

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Angusta 25 mikrog tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mikrogrammaa misoprostolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, päällystämätön, soikea tabletti, mitat 7,5 x 4,5 mm. Tabletin toisella puolella on jakourre ja toinen puoli on sileä. Vaikka tabletissa on jakourre, tablettia ei saa murtaa.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Angusta on tarkoitettu synnytyksen käynnistämiseen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Angustan suositeltu annostus on 25 mikrogrammaa suun kautta joka toinen tunti tai 50 mikrogrammaa suun kautta joka neljäs tunti sairaalan käytännön mukaan. Enimmäisannos on 200 mikrogrammaa 24 tunnin aikana.

Misoprostolilla ja oksitosiinilla voi olla synergistinen/additiivinen vaikutus. Misoprostolihapon pitoisuudet plasmassa ovat mitättömiä 5 puoliintumisajan (3,75 tuntia) jälkeen, ks. kohta 5.2. Viimeisen Angusta-annoksen oton jälkeen on suositeltavaa odottaa 4 tuntia ennen oksitosiinin antoa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

#### *Erityisryhmät*

Annoksen pienentämistä ja/tai annosvälin pidentämistä on harkittava raskaana oleville naisille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Angusta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten raskaana olevien naisten hoidossa ei ole varmistettu klinisissä tutkimuksissa. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

- Angustan saa antaa vain synnytyksiin erikoistunut henkilökunta sairaalaolosuhteissa, joissa on käytettävissä valvontalaitteisto sikiön ja kohdun jatkuvaan seurantaan. Kohdunkaulan tila on arvioitava huolellisesti ennen valmisteen käyttöä.
- Angusta otetaan suun kautta veden kera.

### 4.3 Vasta-aiheet

Angusta on vasta-aiheinen

- jos potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jos synnytys on alkanut
- jos on epäily tai näyttöä sikiön ahdinkotilasta ennen synnytyksen käynnistämistä (esim. sikiön sykekäyrän muutokset, mekoniumin (lapsenpihkan) värjäämä lapsivesi tai nykyinen tai aiempi diagnoosi sikiön ongelmista)
- annettaessa kohtua supistavia lääkkeitä ja/tai muita synnytyksen käynnistäviä lääkkeitä (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2)
- jos on epäily tai näyttöä kohdun arvesta, joka johtuu aiemmasta kohdun tai kohdunkaulan leikkauksesta, esimerkiksi keisarileikkauksesta
- jos kohdussa on rakennepoikkeavuus (esimerkiksi kaksisarvinen kohtu), jonka vuoksi alatiesynnytys ei ole mahdollinen
- jos potilaalla on eteisistukka tai selittämätöntä verenvuotoa emättimestä nykyisen raskauden 24. raskausviikon jälkeen
- jos kyseessä on virhetarjonta, jonka vuoksi alatiesynnytys ei ole mahdollinen
- jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Angustan saa antaa vain synnytyksiin erikoistunut henkilökunta sairaalaolosuhteissa, joissa on käytettävissä valvontalaitteisto sikiön ja kohdun jatkuvaan seurantaan. Kohdunkaulan tila on arvioitava huolellisesti ennen valmisteen käyttöä.

Angusta voi aiheuttaa voimakasta kohdun stimulaatiota.

Jos kohdun supistukset pitkittyvät tai ovat liian voimakkaita tai kliininen huoli äidin tai lapsen turvallisuudesta on aiheellinen, Angusta-tabletteja ei saa antaa enempää. Jos kohdun liian voimakkaat supistukset jatkuvat, on aloitettava paikallisten suositusten mukainen hoito.

Naisilla, joilla on pre-eklampsia, näyttö tai epäily sikiön huonosta voinnista tulee poissulkea (ks. kohta 4.3). Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja misoprostolin käytöstä raskaana oleville naisille, joilla on vaikea pre-eklampsia, jolle on tyypillistä hemolyyttinen anemia, maksaentsyymien kohoaminen ja verihiutaleiden niukkuus eli HELLP-oireyhtymä, muita pääte-elinten ongelmia tai keskushermostolöydöksiä lievää päänsärkyä lukuun ottamatta.

Korioamniitti voi edellyttää nopeaa synnytystä. Lääkäri päättää mahdollisesta antibiootihoidosta, synnytyksen käynnistämisestä ja keisarileikkauksesta.

On vain vähän/ei ollenkaan kliinistä tietoa misoprostolin käytöstä raskaana oleville naisille, joiden sikiökalvot ovat puhjonneet yli 48 tuntia ennen misoprostolin antoa.

Misoprostolilla ja oksitosiinilla voi olla synergistinen/additiivinen vaikutus. Oksitosiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Ks. kohta 4.3. Angusta eliminoituu 4 tunnissa. Ks. kohta 5.2. Viimeisen Angusta-annoksen oton jälkeen on suositeltavaa odottaa 4 tuntia ennen oksitosiinin antoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

On vain vähän/ei ollenkaan kliinistä tietoa misoprostolin käytöstä moniraskauksissa. On vain vähän/ei ollenkaan kliinistä tietoa misoprostolin käytöstä monisyntyjillä.

On vain vähän/ei ollenkaan kliinistä tietoa misoprostolin käytöstä ennen 37. raskausviikkoa (ks. kohta 4.6).

Angustaa saa käyttää vain, kun synnytyksen käynnistäminen on kliinisesti aiheellista.

On vain vähän/ei ollenkaan kliinistä tietoa misoprostolin käytöstä raskaana oleville naisille, joiden Bishopin pisteet (mBS) ovat > 6.

Synnytyksen jälkeisen disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation suurentunut riski on kuvattu potilailla, joiden synnytys on käynnistetty jollakin fysiologisella tai farmakologisella menetelmällä.

Annoksen pienentämistä ja/tai annosvälin pidentämistä on harkittava raskaana oleville naisille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Angustalla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Kohtua supistavien tai muiden synnytyksen käynnistämiseen tarkoitettujen lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista, koska se saattaa aiheuttaa liiallista kohdunsisäisen paineen nousua (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisyys

Rotilla tehty hedelmällisyyttä ja alkion kehitystä koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että misoprostoli saattaa vaikuttaa alkion implantaatioon ja resorptioon. Tätä ei kuitenkaan pidetä oleellisenä Angustan käyttöaiheen mukaisessa käytössä raskauden loppuvaiheessa.

##### Raskaus

Angustaa on tutkittu raskaana olevilla naisilla  $\geq 37$ . raskausviikon jälkeen.

Angustaa ei saa käyttää ennen 37. raskausviikkoa, ellei se ole lääketieteellisesti aiheellista (ks. kohta 4.4).

Raskaana olevat naiset, joiden synnytys käynnistetään Angustalla, altistuvat lyhytaikaisesti pienelle annokselle misoprostolia aivan raskauden lopussa. Raskaudenaikaisia toksisuuteen liittyviä riskejä, teratogeenisyys mukaan lukien, pidetään siksiolemattoman pieninä.

##### Imetys

Tutkimuksia misoprostolihapon pitoisuuksista kolostrumissa tai rintamaidossa Angusta-valmisteiden annon jälkeen ei ole tehty.

Misoprostolia on havaittu ihmisen rintamaidossa otettaessa misoprostolia tabletteina suun kautta.

Farmakokineettisissä tutkimuksissa on havaittu, että suun kautta otettu misoprostoli (600 mikrogramman ja 200 mikrogramman annoksina) erittyy rintamaitoon, ja lääkeaineen pitoisuus sekä suurenee että pienenee hyvin nopeasti. Misoprostolihapon maksimipitoisuus rinnoista lypsetyissä rintamaidossa saavutettiin 1 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Maksimipitoisuus oli 7,6 pg/ml (variaatiokerroin [CV%] 37 %) misoprostolin 200 mikrogramman kerta-annoksen jälkeen ja 20,9 pg/ml (CV 62 %) 600 mikrogramman kerta-annoksen jälkeen. Misoprostolihapoa on äidin plasmassa enää mitättömän pieniä määriä 5 puoliintumisajan jälkeen (3,75 tuntia), ja rintamaitoon jäävät pitoisuudet ovat vielä pienempiä. Imetyksen voi aloittaa 4 tuntia viimeisen Angusta-annoksen annon jälkeen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia ilmoitettiin 41 tutkimuksessa, joissa yhteensä 3 152 naista sai misoprostolia suun kautta 20–25 mikrogramman annoksina joka 2. tunti tai 50 mikrogrammaa joka 4. tunti. Lisäksi on lueteltu haittavaikutukset, joita ilmoitettiin erityisluvallisessa käyttökokeilussa, jossa 29 000 naiselle annettiin Angustaa synnytyksen käynnistämiseen.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , < $1/100$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) <sup>1)</sup>
Hermosto				Huimaus Vastasyntyneen kouristelu*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Vastasyntyneen asfyksia* Vastasyntyneen syanoosi*
Ruoansulatuselimistö	50 mikrog joka 4. tunti: Pahoinvointi <sup>2)</sup> Oksentelu <sup>3)</sup>	Ripuli 25 mikrog joka 2. tunti: Pahoinvointi <sup>2)</sup> Oksentelu <sup>3)</sup>		
Iho ja ihonalainen kudus				Kutiseva ihottuma
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	Mekoniumin värjäämä lapsivesi 25 mikrog joka 2. tunti: Synnytyksen jälkeinen verenvuoto <sup>5)</sup>	Kohdun hyperstimulaatio <sup>4)</sup> 50 mikrog joka 4. tunti: Synnytyksen jälkeinen verenvuoto <sup>5)</sup>		Sikiön asidoosi* Istukan ennenaikainen irtoaminen Kohdun repeämä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Vilunväristykset		
Tutkimukset		50 mikrog joka 4. tunti: Pieni Apgar-pistemäärä * <sup>6)</sup> Sikiön syketiheyden poikkeamat* <sup>7)</sup>	25 mikrog joka 2. tunti: Pieni Apgar-pistemäärä * <sup>6)</sup> Sikiön syketiheyden poikkeamat* <sup>7)</sup>	

\* Vastasyntyneen haittavaikutus

1) Haittavaikutukset, joita raportoitiin erityisluvallisesta käyttökokeilusta, jossa oli mukana synnytyssairaaloita Tanskassa, Norjassa ja Suomessa ja jossa noin 29 000 naiselle annettiin Angustaa synnytyksen käynnistämiseksi.

2) Pahoinvointi oli yleistä, kun annostus oli 25 mikrogrammaa joka 2. tunti, ja hyvin yleistä, kun annostus oli 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.

3) Oksentelu oli yleistä, kun annostus oli 25 mikrogrammaa joka 2. tunti, ja hyvin yleistä, kun annostus oli 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.

4) Kohdun hyperstimulaation yhteydessä saatettiin ilmoittaa myös sikiön syketiheyden muutoksia.

- 5) Synnytyksenjälkeinen verenvuoto oli hyvin yleistä, kun annostus oli 25 mikrogrammaa joka 2. tunti, ja yleistä, kun annostus oli 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.
- 6) Alhainen Apgarin pistemäärä oli melko harvinainen, kun annostus oli 25 mikrogrammaa joka 2. tunti, ja yleinen, kun annostus oli 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.
- 7) Kohdun hyperstimulaation yhteydessä ilmoitettiin sikiön syketiheyden poikkeamia. Kohdun hyperstimulaatio, johon liittyi sikiön syketiheyden muutoksia, oli melko harvinainen, kun annostus oli 25 mikrogrammaa joka 2. tunti, ja yleinen, kun annostus oli 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: <http://www.fimea.fi/>

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Ei ole olemassa tietoja Angustan yliannostuksesta.

Jos ilmenee yliannoksen oireita (esim. kohdun liiallista stimulaatiota, joka aiheuttaa pitkittyneitä tai voimakkaita supistuksia), Angusta-valmisteen anto on lopetettava ja aloitettava hoito paikallisten ohjeiden mukaisesti. Kohdun liiallisen stimulaation mahdollisia seurauksia ovat sikiön syketiheyden häiriöt ja asfyksia, jolloin on harkittava keisarileikkausta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut gynekologiset valmisteet, kohtua supistavat lääkeaineet, prostaglandiinit, ATC-koodi: G02AD06

#### Vaikutusmekanismi

Misoprostoli on prostaglandiini-E1:n (PGE1) synteettinen analogi, luonnossa ilmenevä kohtua supistava yhdiste. F- ja E-luokan prostaglandiinien on osoitettu lisäävän kollageenaasiaktiiviteettia kanin kohdunkaulan fibroblasteissa *in vitro* ja aiheuttavan kohdunkaulan kypsymistä ja kohdun supistelua *in vivo*. Näitä farmakodynaamisia vaikutuksia pidetään Angusta-valmisteen kliinisen tehon kannalta olennaisena vaikutusmekanismina.

PGE-analogeilla on myös useita muita vaikutuksia, esim. keuhkoputken ja henkitorven lihasten relaksaatio, limanerityksen lisääntyminen ja vatsahapon ja pepsiinin erityksen väheneminen mahassa, munuaisten verenvirtauksen lisääntyminen sekä adrenokortikotrooppisen hormonin ja prolaktiinin kiertävien pitoisuuksien suureneminen. Näillä farmakodynaamisilla vaikutuksilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä lyhytaikaisessa hoidossa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

**Annostus 25 mikrogrammaa joka 2. tunti**

Turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot perustuvat meta-analyysiin neljästä kliinisestä tutkimuksesta, joissa 637 naiselle annettiin misoprostolia 20–25 mikrogrammaa suun kautta joka 2. tunti.

<b>Vertailuvalmiste</b>	<b>Tutkimusten lukumäärä</b>	<b>Suun kautta otettu misoprostoliannos 20 tai 25 mikrogrammaa joka 2. tunti</b>
Oksitosiini	2	169 naista
Dinoprostoni <sup>1)</sup>	2 (toinen kaksoissokkoutettu)	468 naista (365 kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa)

1) Emättimeen annosteltu dinoprostoni

Kolmessa tutkimuksessa (596 naista) keskeinen sisäänottokriteeri oli täysiaikainen raskaus. Yhden tutkimuksen (41 naista) keskeinen sisäänottokriteeri oli täysiaikainen raskaus ja sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen. Kaksoissokkoutettua tutkimusta (Dodd 2006) pidetään keskeisenä, ja sitä kuvataan tarkemmin seuraavassa.

*Dodd 2006* oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu kaksoislumetekniikalla (double-dummy) toteutettu aktiivikontrolloitu (dinoprostonia sisältävä emätingeeli) tutkimus (N=365/376). Tutkimukseen otettiin naisia, joilla oli täysiaikainen (> 36 viikkoa + 6 päivää) yksösraskaus päätarjonnassa ilman komplikaatioita ja Bishopin pisteet < 7. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat alatiesynnytyksen jääminen saavuttamatta 24 tunnin kuluessa, kohdun hyperstimulaatio, johon liittyi sikiön syketiheyden muutoksia, ja keisarileikkaus.

Suun kautta otetun misoprostolin ja emättimeen annostellun dinoprostonin välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa päätetapahtumassa alatiesynnytyksen jääminen saavuttamatta 24 tunnin kuluessa (suun kautta otettu misoprostoli 168/365 (46,0 %) vs. dinoprostoni 155/376 (41,2 %); riskisuhde 1,12, 95 %:n luottamusväli 0,95, 1,32; P = 0,134).

Suun kautta otettavaa misoprostolia saaneilla potilailla oli pienempi (ei tilastollisesti merkitsevästi) kohdun hyperstimulaation ja siihen liittyvien sikiön syketiheyden muutosten sekä keisarileikkauksen ja pienen Apgar-pistemäärän riski. Kohdun hyperstimulaation, johon ei liittynyt sikiön syketiheyden muutoksia, riski oli suun kautta otettavaa misoprostolia saaneilla naisilla tilastollisesti merkitsevästi pienempi. Toissijaisissa päätemuuttujissa, kuten napaveren pH:ssa ja verenhukassa, ei ollut eroa.

#### **Annostus 50 mikrogrammaa joka 4. tunti**

Turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot perustuvat meta-analyysiin 23 kliinisestä tutkimuksesta, joissa 2515 naiselle annettiin misoprostolia suun kautta 50 mikrogrammaa joka 4. tunti.

<b>Vertailuvalmiste</b>	<b>Tutkimusten lukumäärä</b>	<b>Suun kautta otettu misoprostoliannos 50 mikrogrammaa joka 4. tunti</b>
Lume	3 (kaksi kaksoissokkoutettua)	247 naista (97 kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa)
Oksitosiini	2	91 naista
Dinoprostoni <sup>1)</sup>	3	155 naista
Misoprostoli emättimeen	10 (kolme kaksoissokkoutettua)	867 naista (215 kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa)
Muut vertailuvalmisteet <sup>2)</sup>	5 (yksi kaksoissokkoutettu)	1155 naista (32 kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa)

1) Emättimeen tai kohdunkaulaan annosteltu dinoprostoni

2) Titratu suun kautta annettu misoprostoli, suuri annos misoprostolia suun kautta, oksitosiinin ja PGE-geelin yhdistelmät sekä Foleyn katetri

Kaikissa kolmessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa keskeinen sisäänottokriteeri oli sikiökalvojen ennenaikainen puhkeaminen.

Yhdessä tutkimuksessa, jossa vertailuaineena oli oksitosiini, keskeinen sisäänottokriteeri oli sikiökalvojen enneaikainen puhkeaminen (55 naista), ja toisessa tutkimuksessa keskeinen sisäänottokriteeri oli täysiaikainen raskaus (36 naista).

Kaikki kolme tutkimusta, joissa vertailuaineena oli dinoprostoni (emättimeen tai kohdunkaulaan annosteltuna), olivat avoimia tutkimuksia. Yhdessä tutkimuksessa keskeinen sisäänottokriteeri oli sikiökalvojen enneaikainen puhkeaminen (31 potilasta), kun se kahdessa muussa oli täysiaikainen raskaus (124 naista).

Tutkimuksista, joissa vertailuaineena oli emättimeen annettava misoprostoli, kolme oli kaksoissokkoutettuja tutkimuksia (215 naista sai misoprostolia). Yhdessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa keskeinen sisäänottokriteeri oli sikiökalvojen enneaikainen puhkeaminen (51 naista). Kahdessa muussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa keskeinen sisäänottokriteeri oli täysiaikainen raskaus (164 naista). Loput seitsemän tutkimusta olivat avoimia tutkimuksia, joiden keskeinen sisäänottokriteeri oli täysiaikainen raskaus (652 naista).

Lisäksi 5 tutkimuksessa (1155 naista) verrattiin eri vertailuvalmisteita, kuten titrattua misoprostolia, suurempaa misoprostoliannosta, oksitosiinin ja PGE-geelin yhdistelmiä sekä Foleyn katetria. Nämä tutkimukset ovat vain turvallisuutta koskevia lisätutkimuksia.

Bennettin (1998) ja Levyn (2007) kaksoissokkoutettuja tutkimuksia pidetään pivotaalisina, ja niitä kuvataan tarkemmin seuraavassa.

*Bennett 1998* oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu aktiivikontrolloitu (emättimeen annettava misoprostoli) tutkimus (N = 104/102), jossa verrattiin misoprostolin suun kautta otettavaa misoprostolia emättimeen annosteltavaan misoprostoliannokseen 50 mikrogrammaa joka 4. tunti naisilla, joiden raskaus oli täysiaikainen, mutta joiden sikiökalvot eivät olleet puhjenneet. Tutkittavat stratifioitiin pienen (< 7) ja suuren (≥ 7) Bishopin pistemäärän mukaan. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika käynnistämisestä alatiesynnytykseen. Muita päätetapahtumia olivat sikiön poikkeavaa syketiheyttä aiheuttavien kohdun liiallisten supistusten yleisyys, vastasyntyneen sairastuvuus (napaveren happo-emäs-analyysin ja ACOG:n syntymäasfyksiaa koskevien kriteerien perusteella), keisarileikkaus, äidin ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset sekä potilastyytyväisyys.

Emättimeen annosteltavaa misoprostolia käytettäessä aika käynnistämisestä synnytykseen oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi suun kautta otettavaan misoprostoliin verrattuna (14,1 tuntia vs. 17,9 tuntia, p = 0.004).

Muissa päätemuuttujissa, kuten syketiheyttä aiheuttavan kohdun liiallisissa supistuksissa ja keisarileikkauksessa, misoprostolia suun kautta saaneilla oli pienempi (ei tilastollisesti merkitsevä) riski. Kohdun hyperstimulaation, johon ei liittynyt sikiön syketiheyden muutoksia, riski oli suun kautta otettavaa misoprostolia saaneilla naisilla tilastollisesti merkitsevästi pienempi.

*Levy 2007* oli kaksoissokkoutettu tutkimus (N = 64/66), jossa verrattiin annostusta 50 mikrogrammaa joka 4. tunti luumeseen naisilla, joiden sikiökalvot olivat puhjenneet enneaikaisesti. Ensisijainen päätetapahtuma oli synnytys 24 tunnin kuluessa sikiökalvojen enneaikaisesta puhkeamisesta.

Suun kautta misoprostolia saaneilla aika synnytykseen oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi kuin lumeryhmässä, ja kohdun hyperstimulaation yleisyys kasvoi vai hieman (ei tilastollisesti merkitsevästi). Muiden turvallisuustulosten, kuten keisarileikkauksen, osalta riski vaikutti olevan pienempi (ei tilastollisesti merkitsevästi) suun kautta misoprostolia saaneilla. Kaikkien vastasyntyneiden 5 minuutin Apgar-pisteet olivat vähintään 7.

Kliininen tutkimus (AZ-201) tukee Angustan turvallisuutta ja tehoa synnytyksen käynnistämisessä.

### Pediatriset potilaat



Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Angusta-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa synnytyksen käynnistämisessä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokineetiikka

Misoprostoli metaboloituu esterinä nopeasti aktiiviseksi metaboliitiksi misoprostolihapoksi. Ainoastaan misoprostolihappo on todettavissa plasmassa. Happo metaboloituu edelleen vaikuttamattomiksi dinori- ja tetranorihappometaboliiteiksi ennen erittymistä virtsaan.

Misoprostoli imeytyy nopeasti suun kautta otetusta Angusta-annoksesta, ja aktiivisen metaboliitin (misoprostolihapon) huippupitoisuus saavutetaan noin 30 minuutissa. Misoprostolihapon keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 45 minuuttia.

Annoksen suhteen normalisoidussa AUC:ssa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa 25 ja 50 mikrogramman misoprostoliannoksen (Angusta) jälkeen. Keskiarvo  $\pm$  keskihajonta oli 25 mikrogramman annoksella  $107,8 \pm 53,16$  h·pg/ml ja 50 mikrogramman annoksella  $128,1 \pm 45,60$  h·pg/ml.

Misoprostolihapon seerumin proteiiniin sitoutuminen on alle 90-prosenttista ja pitoisuudesta riippumatonta hoitoannoksia käytettäessä.

Misoprostolin ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta misoprostolihapon biologiseen hyötyosuuteen, mutta huippupitoisuudet plasmassa ovat pienempi imeytymisen hidastumisen vuoksi.

Tutkimuksissa havaitun trendin mukaan  $C_{max}$ , AUC ja  $t_{1/2}$  ovat suurempia munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Misoprostolilla tehdyistä farmakologista turvallisuutta, akuuttia ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mutageenisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevista tutkimuksista julkaistut kirjallisuustiedot eivät osoita erityistä vaaraa ihmiselle.

Ihmisellä altistumiseen misoprostolille raskauden varhaisessa vaiheessa (epäonnistunut varhainen raskaudenkeskeytys) on liittynyt moninkertaisia synnynnäisiä vikoja. Misoprostolin suoria teratogeenisiä vaikutuksia ei ole varmistettu teratogeenisissä tutkimuksissa, joten näiden epämuodostumien arvellaan johtuvan verisuonten rikkoutumisesta ja kehittyvän sikiön verensaannin häiriöistä, jotka ovat seurausta lääkkeellisen raskaudenkeskeytykseen käytetyn misoprostolin aiheuttamasta kohdun supistumisesta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Hypromelloosi  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Maissitärkkelys  
Krospovidoni  
Kroskarmelloosinatrium  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Angusta on saatavana kaksikerroksisesta alumiinikalvosta valmistetussa läpipainopakkauksessa, jossa on 8 tablettia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Azanta Danmark A/S  
Gearhalsvej 1  
2500 Valby  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34057

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.07.2018