

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Angusta 25 mikrogrammi tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 25 mikrogrammi misoprostooli.

INN. *Misoprostolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge katmata ovaalse kujuga tablett mõõtudega 7,5 x 4,5 mm, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teine külg on sile. Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Sünnituse esilekutsumine.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Angusta soovitatav annustamisskeem on 25 mikrogrammi suu kaudu iga 2 tunni järel või 50 mikrogrammi iga 4 tunni järel vastavalt haigla ravipraktikale. Maksimaalne annus on 200 mikrogrammi 24 tunni jooksul.

Misoprostoolil võib esineda sünergistlik/aditiivne toime oksütotsiiniga. Pärast 5 poolväärtusaja möödumist (3,75 tundi) on misoprostoolhappe kontsentratsioon plasmas vähene, vt lõik 5.2. Enne oksütotsiini manustamist on soovitatav oodata vähemalt 4 tundi pärast viimase Angusta annuse manustamist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

#### *Patsientide erirühmad*

Neeru-või maksakahjustusega rasedatel tuleb kaaluda madalama annuse kasutamist või pikemaid annustamisintervalle (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Angusta kasutamise ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel rasedatel ei ole kliiniliste uuringute käigus tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

- Angusta't tohib manustada vaid koolitatud sünnitusosakonna personal haiglatingimustes, kus on olemas vahendid loote ja emaka pidevaks jälgimiseks ning enne ravimi kasutamist tuleb hoolikalt hinnata emakakaela seisundit.
- Angusta't tuleb manustada suukaudselt klaasitäie veega.

### 4.3 Vastunäidustused

Angusta on vastunäidustatud juhul kui:

- esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigud 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- sünnitegevus on juba alanud;
- enne sünnitegevuse esilekutsumist esineb kahtlus või on teada, et loode on ohus (nt ebaõnnestunud *non-stress* või stresstest, lootevesi sisaldab mekooniumi, diagnoositud või anamneesis esinevad ohutunnused lootele);
- kui patsiendile antakse emaka kontraktsiooni stimuleerivaid ravimeid ja/või teisi sünnitegevust indutseerivaid ravimeid (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2);
- esineb kahtlus või on tõendeid emakaarmi kohta, mis on tingitud varasemast emaka või emakakaela operatsioonist, nt keiserlõikest;
- esineb emaka anomaaliaid (nt kahesarveline emakas), mille tõttu on vaginaalne sünnitus välistatud;
- esineb *placenta praevia* või on esinenud pärast selle raseduse 24. rasedusnädalat emaka seletamatu verejooks;
- vale looteasendi (malpresentatsioon) korral, mille tõttu on vaginaalne sünnitus vastunäidustatud;
- patsiendil esineb neerupuudulikkus (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Angusta't tohib manustada vaid koolitatud sünnitusosakonna personal haiglatitingimustes, kus on olemas vahendid loote ja emaka pidevaks jälgimiseks ning enne ravimi kasutamist tuleb hoolikalt hinnata emakakaela seisundit.

Angusta võib põhjustada tugevat emaka hüperstimulatsiooni.

Kui emaka kontraktsioonid on pikaajalised või ülemääraseid või sünnituse käigus tekib kliiniline oht emale või lapsele, ei tohi uut Angusta tabletti manustada. Juhul kui ülemääraseid kontraktsioonid jätkuvad, tuleb alustada ravi vastavalt kohalikele ravijuhenditele.

Preeklampsiaga rasedatel tuleb välistada võimalik või teadaolev oht lootele (vt lõik 4.3). Misoproostooli kasutamise kohta raske preeklampsia korral, mida iseloomustab hemolüütiline aneemia, maksaensüümide suurenenud aktiivsus, vereliistakute vähesus (HELLP sündroom), muu lõpporgani kahjustus või kesknärvisüsteemi leid, v.a kerge peavalu, on andmed piiratud hulgal või puuduvad.

Koorionamnioniidi korral on vajalik kiire sünnitus. Arst teeb vajalikud otsused antibiootikumravi, sünnituse esilekutsumise või keiserlõike vajaduse osas.

Misoproostooli kasutamise kohta naistel, kelle lootekott on rebenenud rohkem kui 48 tundi enne misoproostooli manustamist, andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Misoproostoolil võib esineda sünergistlik/aditiivne toime oksütotsiiniga. Samaaegne kasutamine koos oksütotsiiniga on vastunäidustatud. Vt lõik 4.3. Angusta elimineeritakse 4 tunni jooksul. Vt lõik 5.2. Enne oksütotsiini manustamist on soovitatav oodata vähemalt 4 tundi pärast viimase Angusta annuse manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Misoproostooli kasutamise kohta mitmikraseduste korral kliinilised andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Misoproostooli kasutamise kohta arvukate korduvsünnituste korral kliinilised andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Misoproostooli kasutamise kohta enne 37.rasedusnädalat andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vt lõik 4.6).

Angusta't tohib kasutada vaid juhul, kui sünnituse esilekutsumine on kliiniliselt näidustatud.

Misoproostooli kasutamise kohta rasedatel naistel, kellel on emakakaela küpsus modifitseeritud Bishopi skaala järgi (mBS) > 6, andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Füsioloogilise või farmakoloogilise meetodi abil esile kutsutud sünnitustel on patsientidel kirjeldatud sünnitusjärgse dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni suurenenud riski.

Neeru- või maksakahjustusega rasedatel tuleb kaaluda madalama annuse kasutamist ja/või pikemaid annustamisintervalle (vt lõik 5.2).

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoime uuringuid Angusta'ga ei ole läbi viidud.

Oksütotsiini või teiste sünnitegevust indutseerivate ravimite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud võimaliku suurenenud uterotoonilise toime tõttu (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilsus

Rottidega läbi viidud fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu uuringutes on tõendeid, et misoproostool võib avaldada toimet implantatsioonile ja resorptsioonile. Siiski ei ole see oluline Angusta näidustusejärgse kasutamise korral hilises raseduse staadiumis.

##### Rasedus

Angusta't on uuritud rasedatel  $\geq 37$ . rasedusnädalast.

Angusta't tohib ainult kasutada enne 37. rasedusnädalat, kui see on meditsiiniliselt näidustatud (vt lõik 4.4).

Angusta't kasutatakse madalas annuses lühikese perioodi jooksul raseduse lõpus sünnituse esilekutsumiseks. Sellel raseduse perioodil kasutamise korral puudub risk loote väärarengute tekkeks. Angusta't ei tohi kasutada mistahes muul ajal raseduse jooksul: misoproostooli kasutamisel raseduse esimesel trimestril on teatatud kolmekordselt suurenenud loote väärarengute tekkeriskist (sh Moebius'e sündroom, amnioni väädi sündroom ja kesknärvisüsteemi anomaaliad).

##### Imetamine

Misoproostoolhappe koguseid, mis erituvad ternespiima või rinnapiima pärast Angusta kasutamist, ei ole uuritud.

Misoproostooli on tuvastatud rinnapiimas pärast misoproostooli tablettide suukaudset manustamist.

Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et suukaudselt manustatud misoproostool (annustes 600 mikrogrammi ja 200 mikrogrammi) eritub rinnapiima koguses, mille tase tõuseb ja langeb väga kiiresti. Misoproostoolhappe maksimaalne kontsentratsioon rinnapiimas saavutati 1 tunni jooksul pärast manustamist ning see oli vastavalt 7,6 pg/ml (% CV 37%) ja 20,9 pg/ml (% CV 62%) pärast 200 mikrogrammi ja 600 mikrogrammi ühekordset manustamist. Misoproostoolhappe püsib ebaolulisel määral ema plasmas 5 poolestusaja jooksul (3,75 tundi), rinnapiimas on kogused veelgi väiksemad. Imetamist tohib alustada 4 tundi pärast Angusta viimase annuse manustamist.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ei ole asjakohane.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Allolevas tabelis loetletud kõrvaltoimetest on teatatud 41 uuringu käigus, kus misoproostooli manustati suukaudselt 3152-le naisele annustes 20...25 mikrogrammi iga 2 tunni järel või 50 mikrogrammi iga 4

tunni järel. Samuti on loetletud kõrvaltoimed, millest on teatatud ravimi eriloaga kasutamise programmi raames, mille käigus manustati Angusta't sünnitegevuse esilekutsumiseks ligikaudu 29000-le naisele.

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) <sup>1)</sup>
Närvisüsteemi häired				Pearinglus Neonataalsed krambid*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Neonataalne asfüksia* Neonataalne tsüanoos*
Seedetrakti häired	50 µg, 4 tunni järel: Iiveldus <sup>2)</sup> Oksendamine <sup>3)</sup>	Kõhulahtisus 25 µg, 2 tunni järel: Iiveldus <sup>2)</sup> Oksendamine <sup>3)</sup>		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				Sügelev lööve
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	Mekoonium lootevedelikus 25 µg, 2 tunni järel: Sünnitusjärgne verejooks <sup>5)</sup>	Emaka ületoonuse <sup>4)</sup> 50 µg, 4 tunni järel: Sünnitusjärgne verejooks <sup>5)</sup>		Loote atsidoos* Enneaegne platsenta irdumine Emaka rebend
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Külmavärinad Püreksia		
Uuringud		50 µg, 4 tunni järel: Madal Apgari hinne* <sup>6)</sup> Loote südame löögisageduse häire* <sup>7)</sup>	25 µg, 2 tunni järel: Madal Apgari hinne* <sup>6)</sup> Loote südame löögisageduse häire* <sup>7)</sup>	

\* Vastsündinute kõrvaltoimed

1) Kõrvaltoimed, millest on teatatud ravimi eriloaga kasutamise programmi raames Taani, Norra ja Soome haiglates, mille käigus manustati Angusta't sünnitegevuse esilekutsumiseks ligikaudu 29000-le naisele.

2) Iiveldust esines sageli 25 mikrogrammi manustamisel iga 2 tunni järel ja väga sageli 50 mikrogrammi manustamisel iga 4 tunni järel.

3) Oksendamist esines sageli 25 mikrogrammi manustamisel iga 2 tunni järel ja väga sageli 50 mikrogrammi manustamisel iga 4 tunni järel.

4) Emaka ületoonusest teatati nii koos loote südame löögisageduse muutustega kui ilma.

5) Sünnitusjärgne verejooks esines väga sageli 25 mikrogrammi manustamisel iga 2 tunni järel ja sageli 50 mikrogrammi manustamisel iga 4 tunni järel.

6) Apgari madalat hinnet esines aeg-ajalt 25 mikrogrammi manustamisel iga 2 tunni järel ja sageli 50 mikrogrammi manustamisel iga 4 tunni järel.

7) Loote südame löögisageduse häiretest teatati seoses emaka ületoonusega.

Emaka ületoonust koos loote südame löögisageduse muutustega esines aeg-ajalt 25 mikrogrammi manustamisel iga 2 tunni järel ja sageli 50 mikrogrammi manustamisel iga 4 tunni järel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Puudub teave Angusta üleannustamise kohta.

Üleannustamise sümptomite korral (nt emaka hüperstimulatsioon, mis põhjustab pikaajalisi või liigseid kontraktsioone) tuleb Angusta manustamine lõpetada ja alustada ravi vastavalt kohalikele ravijuhenditele. Emaka hüperstimulatsiooni võimalikeks tagajärgedeks on loote südame löögisageduse häired ja asfüksia, mille korral tuleb kaaluda keiserlõike vajadust.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised günekoloogias kasutatavad ained, emaka lihastoonust tõstvad ained, prostaglandiinid, ATC-kood: G02AD06

#### Toimemehhanism

Misoprostool on sünteetiline loomulikult esineva oksütotsiini ühendi prostaglandiin E1 (PGE1) analoog. Prostaglandiinide E ja F mõjul tõuseb *in vitro* küülikute emakakaela fibroblastides kollageenaasi aktiivsus, mis põhjustab *in vivo* emakakaela küpsemise ning emaka kontraktsioone. Neid farmakodünaamilisi toimeid peetakse oluliseks Angusta kliinilise toime saavutamiseks.

PGE analoogidel on veel mitmeid toimeid, nt bronhide ja trahhealihaste lõdvestamine, limaerituse suurendamine ja happe ning pepsiooni sekretsiooni vähendamine maos, neerude verevarustuse suurendamine, tsirkuleeriva adenokortikotroopse hormooni ja prolaktiini kontsentratsioonide suurendamine. Neid farmakodünaamilisi toimeid ei peeta kliiniliselt oluliseks lühiajalise ravi korral.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### **Annustamisskeem 25 mikrogrammi iga 2 tunni järel**

Teave efektiivsusest ja ohutusest põhineb 4 kliinilise uuringu metaanalüüsil. Uuringute käigus manustati 637-le naisele suu kaudu 20...25 mikrogrammi misoprostooli iga 2 tunni järel.

Võrdlusravim	Uuringute arv	Suukaudne misoprostool annuses 20 või 25 mikrogrammi iga 2 tunni järel
Oksütotsiin	2	169 naist
Dinoproston <sup>1)</sup>	2 (üks topeltpäev)	468 naist (365 topeltpäev)

1) Dinoprostoni manustati vaginaalselt

Kolmes uuringus (596 naist) oli peamiseks uuringusse kaasamise kriteeriumiks ajaline rasedus. Ühes uuringus (41 naist) oli peamiseks uuringusse kaasamise kriteeriumiks ajaline rasedus ja sünnituseelne lootekoti rebend (*Prelabour Rupture of Membranes*, PROM). Järgnevalt on kirjeldatud topeltpäev, kesksel uuringut (Dodd, 2006).

Dodd 2006 oli randomiseeritud topeltpäev, topeltimitatsiooniga, aktiivse kontrolliga (vaginaalne dinoprostoni geel) uuring (N=365/376). Uuringus osalesid ajalise (> 36 nädalat + 6 päeva) peaseisus oleva ühe lootega komplikatsioonideta rasedusega naised, kelle emakakaela küpsus Bishop skoori järgi oli <7. Esmasteks tulemusnäitajateks olid 24 tunni jooksul mitte saavutatud vaginaalne sünnitus, emaka hüperstimulatsioon koos loote südame löögisageduse muutustega ja keiserlõige. 24 tunni jooksul mitte saavutatud vaginaalse sünnituse osas puudus statistiliselt oluline erinevus suukaudselt manustatud misoprostooli ja vaginaalselt manustatud dinoprostoni vahel (suukaudne misoprostool 168/365 (46,0%) vs. dinoproston 155/376 (41,2%); suhteline risk 1,12, 95% usaldusintervall 0,95 kuni 1,32; P = 0,134).

Suukaudse misoprostooli rühmas oli madalam risk (statistiliselt ebaoluline) emaka hüperstimulatsiooniks koos loote südame löögisageduse muutustega, keiserlõikeks ja madalaks Apgari hindeks. Misoprostooli saanud naistel esines statistiliselt madalam risk emaka hüperstimulatsiooniks

ilma muutusteta loote südame löögisageduses. Puudusid erinevused teistes tulemusnäitajates, nagu vastsündinu nabanööri pH ja verekaotus.

### **Annustamisskeem 50 mikrogrammi iga 4 tunni järel**

Teave efektiivsusest ja ohutusest põhineb 23 kliinilise uuringu metaanalüüsil. Uuringute käigus manustati 2515-le naisele suu kaudu 50 mikrogrammi misoproostooli iga 4 tunni järel.

<b>Võrdlusravim</b>	<b>Uuringute arv</b>	<b>Suukaudne misoproostool annuses 50 mikrogrammi iga 4 tunni järel</b>
Platseebo	3 (2 topeltpimedat)	247 naist (97 topeltpimedates uuringutes)
Oksütotsiin	2	91 naist
Dinoprostoone <sup>1)</sup>	3	155 naist
Vaginaalne misoproostool	10 (3 topeltpimedat)	867 naist (215 topeltpimedates uuringutes)
Teised võrdlusravimid <sup>2)</sup>	5 (1 topeltpime)	1155 naist (32 topeltpimedates uuringutes)

1) Dinoprostoone manustati vaginaalselt või emakakaelasiseselt

2) Tiitritud suukaudne misoproostool, misoproostooli kõrgem suukaudne annus, oksütotsiini ja PGE geeli kombinatsioon ning Foley kateeter

Peamine uuringusse kaasamise kriteerium kõigis kolmes platseebokontrolliga uuringus oli PROM. Ühes uuringus, milles võrreldi ravimit oksütotsiiniga, oli peamiseks kaasamise kriteeriumiks PROM (55 naist) ja teises uuringus oli peamiseks kaasamise kriteeriumiks ajaline rasedus (36 naist).

Kõik 3 uuringut, milles ravimit võrreldi dinoprostoonega (manustati vaginaalselt või emakakaelasiseselt), olid avatud uuringud. Ühes uuringus oli peamiseks kaasamise kriteeriumiks PROM (31 patsienti), samas kahes teises uuringus oli peamiseks kaasamise kriteeriumiks ajaline rasedus (124 naist).

Kolm uuringut, milles võrreldi vaginaalset misoproostooli, olid topeltpimedad uuringud (manustati 215-le naisele). Ühes topeltpimedas uuringus oli peamiseks kaasamise kriteeriumiks PROM (51 naist).

Kahes teises topeltpimedas uuringus oli peamiseks kaasamise kriteeriumiks ajaline rasedus (164 naist). Ülejäänud 7 uuringut olid avatud uuringud, milles peamiseks uuringusse kaasamise kriteeriumiks oli ajaline rasedus (652 naist).

Täiendavas 5 uuringus (1155 naist) võrreldi erinevaid võrdlusravimeid, nagu tiitritud misoproostool, misoproostool kõrges annuses, oksütotsiini ja PGE geeli kombinatsioon; ja Foley kateeter. Need uuringud olid vaid toetavad ohutusuurinud.

Järgnevalt on detailselt kirjeldatud topeltpimedaid keskseid uuringuid (Bennett 1998 ja Levy 2007).

*Bennett 1998* oli randomiseeritud topeltpime aktiivse kontrolliga (vaginaalne misoproostool) uuring (N=104/102), milles võrreldi 50 mikrogrammi misoproostooli suukaudset ja vaginaalset manustamist iga 4 tunni järel naistele, kellel oli lootekott terve. Uuringus eristati madala (<7) või kõrge (≥7) Bishop'i skooriga rasedaid. Esmane tulemusnäitaja oli aeg sünnituse esilekutsumisest kuni sünnituseni. Teised tulemusnäitajad olid emaka hüperaktiivsuse sagedus, mille tulemusena tekkisid loote südame löögisageduse häired, vastsündinute suremus (möödetuna nabanööri vere happe-aluse analüüsi ja sünni asfüksiati hindava ACOG-kriteeriumi alusel), keiserlõige, ema seedetrakti kõrvaltoimed ja patsiendi rahulolu.

Aeg sünnituse esilekutsumisest kuni sünnituseni oli statistiliselt olulisel määral lühem vaginaalse misoproostooli korral võrreldes suukaudse misoproostooliga (14,1 tundi vs. 17,9 tundi, p=0.004). Teiste tulemuste osas, nagu emaka hüperstimulatsiooni risk koos loote südame löögisageduse muutustega ja keiserlõige, esines oluliselt madalam risk (statistiliselt ebaoluline) suukaudse misoproostooli rühmas. Suukaudse misoproostooli rühmas esines statistiliselt oluliselt madalam risk emaka hüperstimulatsiooni tekkeks ilma muutusteta loote südame löögisageduses.

*Levy 2007* oli topeltpime uuring (N=64/66), mille käigus võrreldi 50 mikrogrammi iga 4 tunni järel raviskeemi platseeboga naistel, kellel oli sünnituse eelselt lootekott rebenenud (PROM). Esmaseks tulemusnäitajaks oli sünnitus 24 tunni jooksul alates PROM-st.

Aeg sünnituse esilekutsumisest kuni sünnituseni oli statistiliselt olulisel määral lühem suukaudse misoprostooli korral võrreldes platseeboga, sealjuures esines vaid vähene (statistiliselt ebaoluline) emaka hüperstimulatsiooni esinemissageduse tõus. Teised ohutuse tulemusnäitajad, nagu keiserlõike risk, esinesid vähem suukaudse misoprostooli rühmas (statistiliselt ebaoluline). Ühegi vastsündinu Apgari hinne ei olnud 5. minutil alla 7.

Kliiniline uuring (AZ-201) toetab Angusta ohutust ja efektiivsust sünnituse esilekutsumise näidustusel.

### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Angusta'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta sünnituse esilekutsumise näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Misoprostool, mis on ester, metaboliseerub kiiresti aktiivseks metaboliidiks misoprostoolhappeks. Plasmast on tuvastatav ainult misoprostoolhape. Hape metaboliseeritakse edasi enne uriiniga eritumist beeta-rasvhappe oksüdeerimisel inaktiivseteks diinor- ja tetranoorhappe metaboliitideks.

Pärast Angusta suukaudset manustamist imendub misoprostool kiiresti. Kusjuures aktiivse metaboliidi (misoprostoolhape) maksimaalne tase plasmas on tuvastatav juba ligikaudu 30 minuti pärast. Keskmine misoprostoolhappe eritumise poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 45 minutit.

AUC pärast 25 ja 50 mikrogrammi misoprostooli (Angusta) manustamist ei erinenud statistiliselt olulisel määral. Keskmine $\pm$ SD oli vastavalt 107,8 $\pm$ 53,16 ja 128,1 $\pm$ 45,60 h $\cdot$ pg/ml.

Misoprostoolhape seondub plasmavalkudega vähem kui 90% ulatuses ja terapeutiliste annuste manustamisel ei sõltu see ravimi plasmakontsentratsioonist.

Misoprostooli manustamine koos toiduga ei mõjuta misoprostoolhappe biosaadavust, kuid vähendab maksimaalset kontsentratsiooni plasmas aeglasema imendumismäära tõttu.

Uuringud näitavad, et neeru-või maksakahjustusega patsientidel esineb trend kõrgema  $C_{max}$ , AUC ja  $t_{1/2}$  esinemiseks. Vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Avaldatud kirjanduse andmetel ei ole misoprostooli farmakoloogilise ohutuse, ägeda ja korduvtoksilisuse, mutageensuse, kartsinogeensuse ning reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Misoprostooli manustamist inimraseduse varases staadiumis (ebaõnnestunud medikamentoosne raseduse katkestamine) on seostatud mitmete kaasasündinud väärarengute esinemisega. Kuna teratogeensuse uuringud ei kinnita misoprostooli otseseid teratogeenseid toimeid, arvatakse, et need väärarengud on seotud areneva embrüo vaskulaarsete kahjustuste ja verevarustuse häiretega, mis kaasnevad sekundaarselt raseduse medikamentoosseks katkestamiseks manustatud misoprostooli tõttu tekkinud emaka kontraktsioonidele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Hüpromelloos  
Mikrokristalliline tselluloos  
Maisitärklis  
Krospovidoon

Naatriumkroskarmelloos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Angusta on saadaval kahekihilises alumiiniumblistris, mis sisaldab 8 tabletti.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

958718

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.02.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2021