotropt hormon og prolaktin. Disse farmakodynamiske effektene anses ikke som klinisk relevante ved denne kortvarige behandlingen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Dosering med 25 mikrogram hver 2. time

Kunnskap om effekt og sikkerhet er basert på metaanalyser av 4 kliniske studier der 637 kvinner fikk

dosering med 20 eller 25 mikrogram peroral misoprostol hver 2. time.

Komparator	Antall studier	Eksposering for 20 eller 25 mikrogram peroral misoprostol hver 2. time
Oksytocin	2	169 kvinner
Dinoproston ¹⁾	2 (én dobbeltblindet)	468 kvinner (365 i dobbeltblindet studie)

1) Dinoproston administrert vaginalt

I tre av studiene (596 kvinner) var det viktigste inklusjonskriteriet graviditet ved termin. I én studie (41 kvinner) var det viktigste inklusjonskriteriet graviditet ved termin og primær vannavgang ved /nær termin (PROM). Den dobbeltblindede studien, Dodd 2006 er vurdert som pivotal og beskrives i detalj nedenfor.

Dodd 2006 var en randomisert, dobbeltblindet, "dobbel-dummy" studie med aktiv kontroll (vaginal dinoprostongel) (N=365/376). Gravide kvinner ved termin (> 36 uker + 6 dager) som var gravide med ett foster som lå i hodeleie, uten komplikasjoner og med Bishops score < 7, kunne inkluderes. De primære endepunktene var vaginal fødsel som ikke fant sted innen 24 timer, hyperstimulering av uterus med endringer i føtal hjerterytme og keisersnitt.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom peroral misoprostol og vaginal dinoproston med hensyn til vaginal fødsel som ikke fant sted innen 24 timer (peroral misoprostol 168/365 (46,0 %) versus dinoproston 155/376 (41,2 %), relativ risiko 1,12, 95 % konfidensintervall 0,95 til 1,32; p=0,134).

Det var en lavere (ikke statistisk signifikant) risiko i gruppen som fikk peroral misoprostol med hensyn til hyperstimulering av uterus med endringer i føtal hjerterytme, keisersnitt og lav Apgar score. Det var en statistisk signifikant lavere risiko for hyperstimulering av uterus uten endringer i føtal hjerterytme hos kvinner som ble behandlet med peroral misoprostol. Det var ingen forskjell i de sekundære endepunktene slik som neonatal pH i navlestrengsblod og blodtap.

Dosering med 50 mikrogram hver 4. time

Kunnskap om effekt og sikkerhet er basert på metaanalyser av 23 kliniske studier der 2515 kvinner fikk dosering med 50 mikrogram peroral misoprostol hver 4. time.

Komparator	Antall studier	Eksposering for 50 mikrogram peroral misoprostol hver 4. time
Placebo	3 (to dobbeltblindede)	247 kvinner (97 i dobbeltblindede studier)
Oksytocin	2	91 kvinner
Dinoproston ¹⁾	3	155 kvinner
Vaginal misoprostol	10 (tre dobbeltblindede)	867 kvinner (215 i dobbeltblindede studier)
Andre komparatorer ²⁾	5 (én dobbeltblindet)	1155 kvinner (32 i dobbeltblindet studie)

1) Dinoproston administrert vaginalt eller intracervikalt

2) Titert peroral misoprostol, høyere dose peroral misoprostol, kombinasjoner av oksytocin og PGE-gel og Foley-kateter

Det viktigste inklusjonskriteriet i alle de tre placebokontrollerte studiene var PROM.

I én studie som sammenlignet med oksytocin, var det viktigste inklusjonskriteriet PROM (55 kvinner), og i den andre studien var det viktigste inklusjonskriteriet graviditet ved termin (36 kvinner).

Alle de tre studiene som sammenlignet med dinoproston (administrert vaginalt eller intracervikalt) var åpne studier. I én studie var det viktigste inklusjonskriteriet PROM (31 pasienter), mens i de to andre studiene var det viktigste inklusjonskriteriet graviditet ved termin (124 kvinner).

Tre av studiene som sammenlignet med vaginal misoprostol var dobbeltblindede studier (215 kvinner ble eksponert). I én dobbeltblindet studie var det viktigste inklusjonskriteriet PROM (51 kvinner). I de to andre dobbeltblindede studiene var det viktigste inklusjonskriteriet graviditet ved termin (164 kvinner). De resterende syv studiene var åpne studier med det viktigste inklusjonskriteriet graviditet ved termin (652 kvinner).

Ytterligere 5 studier (1155 kvinner) sammenlignet med ulike komparatorer slik som titrert misoprostol, høyere dose misoprostol, kombinasjoner av oksytocin og PGE-gel og Foley-kateter. Disse studiene er kun støttende med hensyn til sikkerheten.

De dobbeltblindede studiene Bennett 1998 og Levy 2007 er ansett som pivotale og er beskrevet i detalj nedenfor.

Bennett 1998 er en randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll (vaginal misoprostol) (N=104/102) som sammenlignet peroral bruk med vaginal bruk der 50 mikrogram misoprostol ble gitt hver 4. time hos kvinner ved termin med intakte fosterhinner. Studien ble stratifisert for lav (< 7) eller høy (≥ 7) Bishops score. Det primære endepunktet var tid fra induksjon til vaginal fødsel. Andre endepunkter var hyppigheten av svært kraftig uterusaktivitet som resulterte i unormal føtal hjerterytme, neonatal morbiditet (målt ved syre-base-analyse av navlestrengsblod og ACOG-kriterier for fødselsasfyksi), keisersnitt, gastrointestinale bivirkninger hos mor og pasienttilfredshet.

Tiden fra induksjon til fødsel var statistisk signifikant kortere med vaginal misoprostol enn med peroral misoprostol (14,1 timer versus 17,9 timer, $p=0,004$).

For andre endepunkter, slik som risiko for hyperstimulering av uterus med endringer i føtal hjerterytme og keisersnitt, var det en lavere (ikke statistisk signifikant) risiko i gruppen som fikk peroral misoprostol. Det var en statistisk signifikant lavere risiko for hyperstimulering av uterus uten endringer i føtal hjerterytme i gruppen som fikk peroral misoprostol.

Levy 2007 var en dobbeltblindet studie (N=64/66) som undersøkte dosering med 50 mikrogram hver 4. time med placebo hos kvinner med primær vannavgang ved/nær termin (PROM). Det primære endepunktet var fødsel innen 24 timer etter PROM.

Tiden til fødsel var statistisk signifikant kortere med peroral misoprostol sammenlignet med placebo og med kun en liten (ikke statistisk signifikant) økning i hyppigheten av hyperstimulering av uterus. For andre endepunkter for sikkerhet, slik som risiko for keisersnitt, var det en lavere risiko i gruppen som fikk peroral misoprostol (ikke statistisk signifikant). Ingen nyfødte hadde en Apgar score < 7 etter 5 minutter.

Den kliniske studien (AZ-201) støtter sikkerheten og effekten av Angusta til induksjon av fødsel.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Angusta i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen til induksjon av fødsel, for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pедиатrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Misoprostol, en ester, metaboliseres hurtig til den aktive metabolitten misoprostolsyre. Kun misoprostolsyre kan påvises i plasma. Syren metaboliseres videre til inaktive dinor- og tetranorsyremetabolitter før utskillelse i urinen.

Misoprostol absorberes hurtig etter peroral administrering av Angusta. Maksimale plasmanivåer av den aktive metabolitten (misoprostolsyre) oppnås etter omtrent 30 minutter. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid i plasma for misoprostolsyre er omtrent 45 minutter.

Dosenormalisert AUC etter 25 og 50 mikrogram misoprostol (Angusta) var ikke statistisk signifikant forskjellig. Gjennomsnitt $\pm$ standardavvik var henholdsvis $107,8 \pm 53,16$ og $128,1 \pm 45,60$ timer $\times$ pikogram/ml.

Proteinbindingsgrad i serum for misoprostolsyre er $< 90 \%$, og er uavhengig av konsentrasjonen ved terapeutiske doser.

Administrering av misoprostol med mat endrer ikke biotilgjengeligheten av misoprostolsyre, men reduserer maksimal plasmakonsentrasjon på grunn av langsommere absorpsjonshastighet.

Det finnes studier som viser en trend mot høyere C_{max} , AUC og $t_{1/2}$ hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Publisert litteratur om misoprostol indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved akutt og gjentatt dosering, mutagenisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksitet.

Hos mennesker har eksponering for misoprostol tidlig i svangerskapet (mislykket, tidlig medikamentelt svangerskapsavbrudd) blitt forbundet med flere medfødte misdannelser. Siden studier av teratogenisitet ikke bekrefter direkte teratogene effekter av misoprostol, er det antatt at disse misdannelsene skyldes vaskulære forstyrrelser og forstyrret blodtilførsel til det voksende embryoet sekundært til uteruskontraksjoner forårsaket av misoprostol administrert ved medikamentelt svangerskapsavbrudd.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Hypromellose
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Maisstivelse
Krysspovidon
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

6.5 Emballasje (type og innhold)

Angusta er tilgjengelig i en blisterpakning med et dobbelt lag aluminiumsfolie som inneholder 8 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11107

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. februar 2017
Dato for siste fornyelse: 31. august 2021

10. OPPDATERINGSDATO

15.09.2021