

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ANGUSTA 25 micrograme comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține misoprostol 25 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de culoare albă, nefilmate, ovale, cu o linie mediană pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu dimensiuni de 7,5 x 4,5 mm.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Angusta este indicat pentru inducerea travaliului.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Schema terapeutică recomandată pentru Angusta este o doză de de 25 micrograme administrată oral, la interval de două ore sau o doză de 50 micrograme administrată oral, la interval de patru ore, conform protocolului terapeutic din spital. Doza maximă este de 200 micrograme administrate într-un interval de 24 de ore.

În contextul administrării misoprostolului concomitent cu oxitocina poate apărea un efect sinergic/cumulativ. Concentrațiile plasmatice ale acidului misoprostolic sunt neglijabile după o perioadă egală cu de 5 ori timpul de înjumătățire plasmatică (3,75 ore), vezi pct. 5.2. Se recomandă să se aștepte 4 ore după administrarea ultimei doze de Angusta, înainte de a se administra oxitocina (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Din cauza lipsei datelor clinice, utilizarea Angusta este recomandată începând cu săptămâna a 37-a de sarcină când colul uterin este nefavorabil (scor Bishop <7).

##### *Grupe speciale*

La femeile gravide cu insuficiență renală sau hepatică trebuie luate în considerare scăderea dozei și/sau creșterea intervalului dintre administrările dozelor (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Angusta la gravide cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite în studii clinice. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

- Angusta trebuie administrat doar de către personal calificat în obstetrică, în cadrul unui spital, unde sunt disponibile facilități pentru monitorizarea continuă a fătului și a uterului matern, iar starea colului uterin trebuie evaluată cu atenție înainte de administrarea medicamentului.
- Angusta se administrează pe cale orală, cu un pahar cu apă.

### **4.3 Contraindicații**

Angusta este contraindicat:

- În caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- După declanșarea travaliului
- Când există suspiciuni sau dovezi de suferință fetală înainte de inducerea travaliului (de exemplu rezultat nesatisfăcător la monitorizarea ritmului cardiac fetal, pete de meconiu sau diagnostic sau antecedente de status fetal incert)
- Când se administrează oxitocină și/sau alte substanțe pentru inducerea travaliului (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.2)
- Dacă există suspiciuni sau dovezi privind existența unor cicatrici uterine rezultate în urma unor intervenții chirurgicale la nivelul uterului sau al colului uterin, de exemplu naștere prin cezariană
- În prezența unor anomalii uterine (de exemplu uter bicorn) ce nu permit naștere vaginală
- În caz de placenta praevia sau sângerări vaginale inexplicabile după cea de-a 24-a săptămână de sarcină
- În caz de malprezentare fetală, ce reprezintă o contraindicație pentru naștere vaginală
- La pacientele cu insuficiență renală (RFG <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Angusta trebuie administrat doar de către personal calificat în obstetrică, în cadrul unui spital, unde sunt disponibile facilități pentru monitorizarea continuă a fătului și a uterului matern, iar situația colului uterin trebuie evaluată cu atenție înainte de administrarea medicamentului.

Angusta poate provoca stimulare uterină excesivă.

În cazul în care contracțiile uterine sunt prea lungi sau prea intense sau dacă există o preocupare clinică pentru mamă sau copil, nu trebuie să se administreze alte comprimate de Angusta. În cazul în care contracțiile uterine excesive continuă, trebuie inițiat tratament conform ghidurilor terapeutice locale.

La femeile cu preeclampsie, trebuie să se excludă diagnosticul sau suspiciunea de suferință fetală (vezi pct. 4.3). Nu există date clinice sau acestea sunt limitate privind administrarea misoprostol la femeile gravide cu preeclampsie severă însoțită de anemie hemolitică, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, sindrom de scădere a numărului de trombocite (HELLP), afectare a altor organe țintă sau modificări la nivelul SNC, altele decât cefaleea ușoară.

Corioamnionita poate necesita naștere rapidă. Deciziile privind tratamentul cu antibiotice, inducerea travaliului sau operația cezariană se vor lua în funcție de opinia medicului.

Nu există date clinice sau acestea sunt limitate privind administrarea de misoprostol la femeile care prezintă ruptură de membrane cu mai mult de 48 de ore înainte de administrarea misoprostol.

Administrarea de misoprostol împreună cu oxitocina poate avea efecte sinergice/cumulative. Este contraindicată administrarea concomitent cu oxitocina. Vezi pct. 4.3. Angusta se elimină după 4 ore. Vezi pct. 5.2. Se recomandă să se aștepte 4 ore după ultima doză de Angusta, înainte de a se administra oxitocina (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Nu există date clinice sau acestea sunt limitate privind administrarea de misoprostol în sarcinile multiple. Nu există date clinice sau acestea sunt limitate în ceea ce privește administrarea misoprostol pentru multiparitate mare.

Nu există date clinice sau acestea sunt limitate referitor la administrarea de misoprostol înainte de săptămâna 37 de sarcină (vezi pct. 4.6).

Angusta trebuie administrat numai atunci când inducerea travaliului este indicată clinic.

Nu există date clinice sau acestea sunt limitate privind administrarea de misoprostol la gravidele cu scor Bishop (mBS) > 6.

Un risc crescut de coagulare intravasculară diseminată post-partum a fost descris la pacientele la care travaliul a fost indus prin orice metodă fiziologică sau farmacologică.

La gravidele cu insuficiență renală sau hepatică trebuie luate în considerare reducerea dozei și/sau mărirea intervalului dintre administrarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Acest medicament conține 0,874 mg sodiu per comprimat, adică este practic "fără sodiu".

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii cu Angusta privind interacțiunile.

Este contraindicată administrarea în asociere cu oxitocină sau alte substanțe pentru inducerea travaliului, din cauza potențialului de creștere a efectelor uterotonice (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.4 și 5.2).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Angusta a fost studiat la gravide cu vârsta gestațională  $\geq 37$  săptămâni.

Angusta se poate utiliza înainte de 37 săptămâni de sarcină, numai dacă acest lucru este indicat din punct de vedere medical (vezi pct. 4.4).

Angusta este utilizat pentru inducerea travaliului, la o doză redusă de misoprostol și pe o perioadă scurtă de timp, chiar la finalul sarcinii. Dacă este utilizat în acea perioadă a sarcinii, nu există niciun risc de malformații fetale. Angusta nu trebuie utilizat în alt moment în timpul sarcinii: în cazul sarcinilor expuse la misoprostol în primul trimestru, a fost raportată o creștere de trei ori a riscului de malformații fetale (inclusiv sindromul Moebius, sindrom de bride amniotice și anomalii la nivelul sistemului nervos central).

##### Alăptarea

Nu au fost efectuate studii pentru a investiga cantitatea de acid misoprostolic din colostru sau din laptele matern ca urmare a utilizării Angusta.

Misoprostol a fost detectat în laptele matern după administrarea orală de misoprostol sub formă de comprimate.

Studiile farmacocinetice arată că misoprostolul administrat pe cale orală (la doze de 600 µg și 200 µg) este excretat în laptele matern, concentrațiile de medicament crescând și scăzând foarte repede. Concentrația maximă a acidului misoprostolic în laptele matern obținut prin pompare a fost atinsă într-un interval de 1 oră după administrare și a fost de 7,6 pg/ml (% CV 37%) și de 20,9 pg/ml (% CV 62%) după administrarea unor doze unice de misoprostol de 200 micrograme și, respectiv, 600 micrograme. Cantități nesemnificative de acid misoprostolic rămân în plasma maternă după o perioadă echivalentă cu de 5 ori timpul de înjumătățire plasmatică (3,75 ore) iar concentrații și mai mici vor rămâne și în laptele matern. Alăptarea poate începe la 4 ore după administrarea ultimei doze de Angusta.

#### Fertilitatea

Studiile privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară efectuate la șobolan au arătat că misoprostolul poate afecta implantarea și resorbția. Cu toate acestea, acest lucru nu este considerat relevant pentru indicația de utilizare a Angusta la sfârșitul sarcinii.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu sunt relevante.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse prezentate în tabelul de mai jos au fost raportate în cadrul a 41 de studii în care 3152 de femei au fost expuse tratamentului oral cu misoprostol, cu doza de 20-25 µg administrată la interval de 2 ore sau cu doză de 50 µg administrată la interval de 4 ore. De asemenea, sunt prezentate și evenimentele adverse raportate în cadrul unui program de administrare ca terapie de ultimă instanță în cadrul căruia 29000 femei au fost expuse la Angusta pentru inducerea travaliului.

<b>Aparate, sisteme organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥ 1/10)</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu se poate estima din datele disponibile) <sup>1)</sup></b>
Tulburări ale sistemului nervos				Amețeli Convulsii neonatale*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Asfixie neonatală* Cianoză neonatală*
Tulburări gastro-intestinale	<i>Cu 50 µg, o dată la 4 ore: Greață<sup>2)</sup> Vărsături<sup>3)</sup></i>	<i>Diaree Cu doza de 25 µg, administrată la interval de 2 ore: Greață<sup>2)</sup> Vărsături<sup>3)</sup></i>		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Erupții cutanate pruriginoase
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	<i>Pete de meconiu Cu doză de 25 µg, administrată la interval de 2 ore: Hemoragie post-partum<sup>5)</sup></i>	<i>Hiperstimulare uterină<sup>4)</sup> Cu doză de 50 µg, administrată la interval de 4 ore: Hemoragie post-partum<sup>5)</sup></i>		Acidoză fetală* Separarea prematură a placentei Ruptură uterină
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Frisoane Pirexie		

Aparate, sisteme organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Cu frecvență necunoscută (care nu se poate estima din datele disponibile) <sup>1)</sup>
Investigații diagnostice		Cu doză de 50 μg, administrată la interval de 4 ore: Scor Apgar mic* <sup>6)</sup> Anomalii ale ritmului cardiac fetal* <sup>7)</sup>	Cu doză de 25 μg, administrată la interval de 2 ore: Scor Apgar mic * <sup>6)</sup> Anomalii ale ritmului cardiac fetal* <sup>7)</sup>	

\* reacție adversă neonatală

1) RAM care au fost raportate în cadrul programului de administrare ca terapie de ultimă instanță, ce a inclus maternități din Danemarca, Norvegia și Finlanda, unde aproximativ 29000 de femei au fost tratate cu Angusta pentru inducerea travaliului.

2) Greața a fost frecventă la doza de 25 μg administrată la interval de 2 ore și foarte frecventă la doza de 50 μg administrată la interval de 4 ore.

3) Vărsăturile au fost frecvente la doza de 25 μg administrată la interval de 2 ore și foarte frecvente la doza de 50 μg administrată la interval de 4 ore.

4) Hiperstimularea uterină a fost raportată atât împreună cât și fără modificări ale ritmului cardiac fetal.

5) Hemoragia post-partum a fost foarte frecventă la doza de 25 μg administrată la interval de 2 ore și frecventă la doza de 50 μg administrată la interval de 4 ore.

6) Scorul Apgar mic a fost mai puțin frecvent la doza de 25 μg administrată la interval de 2 ore și frecvent la doza de 50 μg administrată la interval de 4 ore.

7) Anomalii ale ritmului cardiac fetal au fost raportate în corelație cu hiperstimularea uterină.

Hiperstimularea uterină cu modificări ale ritmului cardiac fetal a fost mai puțin frecventă la doza de 25 μg administrată la interval de 2 ore și frecventă la doza de 50 μg administrată la interval de 4 ore.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel.: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

Nu există informații privind supradozajul cu Angusta.

În cazul simptomelor de supradozaj (de exemplu stimulare uterină excesivă, care provoacă contracții prelungite sau excesive) trebuie oprită administrarea Angusta și trebuie inițiat tratament conform ghidurilor locale. Eventualele consecințe ale hiperstimulării uterine includ tulburări ale ritmului cardiac fetal și asfizie, caz în care trebuie avută în vedere intervenția cezariană.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate ginecologice, oxitocice, prostaglandine, codul ATC: G02AD06

#### Mecanism de acțiune

Misoprostol este un analog sintetic al prostaglandinei E1 (PGE1), un compus oxitocic care apare în mod natural. S-a demonstrat că prostaglandinele din seriile F și E duc la creșterea activității colagenazei la nivelul fibroblastelor din colul uterin la iepure *in vitro* și ajută la maturarea colului uterin și declanșarea contracțiilor uterine *in vivo*. Aceste efecte farmacodinamice sunt considerate ca reprezentând mecanismul de acțiune relevant pentru efectul clinic al Angusta.

De asemenea, analogii PGE au o serie de alte efecte, de exemplu, relaxarea musculaturii de la nivelul bronhiilor și traheei, creșterea secreției de mucus și scăderea secreției de acid și pepsină la nivel gastric, creșterea fluxului sanguin la nivel renal, creșterea concentrațiilor circulante ale hormonului adrenocorticotrop și ale prolactinei. Se consideră că aceste efecte farmacodinamice nu prezintă relevanță clinică pentru tratamentul pe termen scurt.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### **Schema terapeutică cu doza de 25 µg administrată la interval de 2 ore**

Datele privind eficacitatea și siguranța provin din meta-analizele a 4 studii clinice în care 637 femei au fost tratate cu doza de misoprostol 20-25 µg, administrată oral la interval de 2 ore.

Comparator	Număr de studii	Expunere la doza de misoprostol 20-25 µg, administrată oral la interval de 2 ore
Oxitocină	2	169 femei
Dinoproston <sup>1)</sup>	2 (unul dublu-orb)	468 femei (365 în studiul dublu orb)

1) Dinoproston administrat vaginal

În trei studii (596 femei), criteriul de includere principal a fost sarcina ajunsă la termen. În cadrul unui studiu (41 femei), criteriul de includere principal a fost sarcina ajunsă la termen și ruperea membranelor înainte de travaliu (PROM). Studiul dublu-orb, Dodd 2006, este considerat un studiu pivot și este descris detaliat în continuare.

*Dodd 2006* a fost un studiu randomizat, dublu-orb, cu mascarea formei terapeutice, controlat activ (dinoproston gel vaginal), (N = 365/376). Au fost eligibile pentru studiu femeile cu sarcina ajunsă la termen (> 36 săptămâni + 6 zile) cu sarcină unică, făt în prezentare cefalică, fără complicații și cu scor Bishop <7. Criteriile principale de evaluare au fost naștere vaginală nereușită în decurs de 24 de ore, hiperstimulare uterină cu modificare a frecvenței cardiace fetale (FHR) și intervenții de tip cezariană. Nu a existat nicio diferență statistic semnificativă între tratamentul cu misoprostol administrat oral și dinoproston administrat vaginal în ceea ce privește nașterea vaginală nereușită în decurs de 24 de ore (misoprostol administrat oral 168/365 (46,0%) comparativ cu dinoproston 155/376 (41,2%), risc relativ 1,12, interval de încredere 95% între 0,95 - 1,32; P = 0,134).

În grupul de tratament cu misoprostol administrat oral a existat un risc mai scăzut (nesemnificativ statistic) de hiperstimulare uterină, însoțită de modificări ale ritmului cardiac fetal, intervenție cezariană și scor Apgar scăzut. La femeile tratate cu misoprostol administrat oral s-a observat un risc statistic semnificativ mai scăzut de hiperstimulare uterină, fără modificări ale ritmului cardiac fetal. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește criteriile secundare, cum ar fi pH-ul din cordonul ombilical și sângerarea.

##### **Schema terapeutică cu doza de 50 µg administrată la interval de 4 ore**

Datele privind eficacitatea și siguranța provin din meta-analizele a 23 de studii clinice în care 2515 femei au fost tratate cu doză de misoprostol 50 µg, administrată oral la interval de 4 ore.

Comparator	Număr de studii	Expunere la doza de misoprostol 50 µg,
------------	-----------------	--

		<b>administrată oral la interval de 4 ore</b>
Placebo	3 (două dublu-orb)	247 femei (97 în studii dublu-orb)
Oxitocină	2	91 femei
Dinoproston <sup>1)</sup>	3	155 femei
Misoprostol administrat vaginal	10 (trei dublu-orb)	867 femei (215 în studii dublu-orb)
Alți comparatori <sup>2)</sup>	5 (unul dublu-orb)	1155 femei (32 în studiu dublu-orb)

1) Dinoproston administrat vaginal sau la nivelul colului uterin

2) Misoprostol administrat oral cu ajustarea dozei, misoprostol administrat oral la doză mai mare, combinații de oxitocină și gel PGE și cateter Foley

Criteriul principal de includere în toate cele trei studii controlate cu placebo a fost PROM.

Într-un studiu în care comparatorul a fost oxitocina, criteriul principal de includere a fost PROM (55 femei), iar în celălalt studiu criteriul principal de includere a fost sarcina la termen (36 femei).

Toate cele trei studii în care s-a efectuat evaluarea comparativ cu dinoproston (administrat vaginal sau la nivelul colului uterin) au fost studii deschise. În cadrul unui studiu, criteriul principal de includere a fost PROM (31 paciente), în timp ce pentru celelalte două studii criteriul principal de includere a fost sarcina la termen (124 femei).

Trei dintre studiile în care s-a efectuat evaluarea comparativ cu misoprostol administrat vaginal au fost studii dublu-orb (au fost expuse 215 femei). Într-un studiu dublu-orb, criteriul principal de includere a fost PROM (51 femei). În celelalte două studii dublu-orb, criteriul principal de includere a fost sarcina la termen (164 femei). Cele șapte studii rămase au fost studii deschise, criteriul principal de includere fiind sarcina la termen (652 femei).

Alte 5 studii (1155 femei) au efectuat evaluarea comparativ cu diferiți comparatori, cum ar fi misoprostol cu ajustarea dozei, misoprostol la doză mai mare, combinații de oxitocină și gel PGE; și cateter Foley. Aceste studii oferă suport doar în ceea ce privește siguranța.

Studiile dublu-orb Bennett 1998 și Levy 2007 sunt considerate studii pivot și sunt descrise detaliat în continuare.

*Bennett 1998* a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ (misoprostol administrat vaginal) (N = 104/102), ce a evaluat administrarea orală a dozei de misoprostol 50 μg la interval de 4 ore, comparativ cu administrarea vaginală la femei cu sarcina la termen și cu membrane intacte. Studiul a fost stratificat în funcție de scorul Bishop scăzut (<7) sau mare (≥7). Criteriul principal de evaluare a fost durata de timp de la inducerea travaliului până la nașterea vaginală. Alte criterii au fost incidența activității uterine excesive care a determinat anomalii ale frecvenței cardiace fetale (FHR), morbiditatea neonatală (măsurată prin analiza acido-bazică a sângelui din cordonul ombilical și criteriile ACOG pentru asfixie la naștere), nașterea prin cezariană, reacții adverse gastro-intestinale materne și satisfacția pacientelor.

Timpul de la inducerea travaliului până la la naștere a fost statistic semnificativ mai scurt în cazul administrării vaginale de misoprostol, comparativ cu administrarea orală de misoprostol (14,1 ore față de 17,9 ore, p = 0,004).

În ceea ce privește alte rezultate, cum sunt riscul de hiperstimulare uterină cu modificări ale ritmului cardiac fetal și intervenția tip cezariană, în grupul de tratament cu misoprostol administrat oral a existat un risc mai scăzut (nesemnificativ statistic). În grupul de tratament cu misoprostol administrat oral a existat un risc statistic semnificativ mai mic de hiperstimulare uterină fără modificări ale ritmului cardiac fetal.

*Levy 2007* a fost un studiu dublu-orb (N = 64/66) care a evaluat doza de 50 μg administrată la interval de 4 ore, comparativ cu placebo, la femeile cu rupere de membrane înainte de declanșarea travaliului (PROM). Obiectivul principal a fost nașterea în decurs de 24 de ore de la PROM.

Durata de timp până la naștere a fost statistic semnificativ mai scurtă în cazul administrării orale de misoprostol, comparativ cu placebo, cu numai o ușoară creștere (nesemnificativă statistic) a frecvenței

hiperstimulării uterine. Referitor la alte rezultate privind siguranța, cum ar fi riscul de a necesita o intervenție de tip cezariană, a existat aparent un risc mai scăzut în grupul de tratament cu misoprostol administrat oral (ne semnificativ statistic). Niciunul dintre nou-născuți nu a avut un scor Apgar mai mic de 7 la 5 minute.

Studiul clinic (AZ-201) susține siguranța și eficacitatea Angusta pentru inducerea travaliului.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Angusta la toate subgrupele de copii și adolescenți în inducerea travaliului (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Misoprostolul, un ester, este metabolizat rapid în metabolitul său activ, acid misoprostolic. Numai acidul misoprostolic este detectabil în plasmă. Acidul este metabolizat ulterior prin beta-oxidarea acizilor grași la metaboliții inactivi acid dinor și tetranor, înainte de a fi excretat în urină.

După administrarea orală a Angusta, misoprostolul se absoarbe rapid, concentrațiile plasmatice maxime ale metabolitului activ (acid misoprostolic) fiind înregistrate după aproximativ 30 de minute. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acidului misoprostolic este de aproximativ 45 de minute.

ASC normalizată în funcție de doză după administrarea dozelor de 25 și 50 μg misoprostol (Angusta) nu a fost statistic semnificativ diferită. Valoarea medie ± DS a fost de 107,8 ± 53,16 și respectiv 128,1 ± 45,60 h·pg/ml.

Legarea de proteinele plasmatice a acidului misoprostolic se face în proporție mai mică de 90% și este independentă de concentrațiile plasmatice la dozele terapeutice.

Administrarea misoprostolului împreună cu alimente nu modifică biodisponibilitatea acidului misoprostolic, dar reduce concentrația plasmatică maximă, pe baza unei rate mai scăzute de absorbție.

Există studii care arată o tendință spre creșterea  $C_{max}$ , ASC și  $t_{1/2}$  la pacientele cu insuficiență renală sau hepatică. Vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Literatura publicată referitor la studiile cu misoprostol privind farmacologia siguranței, toxicitatea la doze unice și repetate, mutagenitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere nu identifică niciun risc special pentru om.

La om, expunerea la misoprostol la începutul sarcinii (avort indus medicamentos în perioada incipientă a sarcinii eșuat) a fost asociată cu multiple malformații congenitale. Deoarece studiile de teratogenitate nu confirmă efectele teratogene directe ale misoprostolului, se consideră că aceste malformații sunt induse de disfuncțiile vasculare și de deficitul de flux sanguin la nivelul embrionului în dezvoltare, secundar contracțiilor uterine cauzate de misoprostol administrat pentru inducerea avortului medicamentos.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hipromeloză 2910, 3 mPa.s



Celuloză microcristalină PH 112  
Amidon de porumb  
Crospovidonă Tip B  
Croscarmeloză sodică  
Siliciu coloidal anhidru

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Angusta este disponibil în cutie cu blistere din folie de aluminiu cu strat dublu, a câte 8 comprimate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150, 1083HP Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14224/2021/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2018  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2021