

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANGUSTA 25 microgrammes comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 25 microgrammes de misoprostol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs, non enrobés de forme ovale mesurant 7,5 x 4,5 mm avec une barre de cassure sur une face et lisse sur l'autre. La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Angusta est indiqué dans le déclenchement du travail.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma thérapeutique recommandé d'Angusta est de 25 microgrammes par voie orale toutes les deux heures ou de 50 microgrammes par voie orale toutes les quatre heures selon la pratique de l'hôpital. La dose maximale est de 200 microgrammes pendant une durée de 24 heures.

Il peut y avoir un effet synergique/additif du misoprostol et de l'ocytocine. Les concentrations plasmatiques de l'acide misoprostolique sont négligeables après 5 demi-vies (3,75 heures), voir rubrique 5.2. Il est recommandé d'attendre 4 heures après la dernière dose d'Angusta avant d'administrer l'ocytocine (voir rubriques 4.3, 4.4, et 4.5).

En raison du manque de données cliniques, l'utilisation d'Angusta est recommandée à partir de la 37^e semaine de grossesse lorsque le col est défavorable (score de Bishop <7).

Populations particulières

Une dose plus faible et/ou un allongement des intervalles d'administration doivent être envisagés chez les femmes enceintes présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Angusta chez les femmes enceintes âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies lors d'essais cliniques. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

- Angusta doit être uniquement administré par du personnel en obstétrique qualifié au sein d'un établissement hospitalier disposant des équipements pour la surveillance continue fœtale et utérine.
- Le col de l'utérus doit être soigneusement évalué avant l'administration d'Angusta.
- Angusta doit être pris par voie orale avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

Angusta est contre-indiqué :

- En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Lorsque le travail a démarré.
- En cas de souffrance fœtale suspectée ou confirmée avant le déclenchement (par exemple, anomalies de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) avec ou sans stimulation, liquide amniotique teinté de méconium, diagnostic ou antécédents d'un état fœtal inquiétant).
- Lorsque des ocytociques et/ou d'autres médicaments inducteurs du travail sont en cours d'administration (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.2).
- En cas d'utérus cicatriciel suspecté ou confirmé résultant d'une précédente chirurgie de l'utérus ou du col de l'utérus, par exemple, accouchement par césarienne.
- En cas de malformation de l'utérus (par exemple, utérus bicorne) empêchant un accouchement par voie basse.
- Dans les situations de placenta praevia ou de saignement vaginal inexpliqué après 24 semaines de grossesse.
- En cas d'anomalie de présentation du fœtus, contre-indiquant un accouchement par voie basse.
- Chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale ($\text{DFG} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Angusta doit être uniquement administré par du personnel en obstétrique qualifié au sein d'un établissement hospitalier disposant des équipements pour la surveillance continue fœtale et utérine, et le col de l'utérus doit être soigneusement évalué avant l'utilisation du médicament.

Angusta peut être à l'origine d'une stimulation utérine excessive.

En cas de contractions utérines prolongées ou excessives, ou s'il existe un risque clinique pour la mère ou le bébé, ne pas administrer de comprimés supplémentaires d'Angusta. Si les contractions utérines excessives se poursuivent, un traitement selon les recommandations locales doit être instauré.

Chez les femmes atteintes de prééclampsie, une souffrance fœtale suspectée ou confirmée doit être exclue (voir rubrique 4.3). Les données cliniques sur le misoprostol sont limitées voire inexistantes chez les femmes enceintes présentant une prééclampsie sévère avec anémie hémolytique, un taux élevé d'enzymes hépatiques, une faible numération plaquettaire (HELLP syndrome) ou toute autre atteinte des organes cibles ou du système nerveux central autre qu'une céphalée modérée.

Une chorioamnionite peut nécessiter un accouchement rapide. Les décisions concernant une antibiothérapie, le déclenchement du travail ou une césarienne seront prises selon le jugement du médecin.

Les données cliniques sur le misoprostol chez les femmes présentant une rupture des membranes depuis plus de 48 heures avant l'administration du misoprostol sont limitées voire inexistantes.

Il peut y avoir un effet synergique/additif du misoprostol et de l'ocytocine. L'administration concomitante d'ocytocine est contre-indiquée. Voir rubrique 4.3. Angusta est éliminé au bout de 4 heures. Voir rubrique 5.2. Il est recommandé d'attendre 4 heures après la dernière dose d'Angusta avant d'administrer l'ocytocine (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Les données cliniques sur le misoprostol dans les cas de grossesses multiples sont limitées voire inexistantes. Les données cliniques sur le misoprostol dans les cas de grande multiparité sont limitées voire inexistantes.

Les données cliniques sur le misoprostol avant 37 semaines de gestation sont limitées voire inexistantes (voir rubrique 4.6).

Angusta ne doit être utilisé que lorsque le déclenchement du travail est cliniquement indiqué.

Les données cliniques sur le misoprostol chez les femmes enceintes présentant un score de Bishop (mBS) > 6 sont limitées voire inexistantes.

Un risque accru de coagulation intravasculaire disséminée post-partum a été décrit chez des patientes dont le travail avait été déclenché par une méthode physiologique ou pharmacologique.

Une dose plus faible et/ou un allongement des intervalles d'administration doivent être envisagés chez les femmes enceintes présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

Ce médicament contient 0,874 mg de sodium par comprimé c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Angusta.

L'utilisation concomitante d'ocytociques ou d'autres médicaments inducteurs du travail est contre-indiquée en raison de l'augmentation possible des effets utérotoniques (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Angusta a été étudié chez les femmes enceintes de 37 semaines ou plus.

Angusta ne doit être utilisé avant 37 semaines de gestation que si cela est médicalement indiqué (voir rubrique 4.4).

Angusta est utilisé pour le déclenchement du travail à une faible dose de misoprostol pendant une courte période à la toute fin de la grossesse. Lorsqu'il est utilisé à ce moment de la grossesse, il n'y a aucun risque de malformations fœtales. Angusta ne doit pas être utilisé à un autre moment de la grossesse : un risque de malformations fœtales multiplié par trois (incluant le syndrome de Moebius, la maladie des brides amniotiques et des anomalies du système nerveux central) a été rapporté lors de grossesses exposées au misoprostol au cours du premier trimestre.

Allaitement

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la quantité d'acide misoprostolique retrouvé dans le colostrum ou le lait maternel après l'utilisation d'Angusta.

Le misoprostol a été détecté dans le lait maternel après administration orale de misoprostol sous forme de comprimés.

Les études pharmacocinétiques révèlent que le misoprostol par voie orale (à des doses de 600 µg et 200 µg) est excrété dans le lait maternel avec des taux de principe actif qui augmentent et qui baissent très rapidement. La concentration maximale d'acide misoprostolique dans le lait maternel recueilli a été atteinte dans l'heure qui a suivi l'administration et était de 7,6 pg/ml (% CV 37 %) et de 20,9 pg/ml (% CV 62 %) après administration unique de respectivement 200 et 600 microgrammes de misoprostol. Après 5 demi-vies (3,75 heures), les taux d'acide misoprostolique dans le plasma maternel sont négligeables, et des concentrations encore plus faibles sont retrouvées dans le lait maternel. L'allaitement peut démarrer 4 heures après la prise de la dernière dose d'Angusta.

Fertilité

Les études de fertilité et de développement embryonnaire menées chez le rat ont mis en évidence que le misoprostol pouvait avoir un impact sur l'implantation et la résorption. Cependant, cet effet n'est pas considéré pertinent dans l'indication thérapeutique d'Angusta en fin de grossesse.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés au cours de 41 études dans lesquelles 3 152 femmes au total ont été exposées au misoprostol par voie orale à des doses de 20-25 µg toutes les 2 heures ou 50 µg toutes les 4 heures. En outre, les événements indésirables rapportés dans un programme d'usage compassionnel, où environ 29 000 femmes ont été exposées à Angusta pour déclencher le travail sont également mentionnés.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ¹⁾
Affections du système nerveux				Vertiges Convulsion néonatale*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Asphyxie néonatale* Cyanose néonatale*
Affections gastro-intestinales	<i>Avec 50 µg, toutes les 4 heures : Nausées²⁾ Vomissements³⁾</i>	Diarrhées <i>Avec 25 µg, toutes les 2 heures : Nausées²⁾ Vomissements³⁾</i>		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Éruption prurigineuse
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Présence de méconium dans le liquide amniotique <i>Avec 25 µg, toutes les 2 heures : Hémorragie post-partum⁵⁾</i>	Hyperstimulation utérine ⁴⁾ <i>Avec 50 µg, toutes les 4 heures : Hémorragie post-partum⁵⁾</i>		Acidose fœtale* Détachement prématuré du placenta Rupture utérine
Troubles généraux et anomalies du site d'administration		Frissons Fièvre		
Investigations		<i>Avec 50 µg, toutes les 4 heures : Score d'Apgar faible*⁶⁾ Rythme cardiaque fœtal anormal*⁷⁾</i>	<i>Avec 25 µg, toutes les 2 heures : Score d'Apgar faible*⁶⁾ Rythme cardiaque fœtal anormal*⁷⁾</i>	

* Effets indésirables néonataux

- 1) Effets indésirables rapportés dans le programme d'usage compassionnel incluant des naissances dans des hôpitaux au Danemark, en Norvège et en Finlande, où environ 29 000 femmes ont été exposées à Angusta pour déclencher le travail.
- 2) Les nausées étaient fréquentes avec 25 µg toutes les 2 heures et très fréquentes avec 50 µg toutes les 4 heures.
- 3) Les vomissements étaient fréquents avec 25 µg toutes les 2 heures et très fréquents avec 50 µg toutes les 4 heures.
- 4) Une hyperstimulation utérine a été rapportée aussi bien avec ou sans variations du rythme cardiaque fœtal.
- 5) L'hémorragie post-partum était très fréquente avec 25 µg toutes les 2 heures et fréquente avec 50 µg toutes les 4 heures.
- 6) Un score d'Apgar faible était peu fréquent avec 25 µg toutes les 2 heures et fréquent avec 50 µg toutes les 4 heures.
- 7) Un rythme cardiaque fœtal anormal a été rapporté en lien avec une hyperstimulation utérine. L'hyperstimulation utérine avec variations du rythme cardiaque fœtal était peu fréquente avec 25 µg toutes les 2 heures et fréquente avec 50 µg toutes les 4 heures.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de données disponibles sur le surdosage d'Angusta.

En cas de symptômes de surdosage (par ex. stimulation utérine excessive provoquant des contractions prolongées ou excessives), la prise d'Angusta doit être interrompue et un traitement selon les recommandations locales doit être instauré. Les conséquences possibles d'une hyperstimulation utérine comprennent des troubles de la fréquence cardiaque fœtale et une asphyxie, auquel cas une césarienne doit être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments gynécologiques, ocytociques, prostaglandines, code ATC : G02AD06.

Mécanisme d'action

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1 (PGE1), un composé ocytotique présent naturellement. Il a été montré que les prostaglandines des classes F et E augmentent *in vitro* l'activité collagénase des fibroblastes du col de l'utérus de lapin, et provoquent *in vivo* la maturation

cervicale et la contraction utérine. Ces effets pharmacodynamiques sont considérés comme étant le principal mécanisme d'action responsable de l'effet clinique d'Angusta.

Les analogues des PGE sont également responsables de nombreux autres effets, par exemple, la relaxation des muscles bronchiques et trachéaux, l'augmentation de la sécrétion de mucus et la diminution de la sécrétion d'acide et de pepsine dans l'estomac, l'augmentation du débit sanguin rénal, l'augmentation des taux circulants de l'hormone adrénocorticotrope et de la prolactine. Ces effets pharmacodynamiques ne sont pas considérés comme ayant une importance clinique lors d'un traitement de courte durée.

Efficacité et sécurité clinique

Posologie de 25 µg toutes les 2 heures

Les données d'efficacité et de sécurité sont basées sur les méta-analyses de 4 études cliniques au cours desquelles 637 femmes ont été exposées au misoprostol par voie orale à la dose de 20-25 µg toutes les 2 heures.

Comparateur	Nombre d'études	Exposition au misoprostol par voie orale 20 ou 25 µg toutes les 2 heures
Ocytocine	2	169 femmes
Dinoprostone ¹⁾	2 (une en double aveugle)	468 femmes (365 dans une étude en double aveugle)

¹⁾ Dinoprostone administrée par voie vaginale

Dans trois des essais (596 femmes), le critère principal d'inclusion était la grossesse menée à terme. Dans un essai (41 femmes), le critère principal d'inclusion était la grossesse menée à terme et la rupture prématurée des membranes (RPM). L'essai en double aveugle, Dodd 2006, est considéré comme pivot et est décrit en détail dans le paragraphe suivant.

Dodd 2006 était une étude randomisée en double aveugle, double placebo, contrôlée par traitement actif (gel vaginal de dinoprostone) (N=365/376). Étaient éligibles les femmes dont la grossesse était à terme (> 36 semaines + 6 jours) et monofœtale en présentation céphalique non compliquée et ayant un score de Bishop < 7. Les critères de jugement principaux étaient un accouchement par voie basse non obtenu dans les 24 heures, une hyperstimulation utérine avec variation du rythme cardiaque fœtal (RCF) et des césariennes.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le misoprostol par voie orale et la dinoprostone par voie vaginale en ce qui concerne l'accouchement par voie basse non obtenu dans les 24 heures (misoprostol par voie orale 168/365 (46,0 %) versus dinoprostone 155/376 (41,2 %) ; risque relatif : 1,12, intervalle de confiance à 95 % : 0,95 à 1,32 ; p = 0,134).

Une réduction du risque (non statistiquement significative) a été observée dans le groupe misoprostol par voie orale pour l'hyperstimulation utérine avec variations du rythme cardiaque fœtal, la césarienne et le score d'Apgar faible. Une réduction du risque statistiquement significative de l'hyperstimulation utérine sans variation du rythme cardiaque fœtal a été observée chez les femmes traitées par misoprostol par voie orale. Aucune différence dans les critères de jugement secondaires tels que le pH du sang du cordon ombilical et la perte de sang n'a été observée.

Posologie 50 µg toutes les 4 heures

Les données d'efficacité et de sécurité sont basées sur les méta-analyses de 23 essais cliniques au cours desquels 2 515 femmes ont été exposées au misoprostol par voie orale à la dose de 50 µg toutes les 4 heures.

Comparateur	Nombre d'études	Exposition au misoprostol par voie orale 50 µg toutes les 4 heures
Placebo	3 (deux en double aveugle)	247 femmes (97 dans des études en double aveugle)
Ocytocine	2	91 femmes
Dinoprostone ¹⁾	3	155 femmes
Misoprostol par voie	10 (trois en double	867 femmes (215 dans des études en double

vaginale	aveugle)	aveugle)
Autres comparateurs ²⁾	5 (une en double aveugle)	1 155 femmes (32 dans une étude en double aveugle)

¹⁾ Dinoprostone administrée par voie vaginale ou intracervicale

²⁾ Ajustement posologique du misoprostol par voie orale, dose plus élevée de misoprostol par voie orale, associations de l'ocytocine et du gel de PGE et du cathéter de Foley

Dans les trois études contrôlées par placebo, le critère principal d'inclusion était la Rupture Prématuration des Membranes (RPM).

Dans une étude de comparaison avec l'ocytocine, le critère principal d'inclusion était la RPM (55 femmes) et dans l'autre étude le critère principal d'inclusion était la grossesse menée à terme (36 femmes).

Les trois études avec la dinoprostone comme comparateur (administrée par voie vaginale ou intracervicale) étaient des études en ouvert. Dans une étude, le critère principal d'inclusion était la RPM (31 patientes) tandis que pour les deux autres études, le critère principal d'inclusion était la grossesse menée à terme (124 femmes).

Trois des études avec le misoprostol par voie vaginale comme comparateur étaient en double aveugle (215 femmes ont été exposées). Dans une étude en double aveugle, le critère principal d'inclusion était la RPM (51 femmes). Dans les deux autres études en double aveugle, le critère principal d'inclusion était la grossesse menée à terme (164 femmes). Les sept études restantes étaient en ouvert et le critère principal d'inclusion était la grossesse menée à terme (652 femmes).

5 études supplémentaires (1 155 femmes) avaient différents comparateurs tels que des administrations ajustées de misoprostol, du misoprostol à dose élevée, des associations de l'ocytocine et du gel de PGE ; et du cathéter de Foley. Ces études soutiennent uniquement la sécurité du misoprostol.

Les essais en double aveugle Bennett 1998 et Levy 2007 sont considérés comme pivots et sont décrits en détail dans le paragraphe suivant.

Bennett 1998 était une étude randomisée en double aveugle contrôlée par traitement actif (misoprostol par voie vaginale) (N = 104/102) comparant les utilisations orale et vaginale de 50 µg de misoprostol administrés toutes les 4 heures chez des femmes à terme ayant des membranes intactes. L'étude était stratifiée pour le score de Bishop faible (< 7) ou élevé (≥ 7). Le critère principal d'évaluation était le délai entre le déclenchement et la naissance par voie basse.

Les autres critères d'évaluation étaient la fréquence de l'activité utérine excessive se traduisant par un rythme cardiaque fœtal (RCF) anormal, la morbidité néonatale (telle que mesurée par l'analyse de l'équilibre acido-basique dans le sang du cordon et le critère de l'ACOG pour l'asphyxie à la naissance), la naissance par césarienne, les effets indésirables gastro-intestinaux maternels et la satisfaction de la patiente.

Le délai entre le déclenchement et l'accouchement était statistiquement et significativement plus court avec le misoprostol par voie vaginale que par voie orale (14,1 heures versus 17,9 heures, p = 0,004).

Pour les autres résultats, comme le risque d'hyperstimulation utérine avec variations du rythme cardiaque fœtal et césarienne, une réduction du risque (non statistiquement significative) a été observée dans le groupe misoprostol par voie orale. Une réduction statistiquement significative du risque d'hyperstimulation utérine sans variations du rythme cardiaque fœtal a été observée dans le groupe misoprostol par voie orale.

Levy 2007 était une étude en double aveugle (N=64/66) évaluant la posologie de 50 µg toutes les 4 heures par rapport à un placebo chez des femmes ayant subi une rupture prématurée des membranes (RPM). Le critère d'évaluation principal était l'accouchement dans les 24 heures après la RPM.

Le délai jusqu'à l'accouchement était diminué de façon statistiquement significative avec le misoprostol par voie orale comparativement au placebo avec juste une légère augmentation (non statistiquement significative) de la fréquence de l'hyperstimulation utérine. Pour les autres résultats de sécurité, comme le risque de césarienne, il semblait y avoir un risque plus faible dans le groupe misoprostol par voie orale (non statistiquement significatif). Aucun nouveau-né n'avait un Score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes.

L'étude clinique (AZ-201) soutient la sécurité et l'efficacité d'Angusta pour le déclenchement du travail.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Angusta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication autorisée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le misoprostol, un ester, est rapidement métabolisé en son métabolite actif, l'acide misoprostolique. Seul l'acide misoprostolique est détectable dans le plasma. L'acide est ensuite métabolisé par bêta-oxydation d'acide gras en métabolites inactifs, acides dinor et tétranor, avant élimination par voie urinaire.

Après administration orale d'Angusta, le misoprostol est rapidement absorbé, les concentrations plasmatiques maximales du métabolite actif (acide misoprostolique) étant atteintes après 30 minutes environ. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'acide misoprostolique est d'environ 45 minutes.

L'aire sous la courbe (ASC) normalisée en fonction de la dose après 25 et 50 µg de misoprostol (Angusta) n'était pas statistiquement différente de façon significative. Les moyennes ± ET étaient de $107,8 \pm 53,16$ et $128,1 \pm 45,60$ h pg/ml, respectivement.

La liaison de l'acide misoprostolique aux protéines sériques est inférieure à 90 % et indépendante de la concentration aux doses thérapeutiques.

L'administration du misoprostol avec de la nourriture ne modifie pas la biodisponibilité de l'acide misoprostolique, mais réduit la concentration plasmatique maximale en raison d'un ralentissement de la vitesse d'absorption.

Il existe des études montrant une tendance à l'élévation de la C_{max}, de l'ASC et de la demi-vie (t_{1/2}) chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale et hépatique. Voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données publiées sur le misoprostol concernant les études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration aiguë et répétée, mutagénicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez l'être humain, l'exposition au misoprostol en début de grossesse (échec d'une interruption médicamenteuse précoce de grossesse) a été associée à plusieurs anomalies congénitales. Étant donné que les études de tératogénicité ne confirment pas les effets tératogènes directs du misoprostol, il est envisagé que ces malformations sont dues aux perturbations vasculaires et à l'altération de l'irrigation sanguine de l'embryon en développement secondaires aux contractions utérines provoquées par l'administration de misoprostol dans le but d'interrompre médicalement une grossesse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Crospovidone
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Angusta se présente dans une boîte contenant une plaquette avec double feuille d'aluminium contenant 8 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083HP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE: BE573342
LU: 2020120332
• 0901881: 8 comprimés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 30/10/2020
Date de dernier renouvellement: 31/08/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 09/2025