

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ANGUSTA 25 microgram tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 25 microgram misoprostol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, niet-omhulde ovale tabletten met de afmetingen 7,5 x 4,5 mm met een breuklijn aan de ene kant en glad aan de andere kant. De breuklijn is niet bedoeld om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Angusta is geïndiceerd voor het inleiden van de bevalling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor Angusta is 25 microgram oraal elke twee uur of 50 microgram oraal elke vier uur in lijn met de ziekenhuispraktijk. De maximale dosis is 200 microgram gedurende een periode van 24 uur.

Misoprostol en oxytocine kunnen een synergetisch/additief effect hebben. De plasmaconcentraties van misoprostolzuur zijn verwaarloosbaar na 5 halfwaardetijden (3,75 uur), zie rubriek 5.2. Het wordt aanbevolen om 4 uur na de laatste dosis Angusta te wachten voordat oxytocine wordt toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Wegens een tekort aan klinische gegevens is Angusta aangewezen vanaf de 37^{ste} week van de zwangerschap wanneer de baarmoederhals ongunstig is (Bishop score <7).

Speciale populaties

Een lagere dosis en/of verlengde doseringsintervallen dienen te worden overwogen bij zwangere vrouwen met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Angusta bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld in klinische onderzoeken. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

- Angusta mag alleen worden toegediend door opgeleid verloskundig personeel in een ziekenhuisomgeving waar faciliteiten voor continue foetale controle en baarmoedercontrole beschikbaar zijn.

- De baarmoederhals moet zorgvuldig worden beoordeeld voordat het product wordt toegediend.
- Angusta moet oraal worden ingenomen met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Angusta is gecontra-indiceerd:

- In geval van overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Wanneer de bevalling is begonnen
- Wanneer er een vermoeden of bewijs is van een gevaar voor de foetus voorafgaand aan inleiding (bijv. negatieve niet-stress- of stresstest, meconiumverkleuring of -diagnose of voorgeschiedenis van een niet-geruststellende foetale status)
- Wanneer oxytocica en/of andere bevalling-opwekkende middelen worden gegeven (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.2)
- Wanneer er een vermoeden of bewijs is van baarmoederlitteken als gevolg van eerdere baarmoeder- of baarmoederhalsoperaties, b.v. keizersnede
- Wanneer er een baarmoederafwijking is (bijv. tweehoornige baarmoeder) die vaginale bevalling verhindert
- Wanneer er placenta praevia of onverklaarbare vaginale bloeding is na 24 weken met deze zwangerschap
- Wanneer er een foetale afwijkingen zijn die een contra-indicatie vormen voor vaginale bevalling
- Bij patiënten met nierfalen (glomerulaire filtratie snelheid (GFR) <15 ml/min/1,73 m²).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Angusta mag alleen worden toegediend door opgeleid verloskundig personeel in een ziekenhuisomgeving waar faciliteiten voor continue foetale- en baarmoedercontrole beschikbaar zijn waarbij de baarmoederhals zorgvuldig moet worden beoordeeld voordat het product wordt gebruikt.

Angusta kan overmatige uterusstimulatie veroorzaken.

Als de samentrekkingen van de baarmoeder langdurig of overmatig zijn, of als er een klinische bezorgdheid is voor de moeder of de baby, mogen geen extra tabletten Angusta worden toegediend. Als overmatige samentrekkingen van de baarmoeder aanhouden, moet de behandeling volgens de lokale richtlijnen worden gestart.

Bij vrouwen met pre-eclampsie moet bewijs of vermoeden van een gevaar voor de foetus worden uitgesloten (zie rubriek 4.3). Er zijn geen tot beperkte klinische gegevens over misoprostol bij zwangere vrouwen met ernstige pre-eclampsie gekenmerkt door het HELLP-syndroom (hemolytische anemie, verhoogde leverenzymen, laag aantal bloedplaatjes), andere eindorgaanbeschadiging of CZS-bevindingen anders dan milde hoofdpijn.

Chorioamnionitis kan een snelle bevalling vereisen. Beslissingen over antibioticabehandeling, geïnduceerde bevalling of keizersnede zijn ter beoordeling aan de arts.

Er zijn geen tot beperkte klinische gegevens over misoprostol bij vrouwen bij wie de vliezen meer dan 48 uur voor toediening van misoprostol zijn gescheurd.

Er kunnen synergetische/additieve effecten zijn van misoprostol en oxytocine. Gelijktijdige toediening van oxytocine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Angusta is na 4 uur geëlimineerd (zie rubriek 5.2). Het wordt aanbevolen om na de laatste dosis Angusta 4 uur te wachten voordat u oxytocine toedient (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Er zijn geen tot beperkte klinische gegevens over misoprostol bij meervoudige zwangerschappen. Er zijn geen tot beperkte klinische gegevens over misoprostol in grote multipariteit.

Er zijn geen tot beperkte klinische gegevens over misoprostol vóór week 37 van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Angusta mag alleen worden gebruikt als inductie van de bevalling klinisch geïndiceerd is.

Er zijn geen of beperkte klinische gegevens over misoprostol bij zwangere vrouwen met een *Bishop-score* (mBS) >6.

Een verhoogd risico op postpartum gedissemineerde intravasculaire coagulatie is beschreven bij patiënten bij wie de bevalling is geïnduceerd door een fysiologische of farmacologische methode.

Een lagere dosis en/of verlengde doseringsintervallen zou overwogen moeten worden bij zwangere vrouwen met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Dit geneesmiddel bevat 0,874 mg natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met Angusta.

Gelijktijdig gebruik van oxytocica of andere bevalling-opwekkende middelen is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van verhoogde uterotonische effecten (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angusta is onderzocht bij zwangere vrouwen ≥ 37 weken zwangerschap.

Angusta mag alleen vóór 37 weken zwangerschap worden gebruikt als dit medisch geïndiceerd is (zie rubriek 4.4).

Angusta wordt gebruikt voor inleiding van de bevalling met een lage dosering misoprostol voor een korte periode aan het einde van de zwangerschap. Wanneer het wordt gebruikt op dat moment van de zwangerschap, is er geen risico op foetale misvormingen. Angusta mag op geen enkel ander moment tijdens de zwangerschap worden gebruikt: een driemaal verhoogd risico op foetale afwijkingen (waaronder syndroom van Möbius, amnionstrengsyndroom en afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel) is gemeld bij zwangerschappen die in het eerste trimester aan misoprostol zijn blootgesteld.

Borstvoeding

Er zijn geen studies uitgevoerd om de hoeveelheid misoprostolzuur in colostrum of moedermelk na gebruik van Angusta te onderzoeken.

Misoprostol is aangetroffen in moedermelk na orale toediening van misoprostol in tabletvorm.

Farmacokinetische onderzoeken tonen aan dat oraal misoprostol (bij dosisniveaus van 600 μg en 200 μg) wordt uitgescheiden in de moedermelk met geneesmiddelniveaus die zeer snel stijgen en dalen. De maximale concentratie misoprostolzuur in afgekolfd moedermelk werd binnen 1 uur na toediening bereikt en was respectievelijk 7,6 pg/ml (% cv 37%) en 20,9 pg/ml (% cv 62%) na enkelvoudige toediening van 200 mcg en 600 mcg misoprostol. Verwaarloosbare hoeveelheden misoprostolzuur blijven na 5 halfwaardetijden (3,75 uur) over in het plasma van de moeder, in de moedermelk blijven zelfs lagere concentraties over. Borstvoeding kan beginnen 4 uur nadat de laatste dosis Angusta is toegediend.

Vruchtbaarheid

Studies naar vruchtbaarheid en embryo-ontwikkeling bij ratten hebben aangetoond dat misoprostol een effect kan hebben op implantatie en resorptie. Dit wordt echter niet relevant geacht voor het geïndiceerde gebruik van Augusta in de late zwangerschap.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die in onderstaande tabel worden vermeld, zijn gerapporteerd in 41 onderzoeken waarbij in totaal 3.152 vrouwen werden blootgesteld aan orale misoprostol in doses van 20-25 µg elke 2 uur of 50 µg elke 4 uur. Daarnaast worden ook bijwerkingen vermeld die zijn gerapporteerd in een programma voor schrijnend gebruik (compassionate use), waarbij ongeveer 29.000 vrouwen zijn blootgesteld aan Augusta voor inductie van de bevalling.

| Orgaansysteem-klasse | Zeer vaak (≥ 1/10) | Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10) | Soms (≥ 1/1,000 tot < 1/100) | Onbekend (kan niet worden vastgesteld op basis van beschikbare gegevens) ¹⁾ |
|--|---|--|---|--|
| Zenuwstelsel-aandoeningen | | | | Duizeligheid Convulsie neonataal* |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | | | | Neonatale asfyxie* Cyanose neonataal* |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | <i>Met 50 µg elke 4 uur:</i> Misselijkheid ²⁾ Braken ³⁾ | Diarree <i>Met 25 µg elke 2 uur:</i> Misselijkheid ²⁾ Braken ³⁾ | | |
| Huid- en onderhuidse aandoeningen | | | | Jeukende huiduitslag |
| Zwangerschap, perinatale periode en puerperium | Meconiumvlek <i>Met 25 µg elke 2 uur:</i> Postpartumbloeding ⁵⁾ | Overstimulatie van baarmoeder ⁴⁾ <i>Met 50 µg elke 4 uur:</i> Postpartumbloeding ⁵⁾ | | Foetale acidose* Voortijdige placentaloslating Baarmoederruptuur |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Koude rillingen Pyrexie | | |
| Onderzoeken | | <i>Met 50 µg elke 4 uur:</i> Apgar score laag* ⁶⁾ Foetale hartfrequentie abnormaal* ⁷⁾ | <i>Met 25 µg elke 2 uur:</i> Apgar score laag* ⁶⁾ Foetale hartfrequentie abnormaal * ⁷⁾ | |

* Neonatale bijwerking

- 1) Bijwerkingen die zijn gemeld in het programma voor schrijnend gebruik (compassionate use), inclusief geboorteziekenhuizen in Denemarken, Noorwegen en Finland, waar ongeveer 29.000 vrouwen zijn blootgesteld aan Angusta voor inductie van de bevalling.
- 2) Misselijkheid kwam vaak voor bij 25 µg elke 2 uur en zeer vaak bij 50 µg elke 4 uur.
- 3) Braken kwam vaak voor bij 25 µg elke 2 uur en zeer vaak bij 50 µg elke 4 uur.
- 4) Overstimulatie van de baarmoeder werd gemeld zowel met als zonder foetale hartslagveranderingen.
- 5) Postpartumbloeding kwam zeer vaak voor bij 25 µg elke 2 uur en vaak bij 50 µg elke 4 uur.
- 6) Apgar score laag kwam soms voor bij 25 µg elke 2 uur en vaak bij 50 µg elke 4 uur.
- 7) Foetale hartfrequentie abnormaal werd gemeld in verband met overstimulatie van baarmoeder. Overstimulatie van baarmoeder met veranderingen in de foetale hartfrequentie kwam soms voor bij 25 µg elke 2 uur en vaak bij 50 µg elke 4 uur.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie t.a.v. overdosering met Angusta.

In geval van symptomen van overdosering (bijv. overstimulatie van de baarmoeder die langdurige of overmatige contracties veroorzaakt), moet de dosering van Angusta worden stopgezet en moet de behandeling volgens de lokale richtlijnen worden gestart. De mogelijke gevolgen van overstimulatie van de baarmoeder zijn onder meer foetale hartfrequentiestoornissen en verstikking, in welk geval een keizersnede moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, oxytocica - prostaglandinen, ATC-code: G02AD06

Werkingsmechanisme

Misoprostol is een synthetische analoog van Prostaglandine E1 (PGE1), een natuurlijk voorkomende oxytocische verbinding. Prostaglandinen van de F- en E-serie hebben aangetoond dat ze bij konijnen in vitro de collagenase-activiteit in fibroblasten van de baarmoederhals verhogen en in vivo cervicale rijping en baarmoedercontractie veroorzaken. Deze farmacodynamische effecten worden beschouwd als het werkingsmechanisme dat relevant is voor het klinische effect van Angusta.

PGE-analogen hebben ook een aantal andere effecten, b.v. ontspanning van bronchiale en tracheale spieren, toename van slijmsecretie en afname van zuur- en pepsinesecretie in de maag, toename van renale bloedstroom, toename van circulerende concentraties van adrenocorticotroop hormoon en prolactine. Deze farmacodynamische effecten worden bij de korte behandeling niet klinisch belangrijk geacht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Dosering 25 µg elke 2 uur

Kennis over werkzaamheid en veiligheid is gebaseerd op meta-analyses van 4 klinische onderzoeken waarbij 637 vrouwen werden blootgesteld aan het doseringsregime, orale misoprostol 20-25 µg elke 2 uur.

| | | |
|-------------------|-----------------------|---|
| Comparator | Aantal studies | Blootstelling aan orale misoprostol 20 of 25 µg elke 2 uur |
|-------------------|-----------------------|---|

| | | |
|---------------------------|---------------------|--|
| Oxytocine | 2 | 169 vrouwen |
| Dinoproston ¹⁾ | 2 (één dubbelblind) | 468 vrouwen (365 in dubbelblinde studie) |

1) Dinoproston vaginaal toegediend

In drie van de studies (596 vrouwen) was het belangrijkste inclusiecriteria voldragen zwangerschap. Voor één studie (41 vrouwen) was het belangrijkste inclusiecriteria voldragen zwangerschap en spontaan gebroken vliezen zonder weëenactiviteit (Prelabour Rupture of Membranes, PROM). De dubbelblinde studie, Dodd 2006, wordt als cruciaal beschouwd en wordt hieronder in detail beschreven.

Dodd 2006 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, actief gecontroleerde (vaginale dinoproston-gel) studie (N = 365/376). Vrouwen met een voldragen zwangerschap (> 36 weken + 6 dagen) met eenlingzwangerschappen in cephalische presentatie zonder complicaties en Bishop score <7 kwamen in aanmerking. De primaire eindpunten waren vaginale bevalling die niet binnen 24 uur werd bereikt, overstimulatie van de baarmoeder met verandering in de foetale hartfrequentie (FHR) en keizersnede.

Er was geen statistisch significant verschil tussen orale misoprostol en vaginale dinoproston met betrekking tot vaginale bevalling die niet binnen 24 uur werd bereikt (orale misoprostol 168/365 (46,0%) v dinoproston 155/376 (41,2%); relatief risico 1,12, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,95 tot 1,32; P = 0,134).

Er was een lager (niet statistisch significant) risico in de orale misoprostol-groep voor overstimulatie van de baarmoeder met veranderingen in de foetale hartfrequentie, een keizersnede en een lage Apgar-score. Er was een statistisch significant lager risico op overstimulatie van de baarmoeder zonder veranderingen in de foetale hartfrequentie bij vrouwen die met orale misoprostol werden behandeld. Er was geen verschil in de secundaire uitkomsten zoals neonatale navelstreng-pH en bloedverlies.

Dosering 50 µg elke 4 uur

Kennis over werkzaamheid en veiligheid is gebaseerd op meta-analyses van 23 klinische onderzoeken waarbij 2.515 vrouwen werden blootgesteld aan het doseringsregime, orale misoprostol 50 µg elke 4 uur.

| Comparator | Aantal studies | Blootstelling aan orale misoprostol 50 µg elke 4 uur |
|----------------------------------|-----------------------|--|
| Placebo | 3 (twee dubbelblind) | 247 vrouwen (97 in dubbelblinde studies) |
| Oxytocine | 2 | 91 vrouwen |
| Dinoproston ¹⁾ | 3 | 155 vrouwen |
| Vaginale misoprostol | 10 (drie dubbelblind) | 867 vrouwen (215 in dubbelblinde studies) |
| Andere comparators ²⁾ | 5 (één dubbelblind) | 1155 vrouwen (32 in dubbelblinde studie) |

1) Dinoproston vaginaal of intracervicaal toegediend

2) Getitreerde orale misoprostol, hogere dosis orale misoprostol, combinaties van oxytocine en PGE-gel en Foley-katheter

Het belangrijkste inclusiecriteria in alle drie placebogecontroleerde studies was spontaan gebroken vliezen zonder weëenactiviteit (PROM).

In één studie waarin vergeleken werd met oxytocine was het belangrijkste inclusiecriteria PROM (55 vrouwen) en in de andere studie was het belangrijkste inclusiecriteria voldragen zwangerschap (36 vrouwen).

Alle drie de studies waarin vergeleken werd met dinoproston (vaginaal of intracervicaal toegediend) waren open-label onderzoeken. In één studie was het belangrijkste inclusiecriteria PROM (31 patiënten), terwijl het belangrijkste inclusiecriteria voldragen zwangerschap (124 vrouwen) was voor de andere twee studies.

Drie van de studies waarin vergeleken werd met vaginale misoprostol waren dubbelblinde studies (215 vrouwen werden blootgesteld). In één dubbelblind onderzoek was het belangrijkste inclusiecriteria

PROM (51 vrouwen). In de twee andere dubbelblinde onderzoeken was het belangrijkste inclusie criterium voldragen zwangerschap (164 vrouwen). De overige zeven onderzoeken waren open-label onderzoeken met als belangrijkste inclusie criterium voldragen zwangerschap (652 vrouwen). Nog eens 5 onderzoeken (1155 vrouwen) vergeleken met verschillende comparatoren zoals getitreerde misoprostol, hogere dosis misoprostol, combinaties van oxytocine en PGE-gel; en Foley Catheter. Deze studies ondersteunen alleen de veiligheid.

De dubbelblinde studies Bennett 1998 en Levy 2007 worden als cruciaal beschouwd en worden hieronder in detail beschreven.

Bennett 1998 was een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd (vaginaal misoprostol) onderzoek (N = 104/102) waarin het orale en vaginale gebruik werd vergeleken van 50 µg misoprostol dat elke 4 uur bij voldragen vrouwen werd toegediend met intacte vliezen. De studie was gestratificeerd voor een lage (<7) of hoge (≥ 7) Bishop score. Het primaire eindpunt was de tijd tussen inductie en vaginale bevalling. Andere eindpunten waren de frequentie van overmatige baarmoederactiviteit die resulteerde in abnormale foetale hartfrequentie (FHR), neonatale morbiditeit (zoals gemeten met navelstrengbloed-zuur-baseanalyse en ACOG-criteria voor geboorteverstikking), keizersnede, maternale gastro-intestinale bijwerkingen en patiënttevredenheid.

De tijd van inductie tot bevalling was statistisch significant korter bij vaginale misoprostol dan bij orale misoprostol (14,1 uur versus 17,9 uur, p = 0,004).

Voor andere uitkomsten, zoals het risico op overstimulatie van de baarmoeder met veranderingen van de foetale hartfrequentie en een keizersnede, was er een lager (niet statistisch significant) risico in de orale misoprostolgroep. Er was een statistisch significant lager risico op overstimulatie van de baarmoeder zonder veranderingen van de foetale hartfrequentie in de orale misoprostolgroep.

Levy 2007 was een dubbelblind onderzoek (N = 64/66) dat de 50 µg elke 4 uur-dosering tegen placebo onderzocht bij vrouwen met spontaan gebroken vliezen zonder weëenactiviteit (PROM). Het primaire eindpunt was bevalling binnen 24 uur na PROM.

De tijd tot bevalling was vergeleken met placebo statistisch significant verkort met oraal misoprostol met slechts een lichte (niet statistisch significant) toename van de frequentie van overstimulatie van de baarmoeder. Voor andere veiligheidsresultaten, zoals het risico op een keizersnede, bleek er een lager risico te zijn bij de orale misoprostolgroep (niet statistisch significant). Geen enkele pasgeborene had een Apgar-score van minder dan 7 op 5 minuten.

Het klinische onderzoek (AZ-201) ondersteunt de veiligheid en werkzaamheid van Augusta voor inductie van de bevalling.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Augusta in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor het inleiden van de bevalling (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Misoprostol, een ester, wordt snel gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet misoprostolzuur. Alleen misoprostolzuur is detecteerbaar in plasma. Het zuur wordt verder gemetaboliseerd door oxidatie van bèta-vetzuren tot inactieve dinor- en tetranorzuur-metabolieten voordat het in de urine wordt uitgescheiden.

Na orale toediening van Augusta wordt misoprostol snel geabsorbeerd en de piekplasmaconcentraties van de actieve metaboliet (misoprostolzuur) treden op na ongeveer 30 minuten. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van misoprostolzuur is ongeveer 45 minuten.

De dosis-genormaliseerde AUC na 25 en 50 µg misoprostol (Augusta) was niet statistisch significant verschillend. De gemiddelde ± SD was respectievelijk 107,8 ± 53,16 en 128,1 ± 45,60 uur pg/ml.

De serumeiwitbinding van misoprostolzuur is minder dan 90% en concentratie-onafhankelijk bij therapeutische doses.

Toediening van misoprostol met voedsel verandert de biologische beschikbaarheid van misoprostolzuur niet, maar verlaagt de maximale plasmaconcentratie als gevolg van een tragere absorptiesnelheid.

Er zijn onderzoeken die een trend laten zien naar hogere C_{max} , AUC en $t_{1/2}$ bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gepubliceerde literatuur over misoprostol-onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, acute en herhaalde dosis-toxiciteit, mutageniteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit toonden geen speciaal gevaar voor mensen.

Bij mensen is blootstelling aan misoprostol tijdens de vroege zwangerschap (mislukt, vroegtijdige medicatie-zwangerschapsafbreking) in verband gebracht met meerdere aangeboren afwijkingen. Aangezien teratogeniteitsonderzoeken geen directe teratogene effecten van misoprostol bevestigen, wordt aangenomen dat deze misvormingen het gevolg zijn van vaatverstoring en verstoorde bloedtoevoer naar het zich ontwikkelende embryo als gevolg van samentrekkingen van de baarmoeder veroorzaakt door misoprostol toegediend voor medicatie-zwangerschapsafbreking.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Cellulose, microcrystallijn
Maiszetmeel
Crospovidon
Croscarmellose natrium
Silica, colloïdaal watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Angusta is beschikbaar in een blisterverpakking met een dubbele aluminiumfolie-laag, waarin 8 tabletten zitten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083HP Amsterdam

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126719

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2020

Datum van laatste verlenging: 31 augustus 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 31 augustus 2021