

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 breukstreep aan de ene kant en glad aan de andere kant. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Angusta is geïndiceerd voor het inleiden van de arbeid.

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 te wachten na de laatste dosis Angusta 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 een verminderde nier- of leverfunctie (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- en baarmoedercontrole beschikbaar zijn.

- De baarmoederhals moet zorgvuldig worden beoordeeld voordat Angusta 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 arbeid 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 arbeid-opwekkende middelen worden gegeven (zie rubriek 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 ligging is die een contra-indicatie vormt voor een 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 en 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 andere centraal nerveuze verschijnselen dan milde hoofdpijn.

Chorioamnionitis kan een snelle bevalling vereisen. Beslissingen over antibioticabehandeling, geïnduceerde arbeid 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 4 uur te wachten na de laatste dosis Angusta voordat u oxytocine toedient (zie rubriek 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 bij 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 arbeid 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 arbeid is geïnduceerd door een fysiologische of farmacologische methode.

Een lagere dosis en/of verlengde doseringsintervallen zou overwogen moeten worden bij zwangere vrouwen met een verminderde nier- of leverfunctie (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 is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Angusta.

Gelijktijdig gebruik van oxytocica of andere arbeid-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 de inductie van de arbeid, aan een lage dosis misoprostol en voor een korte periode aan het einde van de zwangerschap. Bij gebruik 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 drievoudig verhoogd risico op foetale misvormingen (waaronder het Moebius-syndroom, het amnionstreng-syndroom en afwijkingen van het centrale zenuwstelsel) is gemeld bij zwangerschappen die in het eerste trimester werden blootgesteld aan misoprostol.

Borstvoeding

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

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 afgekolfde moedermelk werd binnen 1 uur na toediening bereikt en was 7,6 pg/ml (% cv 37%) en 20,9 pg/ml (% cv 62%) na enkelvoudige toediening van 200 mcg en 600 mcg misoprostol, respectievelijk. 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 Angusta 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 oraal 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 compassionate use, waarbij ongeveer 29.000 vrouwen zijn blootgesteld aan Augusta voor inductie van de arbeid.

Orgaansysteem-klasse	Zeër vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1,000 tot < 1/100)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) ¹⁾
Zenuwstelsel-aandoeningen				Duizeligheid Neonatale convulsie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Neonatale asfyxie* Neonatale cyanose*
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 onderhuidaandoeningen				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> Lage Apgar score* ⁶⁾ Abnormale foetale hartfrequentie* ⁷⁾	<i>Met 25 µg elke 2 uur:</i> Lage Apgar score* ⁶⁾ Abnormale foetale hartfrequentie* ⁷⁾	

* Neonatale bijwerking

¹⁾ Bijwerkingen die zijn gemeld in het programma voor compassionate use, inclusief geboorten in ziekenhuizen in Denemarken, Noorwegen en Finland, waar ongeveer 29.000 vrouwen zijn blootgesteld aan Augusta voor inductie van de arbeid.

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) Lage Apgar score kwam soms voor bij 25 µg elke 2 uur en vaak bij 50 µg elke 4 uur.
 - 7) Abnormale foetale hartfrequentie 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over 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 - prostaglandines,
ATC-code: G02AD06

Werkingsmechanisme

Misoprostol is een synthetisch analoog van Prostaglandine E1 (PGE1), een natuurlijk voorkomende oxytocische verbinding. Prostaglandines 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, oraal misoprostol 20-25 µg elke 2 uur.

Comparator	Aantal studies	Blootstelling aan oraal 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 voortijdig breken van de vliezen (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 hoofdligging 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 oraal misoprostol en vaginaal dinoproston met betrekking tot vaginale bevalling die niet binnen 24 uur werd bereikt (oraal misoprostol 168/365 (46,0%) versus 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 oraal 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 oraal misoprostol werden behandeld. Er was geen verschil in de secundaire uitkomsten zoals neonatale navelstrengbloed-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, oraal misoprostol 50 µg elke 4 uur.

Comparator	Aantal studies	Blootstelling aan oraal 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⁾ Getitreerd oraal misoprostol, hogere dosis oraal misoprostol, combinaties van oxytocine en PGE-gel en Foley-katheter

Het belangrijkste inclusiecriteria in alle drie placebogecontroleerde studies was voortijdig breken van de vliezen (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 inclusie criterium voldragen zwangerschap (124 vrouwen) was voor de andere twee studies.

Drie van de studies waarin vergeleken werd met vaginaal misoprostol waren dubbelblinde studies (215 vrouwen werden blootgesteld). In één dubbelblind onderzoek was het belangrijkste inclusie criterium PROM (51 vrouwen). In de twee andere dubbelblinde onderzoeken was het belangrijkste inclusie criterium voldragen zwangerschap (164 vrouwen). De overige zeven onderzoeken waren open-labelonderzoeken met als belangrijkste inclusie criterium voldragen zwangerschap (652 vrouwen).

Nog eens 5 onderzoeken (1155 vrouwen) vergeleken met verschillende comparatoren zoals getitreerd misoprostol, hogere dosis misoprostol, combinaties van oxytocine en PGE-gel; en Foley-katheter. 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 met intacte vliezen werd toegediend. 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 navelstrengbloedzuur-baseanalyse en ACOG-criteria voor verstikking bij geboorte), keizersnede, maternale gastro-intestinale bijwerkingen en patiënttevredenheid.

De tijd van inductie tot bevalling was statistisch significant korter bij vaginaal misoprostol dan bij oraal 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 oraal misoprostolgroep. Er was een statistisch significant lager risico op overstimulatie van de baarmoeder zonder veranderingen van de foetale hartfrequentie in de oraal misoprostolgroep.

Levy 2007 was een dubbelblind onderzoek (N = 64/66) dat de 50 µg elke 4 uur-dosering tegen placebo onderzocht bij vrouwen met voortijdig gebroken vliezen (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 significante) 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 oraal 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 Angusta voor inductie van de arbeid.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Angusta in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de goedgekeurde indicatie (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 Angusta wordt misoprostol snel geabsorbeerd en de piekplasmaspiegels 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 (Angusta) was niet statistisch significant verschillend. De gemiddelde ± SD was respectievelijk $107,8 \pm 53,16$ en $128,1 \pm 45,60$ 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 medicamenteuze zwangerschapsafbreking) in verband gebracht met meerdere aangeboren afwijkingen. Aangezien teratogeniciteitsonderzoeken 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 medicamenteuze zwangerschapsafbreking.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Microkristallijn cellulose
Maïszetmeel
Crospovidon
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal watervrij silica

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
Nederland

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

BE573342

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30/10/2020
Datum van laatste verlenging: 31/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 09/2025