LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

❶ Vyvoláva alebo môže spôsobiť potrat	✔ **Angusta 25 mikrogramov tablety tbl 8x25 µg (blis.Al/Al)**	◉ Vydať len pri vážnych diagnózach

Dispenza?ný protokol 1.B - vyvolanie pôrodu

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-05-10 08:28:43**
Interné číslo záznamu:	**1484**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**tablety**
Registračné číslo produktu:	**81/0039/18-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**6896C**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG02A - Uterotoniká**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG02AD - Prostaglandíny**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**02/2018**
Cena orientačne [€]:	

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Angusta 25 mikrogramov tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 25 mikrogramov misoprostolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Angusta je indikovaná na vyvolanie pôrodu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

Špeciálne populácie

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

- Odporúča sa, aby Angustu podával vyškolený pôrodnícky personál.
- Angusta sa má užívať perorálne s pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Angusta je kontraindikovaná:

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Odporúča sa, aby Angustu podával pôrodnícky personál.

Angusta môže spôsobiť nadmernú stimuláciu maternice.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Angustou.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Štúdie plodnosti a embryonálneho vývoja u potkanov preukázali, že misoprostol môže mať vplyv na implatnáciu a resorpciu. To sa však považuje za irelevantné pre uvedené použitie Angusty v neskorej fáze tehotenstva.

Gravidita

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

Angusta sa má používať pred 37. týždňom gravidity, len ak je to medicínsky indikované.

Tehotné ženy, ktoré podstupujú vyvolávanie pôrodu s použitím Angusty, sú vystavené nízkej hladine misoprostolu na krátky čas na samom konci gravidity. Preto sa akékoľvek riziko toxicity počas tehotenstva vrátane teratogenity považuje za zanedbateľné.

Dojčenie

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

Misoprostol bol zistený v ľudskom mlieku po perorálnom podaní misoprostolu vo forme tabliet.

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

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

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté (≥ 1/10)**	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Menej časté (≥ 1/1,000 až < 1/100)**	**neznáme (z dostupných údajov) [1)]**
Poruchy nervového systému				Závrat Kŕče novorodenca*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Asfyxia novorodenca* Cyanóza novorodenca*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	*Pri 50 µg za 4 hodiny:* Nevoľnosť [2)] Vracanie[3)]	Hnačka *Pri 25 µg za 2 hodiny:* Nevoľnosť[2)] Vracanie[3)]		

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté (≥ 1/10)**	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Menej časté (≥ 1/1,000až < 1/100)**	**neznáme (z dostupných údajov) [1)]**
Poruchy kože a podkožného tkaniva				Svrbiaca vyrážka
Tehotenstvo, šestonedelie a perinatálne podmienky	Pošpinenie mekóniom *Pri 25 µg za 2 hodiny:* Popôrodné krvácanie[5)]	Hyperstimulácia maternice[4)] *Pri 50 µg za 4 hodiny:* Popôrodné krvácanie[5)]		Acidóza plodu* Predčasné oddelenie placenty Prasknutie maternice
Celkové poruchy a lokálne reakcie po podaní		Zimnica		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		*Pri 50 µg za 4 hodiny:* Nízke Apgarovej skóre*[6)] Abnormálna srdcová frekvencia plodu*[7)]	*Pri 25 µg za 2 hodiny:* Nízke Apgarovej skóre*[6)] Abnormálna srdcová frekvencia plodu*[7)]	

*Nežiaduca reakcia novorodenca

1) Nežiaduce reakcie boli hlásené z programu umožňujúceho poskytnúť pacientke liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku vrátane pôrodníc v Dánsku, Nórsku a Fínsku, kde približne 29 000 žien bolo vystavených Anguste na vyvolanie pôrodu.
2) Nevoľnosť bola častá pri podaní 25 µg každé 2 hodiny a veľmi častá pri podaní 50 µg každé 4 hodiny.
3) Vracanie bolo časté pri podaní 25 µg každé 2 hodiny a veľmi časté pri podaní 50 µg

každé 4 hodiny.
4) Hyperstimulácia maternice bola hlásená so zmenami srdcovej frekvencie plodu alebo bez nich.

5) Popôrodné krvácanie bolo časté pri podaní 25 µg každé 2 hodiny a veľmi časté pri podaní 50 µg každé 4 hodiny.
6) Nízke Apgarovej skóre bolo menej časté pri podaní 25 µg každé 2 hodiny a veľmi časté pri podaní 50 µg každé 4 hodiny.

7) Abnormálna srdcová frekvencia plodu bola hlásená v spojitosti s hyperstimuláciou maternice.
Hyperstimulácia maternice so zmenami v srdcovej frekvencii plodu boli menej časté pri podaní 25 µg každé 2 hodiny a veľmi časté pri podaní 50 µg každé 4 hodiny.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Angusty

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dávkovanie 25 µg každé 2 hodiny

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

Porovnávací liek	**Počet skúšaní**	**Vystavenie perorálnemu misoprostolu 20 alebo 25 µg za 2 hodiny**
Oxytocín	2	169 žien
Dinoprostón[1)]	2 (jedno dvojito zaslepené)	468 žien (365 v dvojito zaslepenom skúšaní)

1) Dinoprostón podávaný vaginálne

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

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

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

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

Dávkovanie 50 µg každé 4 hodiny

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

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

1) Dinoprostón podávaný vaginálne alebo intracervikálne
2) Titrovaný perorálne podávaný misoprostol, vyššia dávka perorálne podávaného misoprostolu, kombinácie oxytocínu a gélu PGE a Foleyho katéter

Hlavným kritériom zaradenia do všetkých troch skúšaní kontrolovaných placebom bolo PROM.

V jednom skúšaní porovnávajúcom liek s oxytocínom bolo hlavným kritériom zaradenia PROM (55 žien) a v ďalšom skúšaní bolo hlavným kritériom zaradenia vysoké štádium tehotenstva (36 žien).

Všetky tri skúšania porovnávajúce liek s dinoprostónom (podávaným vaginálne alebo intracervikálne) boli otvorené. V jednom skúšaní bolo hlavným kritériom zaradenia PROM (31 pacientok), pričom hlavným kritériom zaradenia bolo vysoké štádium tehotenstva (124 žien) v prípade ďalších dvoch skúšaní.

Tri skúšania porovnávajúce liek s vaginálne podávaným misoprostolom boli dvojito zaslepené (vystavených bolo 215 žien). V jednom dvojito zaslepenom skúšaní bolo hlavným kritériom zaradenia PROM (51 žien). V ďalších dvoch dvojito zaslepených

skúšaniach bolo hlavným kritériom zaradenia vysoké štádium tehotenstva (164 žien). Zvyšných sedem skúšaní boli otvorené skúšania s hlavným kritériom zaradenia vysoké štádium tehotenstva (652 žien).

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

Existujú skúšania preukazujúce trend smerom k vyšším C_{max}, AUC a $t_{½}$ u pacientov s poškodením obličiek alebo pečene. Pozrite si časti 4.2, 4.3 a 4.4.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hypromelóza

Mikrokryštalická celulóza

Kukuričný škrob

Krospovidón

Kroskarmelóza, sodná soľ

Oxid kremičitý, koloidný bezvodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Azanta Danmark A/S

Gearhalsvej 1

2500 Valby

Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

81/0039/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. februára 2018

10. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2018

LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

Písomná informácia pre používateľa [PIL]:

Písomná informácia pre používateľku

Angusta 25 mikrogramov tablety

misoprostol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svoju pôrodnú asistentku, lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svoju pôrodnú asistentku, lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Angusta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Angustu
3. Ako užívať Angustu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Angustu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. **Čo je Angusta a na čo sa používa**

Angusta obsahuje liečivo misoprostol.

Angusta sa používa na spustenie pôrodného procesu.

Misoprostol patrí do skupiny liekov nazývanej prostaglandíny. Prostaglandíny pôsobia počas pôrodu dvojitým účinkom. Jedným z účinkov je zmäkčenie krčka maternice tak, aby bol prirodzený pôrod ľahší. Druhým účinkom je vyvolanie kontrakcií, ktoré pomáhajú vytlačiť dieťa z maternice. Existuje niekoľko dôvodov, prečo by ste mohli potrebovať pri tomto procese pomoc. Ak potrebujete ďalšie informácie, opýtajte sa pôrodnej asistentky alebo lekára.

2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Angustu**

Neužívajte Angustu:

– ak ste alergická na misoprostol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6;

– ak sa pôrod už začal;

– ak vaša pôrodná asistentka alebo lekár zváži, že vaše dieťa nie je v dobrom zdravotnom stave a/alebo je v dychovej tiesni;

– ak boli podané lieky s uterotonickým účinkom (lieky používané na uľahčenie pôrodu) a/alebo iné lieky na pomoc pri spustení pôrodného procesu (pozri časti „ Upozornenia a opatrenia“, „Iné lieky a Angusta“ a „Ako užívať Angustu“ ďalej);

– ak ste predtým pri predchádzajúcich pôrodoch absolvovali operáciu krčka maternice (okrem konizácie) alebo maternice vrátane cisárskeho rezu;

– ak máte akúkoľvek abnormalitu maternice, ako je maternica srdcového tvaru (uterus bicornis), ktoré by znemožňovali prirodzený pôrod;

– ak vaša pôrodná asistentka alebo lekár usúdia, že vaša placenta zakrýva pôrodný kanál (placenta praevia) alebo ak ste mali po 24. týždni tehotenstva nevysvetliteľné vaginálne krvácanie;

– ak je vaše dieťa v maternici v polohe, ktorá znemožňuje prirodzený pôrod (nesprávna poloha plodu v maternici);

– ak máte zlyhanie obličiek (miera glomerulárnej filtrácie <15 ml/min/1,73 m^2.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Angustu, obráťte sa na svoju pôrodnú asistentku, lekára alebo zdravotnú sestru.

Angusta musí byť podaná len vyškoleným zdravotníckym pracovníkom v nemocnici, v ktorej je dostupné vybavenie na sledovanie vás a vášho dieťaťa. Pred podaním Angusty vám dôkladne vyšetria stav krčka maternice.

Angusta môže spôsobiť nadmernú stimuláciu maternice.

V prípade, že kontrakcie maternice trvajú príliš dlho alebo sú príliš silné, prípadne má lekár či zdravotná sestra obavy o vás a vaše dieťa, nedostanete viac tabliet a vaša pôrodná asistentka alebo lekár sa rozhodnú, či by ste mali dostávať lieky na zníženie sily alebo spomalenie frekvencie kontrakcií.

Účinok Angusty nebol skúmaný u žien so závažnou preeklampsiou (stav, kedy tehotné ženy trpia vysokým krvným tlakom, majú bielkoviny v moči a možno aj iné komplikácie).

Infekcie membrány obklopujúcej dieťa (chorioamnionitída) môžu vyžadovať rýchly pôrod. Lekár prijme potrebné rozhodnutia týkajúce sa liečby antibiotikami vyvolania pôrodu alebo cisárskeho rezu.

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené skúsenosti s používaním Angusty u žien s prasknutou membránou viac ako 48 hodín pred užitím Angusty.

Ak váš lekár zistí, že potrebujete liečbu oxytocínom (liek používaný na uľahčenie pôrodu), bude to starostlivo zvážené, pretože oxytocín môže ovplyvniť to, ako Angusta účinkuje. Pred podaním oxytocínu sa odporúča počkať 4 hodiny po poslednej dávke Angusty (pozri časť „Neužívajte Angustu“ vyššie, „Iné lieky a Angusta“ a „Ako užívať Angustu“ nižšie).

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s užívaním Angusty na spustenie pôrodného procesu u žien, ktoré sú tehotné s viac ako jedným dieťaťom, a žiadne skúsenosti s užívaním Angusty u žien, ktoré predtým prirodzene porodili 5 alebo viac detí.

Existujú len obmedzené skúsenosti s užívaním Angusty na vyvolanie pôrodného procesu u žien, ktoré sú tehotné menej ako 37 týždňov (pozri nižšie časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).

Angustu máte užiť, len ak vaša pôrodná asistentka alebo lekár usúdi, že máte zdravotnú potrebu vyvolať pôrodný proces.

K dispozícii nie sú žiadne alebo obmedzené informácie s užívaním Angusty u tehotných žien s Bishopovým skóre > 6 (Bishopovo skóre je najčastejšie používaná metóda na hodnotenie pripravenosti krčka maternice).

Zvýšené riziko tvorby krvných zrazením v malých krvných cievach v celom tele (diseminovaná intravaskulárna koagulácia) po pôrode bolo opísané u pacientok,

u ktorých bol pôrod vyvolaný akýmkoľvek spôsobom.

Môže byť potrebná úprava dávky u tehotných žien so zníženou funkciou obličiek alebo pečene (pozri časť „Ako užívať Angustu“ nižšie).

Iné lieky a Angusta

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojej pôrodnej asistentke alebo lekárovi.

Nesmiete užívať Angustu súčasne s inými liekmi používanými na uľahčenie pôrodu a/alebo pomoc pri vyvolaní pôrodu (pozri časť „Neužívajte Angustu“). Pred podaním oxytocínu sa odporúča počkať 4 hodiny po poslednej dávke Angusty (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“ vyššie a „Ako užívať Angustu“ nižšie).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Angusta sa používa ako pomoc pri vyvolaní pôrodu od 37. týždňa tehotenstva. Nemáte užívať Angustu v iných štádiách tehotenstva, pokiaľ pôrodná asistentka alebo lekár nezvážia, že je vo vašom prípade potrebná liečba Angustou (pozri vyššie časť „Upozornenia a opatrenia“).

Dojčenie

Misoprostol sa môže vylučovať do materského mlieka, no očakáva sa, že hladina a trvanie budú veľmi obmedzené a nemajú brániť dojčeniu. Dojčenie sa môže začať 4 hodiny po podaní poslednej dávky Angusty.

Plodnosť

Užívanie Angusty na pomoc pri vyvolaní pôrodu od 37. týždňa tehotenstva nemá žiadny vplyv na fertilitu.

3. **Ako užívať Angustu**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedala vaša pôrodná asistentka, lekár alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára. Angustu vám musí podať len vyškolený zdravotnícky pracovník v nemocnici, v ktorej je dostupné vybavenie na sledovanie vás a vášho dieťaťa. Pred podaním Angusty vám dôkladne vyšetria stav krčka maternice.

Odporúčaná dávka je 25 mikrogramov každé dve hodiny alebo 50 mikrogramov každé štyri hodiny. Angusta sa má užívať perorálne (ústami) s pohárom vody. Tableta sa nemá rozlomiť.

Vaša pôrodná asistentka alebo lekár rozhodne, kedy sa má podávanie Angusty ukončiť. Vaša pôrodná asistentka alebo lekár ukončí podávanie Angusty,

- ak ste užili 200 mikrogramov počas 24 hodín,
- keď sa začal pôrod,
- ak sú vaše kontrakcie príliš silné alebo trvajú príliš dlho,
- ak je vaše dieťa v dychovej tiesni,
- ak je potrebná liečba oxytocínom alebo inými liekmi používanými na uľahčenie pôrodu (pozri časť „Neužívajte Angustu“, „Upozornenia a opatrenia“ a „Iné lieky a Angusta“ vyššie).

Použitie u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo pečene

Možno bude potrebná úprava dávky (nižšia dávka a/alebo predĺžené intervaly dávok) u tehotných žien so zníženou funkciou obličiek alebo pečene.

Použitie u detí a dospievajúcich

Použitie Angusty u tehotných žien mladších ako 18 rokov nebolo skúmané.

Ak užijete viac Angusty, ako máte

Ak užijete viac Angusty, ako máte, môže to spôsobiť príliš silné alebo príliš dlho trvajúce kontrakcie alebo sa dieťa môže dostať do dychovej tiesne. Podávanie Angusty sa musí ukončiť. Vaša pôrodná asistentka alebo lekár rozhodnú, či je potrebné podať lieky na zníženie sily alebo spomalenie frekvencie kontrakcií alebo či je dieťa potrebné porodiť cisárskym rezom.

4. **Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri užívaní Angusty sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- Nevoľnosť[1)]
- Vracanie[1)]
- Pošpinenie mekóniom (prvé výkaly (stolica) vylúčené nenarodeným dieťaťom do plodovej vody)
- Popôrodné krvácanie[2)] (strata viac ako 500 ml krvi po pôrode)

[1)] Hlásené ako veľmi časté pri podaní Angusty 50 µg každé 4 hodiny.

[2)] Hlásené ako veľmi časté pri podaní Angusty 25 µg každé 2 hodiny.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- Nízke Apgarovej skóre*[1)] (test vykonaný u dieťaťa 1 až 5 minút po pôrode, kedy skóre testu stanovuje, ako sa dieťaťu po pôrode darí)
- Abnormálna srdcová frekvencia plodu*[1)]

- Hyperstimulácia maternice[2)] (kontrakcie maternice sú príliš silné, príliš časté alebo trvajú príliš dlho)
- Hnačka
- Nevoľnosť[3)]
- Vracanie[3)]
- Popôrodné krvácanie[1)] (strata viac ako 500 ml krvi po pôrode)
- Zimnica

*Vedľajší účinok u dieťaťa

[1)] Hlásené ako časté pri podaní Angusty 50 µg každé 4 hodiny.

[2)] Hyperstimulácia maternice bola hlásená so zmenami srdcovej frekvencie plodu alebo bez nich.

[3)] Hlásené ako časté pri podaní Angusty 25 µg každé 2 hodiny.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- Nízke Apgarovej skóre*[1)] (test vykonaný u dieťaťa 1 až 5 minút po pôrode, kedy skóre testu stanovuje, ako sa dieťaťu po pôrode darí)
- Abnormálna srdcová frekvencia plodu*[1)]

*Vedľajší účinok u dieťaťa

[1)] Hlásené ako menej časté pri podaní Angusty 25 µg každé 2 hodiny.

Neznáme: častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- Závrat
- Kŕče novorodenca* (záchvaty u novorodenca)
- Asfyxia novorodenca* (do mozgu dieťaťa a orgánov sa počas pôrodu nedostáva dostatok kyslíka)
- Cyanóza novorodenca* (nazývaná tiež ako „syndróm modrého dieťaťa“, ktorá je charakterizovaná modrým sfarbením kože a membrán sliznice u novorodenca)
- Svrbiaca vyrážka
- Acidóza plodu* (vysoká hladina kyseliny v krvi nenarodeného dieťaťa)
- Predčasné oddelenie placenty (oddelenie placenty od steny plodu pred narodením)
- Prasknutie maternice

*Vedľajší účinok u dieťaťa

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svoju pôrodnú asistentku, lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. **Ako uchovávať Angustu**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na plastovom obale a škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. **Obsah balenia a ďalšie informácie**

Čo Angusta obsahuje

- Liečivo je misoprostol.

- Ďalšie zložky sú: hypromelóza, mikrokryštalická celulóza, kukuričný škrob, krospovidón, sodná soľ kroskaramelózy, koloidný bezvodný oxid kremičitý.

Ako vyzerá Angusta a obsah balenia

Angusta je biela oválna neobalená tableta s rozmermi 7,5 x 4,5 mm s deliacou ryhou na jednej strane a hladké na druhej strane. Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Tablety Angusty sú balené v blistroch a dodávané v kartónovej škatuľke s 8 tabletami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Azanta Danmark A/S

Gearhalsvej 1

2500 Valby

Dánsko

Výrobca

Piramal Healthcare (UK) Limited

Whalton Road,

Morpeth,

Northumberland,

NE61 3YA, Spojené kráľovstvo

Azanta Danmark A/S

Gearhalsvej 1

2500 Valby

Dánsko

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledujúcimi názvami:

Bulharsko:	Ангуста 25 микрограма таблетки
Chorvátsko:	Angusta 25 mikrograma tablete
Česká republika:	Angusta 25 mikrogramů tablety
Dánsko:	Angusta
Estónsko:	Angusta
Fínsko:	Angusta 25 mikrog tabletit
Francúzsko:	Angusta 25 microgrammes, comprimé
Maďarsko:	Angusta 25 mikrogramm tabletta
Island:	Angusta 25 míkróg töflur
Lotyšsko:	Angusta 25 mikrogrami tabletes
Nórsko:	Angusta
Poľsko:	Angusta
Rumunsko:	Angusta 25 micrograme comprimate
Slovenská republika:	Angusta 25 mikrogramov tablety
Slovinsko:	Angusta 25 mikrogramov tablete
Švédsko:	Angusta

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v novembri 2018.