

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ANGUSTA 25 microgramos comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 microgramos de misoprostol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, ovalados, no recubiertos, de 7,5 x 4,5 mm, ranurados por una cara y lisos por la otra cara. La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Angusta está indicado para la inducción del parto.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El régimen posológico recomendado de Angusta es 25 microgramos por vía oral cada dos horas o 50 microgramos por vía oral cada cuatro horas, de acuerdo a la práctica del hospital. La dosis máxima es de 200 microgramos en un periodo de 24 horas.

Puede existir un efecto sinérgico/aditivo entre misoprostol y oxitocina. Las concentraciones plasmáticas del ácido de misoprostol son insignificantes tras 5 vidas medias (3,75 horas), ver sección 5.2. Se recomienda esperar 4 horas después de la última dosis de Angusta antes de la administración de oxitocina (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

Debido a la falta de datos clínicos, el uso de Angusta está recomendado a partir de la semana 37 de embarazo cuando el cervix es desfavorable (puntuación de Bishop <7).

Poblaciones especiales

Deberá considerarse una dosis inferior y/o una prolongación del intervalo de dosificación en mujeres embarazadas con alteraciones de la función renal o hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Angusta en mujeres embarazadas menores de 18 años en ensayos clínicos. No se dispone de datos.

Forma de administración

- Angusta debe ser administrado únicamente por personal obstétrico capacitado en un entorno hospitalario donde haya instalaciones para realizar una monitorización fetal y uterina continua.
- El cérvix debe ser evaluado cuidadosamente antes de administrar Angusta.

Angusta debe ser administrado por vía oral con un vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

Angusta está contraindicado:

- Cuando hay hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Cuando se ha iniciado el parto
- Cuando existe sospecha o evidencia de sufrimiento fetal antes de la inducción (p. ej. prueba sin estrés o con estrés fallida, tinción de líquido amniótico con meconio o diagnóstico o historia del estado fetal no tranquilizador)
- Cuando se están administrando fármacos oxitócicos y/u otros fármacos que induzcan el parto (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.2).
- Cuando exista sospecha o evidencia de lesión uterina, resultado de una cirugía uterina o cervical previa, p. ej. parto por cesárea
- Cuando existen anomalías uterinas (p.ej. útero bicorne) que eviten el parto por vía vaginal
- Cuando existe placenta previa o sangrado vaginal inexplicable transcurridas 24 semanas de gestación del presente embarazo
- Cuando existe mala posición fetal, que contraindique el parto por vía vaginal
- En pacientes con insuficiencia renal (RFG <15 ml/min/1,73 m²).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Angusta debe ser únicamente administrado por personal obstétrico capacitado en un entorno hospitalario donde haya instalaciones para de realizar una monitorización fetal y uterina continua, asimismo el cérvix debe ser evaluado cuidadosamente antes de utilizar el producto.

Angusta puede producir una estimulación excesiva del útero.

Si se producen contracciones uterinas excesivas o prolongadas, o si hay preocupación clínica por la madre o el bebé, no se deberán administrar comprimidos adicionales de Angusta. Si las contracciones excesivas uterinas continúan, deberá iniciarse tratamiento de acuerdo a las directrices locales.

En mujeres con preeclampsia, deberá descartarse la evidencia o sospecha de sufrimiento fetal (ver sección 4.3). No existen datos clínicos o son muy limitados sobre el uso de misoprostol en mujeres embarazadas con preeclampsia grave caracterizada por anemia hemolítica; aumento de enzimas hepáticas; recuento plaquetario bajo (Síndrome de HELLP), otras afecciones de los órganos diana u otros hallazgos del sistema nervioso central (SNC) diferentes a la cefalea moderada.

La corioamnionitis puede requerir un parto rápido. La decisión con respecto al tratamiento antibiótico, inducción del parto o cesárea deberán realizarse a criterio del médico.

No existen datos clínicos o son muy limitados en mujeres con rotura de membranas durante más de 48 horas previas a la administración de misoprostol.

Puede existir un efecto sinérgico/aditivo entre misoprostol y oxitocina. La administración concomitante de oxitocina está contraindicada. Ver sección 4.3. Angusta se elimina transcurridas 4 horas. Ver sección 5.2. Se recomienda esperar 4 horas entre la última dosis de Angusta antes de la administración de oxitocina (ver secciones 4.2 y 4.5).

No existen datos clínicos o son muy limitados acerca del uso de misoprostol en embarazos múltiples.

No existen datos clínicos o son muy limitados acerca del uso de misoprostol en multíparas.

No existen datos clínicos o son muy limitados acerca del uso de misoprostol antes de la semana 37 de gestación (ver sección 4.6).

Angusta solo debe utilizarse cuando la inducción del parto está indicada clínicamente.

No existen datos clínicos o son muy limitados acerca del uso de misoprostol en mujeres embarazadas con puntuación de Bishop (mBS) > 6.

Se ha descrito un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada posparto en las pacientes en las que se les ha inducido el parto mediante un método fisiológico o farmacológico.

En mujeres embarazadas con insuficiencia renal o hepática deberá considerarse una reducción de la dosis y/o una prolongación de los intervalos de dosificación (ver sección 5.2).

Este medicamento contiene 0,874 mg de sodio por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Angusta.

El uso concomitante de otros medicamentos oxitócicos u otros medicamentos inductores del parto está contraindicado debido al potencial incremento de efectos uterotónicos (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Angusta se ha estudiado en mujeres embarazadas de 37 semanas o más de gestación.

Angusta únicamente deberá utilizarse antes de la semana 37 de gestación si está médicamente indicado (ver sección 4.4).

Angusta se utiliza para la inducción del parto, a dosis bajas de misoprostol durante un periodo corto de tiempo al final del embarazo. Cuando se utiliza en ese momento del embarazo, no existe riesgo de malformaciones fetales. Angusta no debe utilizarse durante ningún otro momento del embarazo: se ha notificado un riesgo tres veces mayor de malformaciones fetales (incluyendo síndrome de Moebius, síndrome de bandas amnióticas y anomalías del sistema nervioso central) en embarazos expuestos a misoprostol durante el primer trimestre.

Lactancia

No se han realizado estudios para investigar la cantidad de ácido de misoprostol en el calostro o en la leche materna tras el uso de Angusta.

Misoprostol se ha detectado en la leche materna tras administración oral de misoprostol en forma de comprimidos.

Los estudios farmacocinéticos revelan que el misoprostol por vía oral (a niveles de 600 microgramos y 200 microgramos) se excreta en la leche materna a niveles de fármaco que incrementan y descienden muy rápidamente. La concentración máxima de ácido de misoprostol en leche materna se alcanzó en 1 hora tras la administración y fue de 7,6 pg/ml (% CV 37%) y 20,9 pg/ml (% CV 62%) tras administración única de 200 microgramos y 600 microgramos de misoprostol, respectivamente. Cantidades insignificantes de ácido de misoprostol permanecen en el plasma materno transcurridas 5 vidas medias (3,75 horas), e incluso

concentraciones más bajas permanecerán en la leche materna. La lactancia puede iniciarse transcurridas 4 horas después de la administración de la última dosis de Angusta.

Fertilidad

Los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario en ratas han demostrado que misoprostol puede tener impacto en la implantación y resorción. Sin embargo, este hecho no se considera relevante para el uso indicado de Angusta al final del embarazo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos listados a continuación se han notificado en 41 ensayos clínicos donde se administró misoprostol oral a dosis de 20-25 microgramos cada 2 horas o 50 microgramos cada 4 horas a un total de 3.152 mujeres. Además, también se listan los efectos adversos notificados en un programa de uso compasivo, donde se administró Angusta a 29.000 mujeres para la inducción del parto.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (de ≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (de ≥ 1/1.000 a < 1/100)	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) ¹⁾
Trastornos del sistema nervioso				Mareo Convulsión neonatal*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Asfixia neonatal * Cianosis neonatal*
Trastornos gastrointestinales	<i>Con 50 µg, cada 4 horas:</i> Náuseas ²⁾ Vómitos ³⁾	Diarrea <i>Con 25 µg, cada 2 horas:</i> Náuseas ²⁾ Vómitos ³⁾		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Erupción prurítica
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Tinción por meconio del líquido amniótico <i>Con 25 µg, cada 2 horas:</i> Hemorragia posparto ⁵⁾	Hiperestimulación uterina ⁴⁾ <i>Con 50 µg, cada 4 horas:</i> Hemorragia posparto ⁵⁾		Acidosis fetal * Separación prematura de placenta Rotura uterina

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (de ≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (de ≥ 1/1.000 a < 1/100)	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) ¹⁾
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Escalofríos Pirexia		
Investigaciones		<i>Con 50 µg, cada 4 horas:</i> Puntuación de Apgar baja* ⁶⁾ Ritmo cardíaco fetal anormal* ⁷⁾	<i>Con 25 µg, cada 2 horas:</i> Puntuación de Apgar baja * ⁶⁾ Ritmo cardíaco fetal anormal* ⁷⁾	

*Efecto adverso neonatal.

1) Efectos adversos que fueron notificados en el programa de uso compasivo, incluyendo partos en hospitales de Dinamarca, Noruega y Finlandia, donde aproximadamente 29.000 mujeres fueron expuestas a Angusta para la inducción del parto.

2) Las náuseas fueron frecuentes con 25 microgramos cada 2 horas y muy frecuentes con 50 microgramos cada 4 horas.

3) Los vómitos fueron frecuentes con 25 microgramos cada 2 horas y muy frecuentes con 50 microgramos cada 4 horas.

4) La hiperestimulación uterina fue notificada con y sin cambios de la frecuencia cardíaca fetal.

5) La hemorragia posparto fue muy frecuente con 25 microgramos cada 2 horas y frecuente con 50 microgramos cada 4 horas.

6) La puntuación de Apgar baja fue poco frecuente con 25 microgramos cada 2 horas y frecuente con 50 microgramos cada 4 horas.

7) El ritmo cardíaco fetal anormal fue notificado en conexión con la hiperestimulación uterina. La hiperestimulación uterina con el ritmo cardíaco fetal anormal fue poco frecuente con 25 microgramos cada 2 horas y frecuente con 50 microgramos cada 4 horas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No existen datos acerca de sobredosis con Angusta.

En caso de aparición de síntomas de sobredosis (p. ej. estimulación uterina excesiva causando contracciones prolongadas o excesivas) se debe suspender la dosificación con Angusta e iniciar tratamiento de acuerdo a las directrices locales. Las consecuencias potenciales de la hiperestimulación uterina incluyen alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal y asfixia, en cuyo caso deberá considerarse la realización de cesárea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos ginecológicos, oxitócicos, prostaglandinas, código ATC: G02AD06

Mecanismo de acción

Misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E₁ (PGE₁), un compuesto oxitócico de origen natural. Las prostaglandinas del grupo F y E han demostrado incrementar la actividad de la colagenasa en los fibroblastos del cérvix uterino en conejos in vitro y provocar la maduración cervical y contracción uterina in vivo. Se considera que estos efectos farmacodinámicos son un mecanismo de acción relevante del efecto clínico de Angusta.

Los análogos de la PGE tienen además otros muchos efectos, p. ej. la relajación de la musculatura bronquial y traqueal, incremento de la secreción mucosa y descenso de la secreción de ácido y pepsina en el estómago, incremento del flujo sanguíneo renal, incremento de las concentraciones circulantes de hormona adrenocorticotrópica y prolactina. No se considera que estos efectos farmacodinámicos sean de relevancia clínica en el tratamiento a corto plazo.

Eficacia clínica y seguridad

Posología 25 microgramos cada 2 horas

La información sobre la eficacia y seguridad está basada en un meta-análisis de 4 ensayos clínicos donde se administraron 20-25 microgramos de misoprostol oral cada 2 horas a 637 mujeres.

Comparador	Número de estudios	Exposición a misoprostol oral 20 o 25 microgramos cada 2 horas
Oxitocina	2	169 mujeres
Dinoprostona ¹⁾	2 (uno doble ciego)	468 mujeres (365 en ensayo doble ciego)

1) Dinoprostona administrada por vía vaginal

En tres de los ensayos (596 mujeres), el criterio principal de inclusión fue embarazo a término. Para un estudio (41 mujeres), el criterio principal de inclusión fue embarazo a término y rotura prematura de membranas (RPM).

El estudio doble ciego Dodd 2006 se considera pivotal y está descrito en detalle a continuación.

Dodd 2006 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, con control activo (gel vaginal de dinoprostona) (N:365/376). Se reclutaron mujeres con embarazo a término (> 36 semanas + 6 días), con embarazo único, con presentación cefálica sin complicaciones y con puntuación de Bishop < 7. Las variables principales de valoración fueron la no consecución del parto vaginal dentro de las 24 horas, hiperestimulación uterina con cambio en la frecuencia cardíaca fetal (FCF) y cesáreas.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la administración oral de misoprostol y dinoprostona vaginal en relación con el parto vaginal no logrado dentro de las 24 horas (misoprostol oral 168/365 (46.0%) vs dinoprostona 155/376 (41,2%); riesgo relativo 1,12, intervalo de confianza del 95% de 0,95 a 1,32; P = 0,134).

Se observó un menor riesgo (no estadísticamente significativo) en el grupo de administración oral de misoprostol en relación a la hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal, cesárea y puntuación Apgar baja. Hubo un menor riesgo, estadísticamente significativo de hiperestimulación uterina sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal en mujeres tratadas con misoprostol oral. No hubo diferencia en los resultados secundarios tales como el pH del cordón neonatal y la pérdida sanguínea.

Posología 50 microgramos cada 4 horas

La información sobre la eficacia y seguridad está basada en un meta-análisis de 23 ensayos clínicos, donde se administraron 50 microgramos de misoprostol oral cada 4 horas a 2.515 mujeres.

Comparador	Número de estudios	Exposición a misoprostol oral 50 microgramos cada 4 horas
Placebo	3 (dos doble ciego)	247 mujeres (97 en ensayos doble ciego)
Oxitocina	2	91 mujeres
Dinoprostona ¹⁾	3	155 mujeres
Misoprostol por vía vaginal	10 (tres doble ciego)	867 mujeres (215 en ensayos doble ciego)
Otros comparadores ²⁾	5 (uno doble ciego)	1155 mujeres (32 en ensayo doble ciego)

1) Dinoprostona por vía vaginal o intracervical

2) Misoprostol oral titulado, dosis superior de misoprostol, combinaciones de oxitocina y gel de PGE y catéter Foley.

El principal criterio de inclusión en los tres ensayos controlados con placebo fue la RPM. En un estudio comparativo con oxitocina, el criterio principal de inclusión fue la RPM (55 mujeres) y en otro estudio el criterio principal de inclusión fue embarazo a término (36 mujeres).

Los tres estudios comparativos con dinoprostona (administrada por vía vaginal o intracervical) fueron estudios abiertos. En un estudio, el criterio principal de inclusión fue la RPM (31 pacientes) mientras que el embarazo a término fue el criterio principal de inclusión para los otros dos estudios (124 mujeres).

Tres de los estudios comparativos con misoprostol por vía vaginal fueron estudios doble ciego (215 mujeres). En un estudio doble ciego, el criterio principal de inclusión fue la RPM (51 mujeres). En los otros dos estudios doble ciego, el criterio principal de inclusión fue embarazo a término (164 mujeres). Los siete estudios restantes fueron estudios abiertos, con embarazo a término como criterio principal de inclusión (652 mujeres).

Existen 5 estudios adicionales (1155 mujeres) frente a varios comparadores como misoprostol titulado, dosis superiores de misoprostol, combinaciones de oxitocina y gel de PGE; y catéter Foley. Estos ensayos únicamente justifican la seguridad.

Los ensayos doble ciego de Bennett 1998 y Levy 2007 se consideran pivotaes y se describen en detalle a continuación.

Bennett 1998 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, con control activo (misoprostol vaginal) (N=104/102) en el que se comparó el uso de 50 microgramos de misoprostol por vía vaginal frente a vía oral, administrado cada 4 horas, en mujeres con embarazo a término y membranas intactas. El estudio se estratificó dependiendo de la puntuación de Bishop; baja (<7) o alta (≥7). La variable principal de valoración fue el tiempo transcurrido desde la inducción del parto hasta el parto vaginal. Otras variables fueron la frecuencia de hiperestimulación uterina excesiva, con cambios en la frecuencia cardíaca fetal (FCF), morbilidad neonatal (medida por el análisis ácido-base del cordón umbilical y criterio ACOG de

asfixia perinatal), nacimiento por cesárea, efectos adversos gastrointestinales maternos y satisfacción de la paciente.

El tiempo desde la inducción hasta el parto fue estadísticamente y significativamente más corto con el uso de misoprostol por vía vaginal que con el uso de misoprostol por vía oral (14,1 horas vs 17,9 horas, $p=0,004$).

Para otros resultados, como el riesgo de hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal y cesárea, hubo un riesgo menor (no estadísticamente significativo) en el grupo de misoprostol oral. Hubo un riesgo estadísticamente y significativamente menor de hiperestimulación uterina sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal en el grupo de misoprostol oral.

Levy 2007 fue un ensayo doble ciego (N=64/66) en el que se evaluó la posología de 50 microgramos cada 4 horas frente a placebo en mujeres con rotura prematura de membranas (RPM). La variable de valoración principal fue el parto dentro de las 24 horas desde la RPM.

El tiempo hasta el parto fue estadísticamente y significativamente más corto con el misoprostol oral en comparación con el placebo, con solo un ligero aumento (no estadísticamente significativo) en la frecuencia de hiperestimulación uterina. Para otros resultados de seguridad, como el riesgo de cesárea, parece haber un menor riesgo en el grupo de misoprostol oral (no estadísticamente significativo). Ningún recién nacido tuvo una puntuación de Apgar menor a 7 a los 5 min.

El ensayo clínico (AZ-201) respalda la seguridad y eficacia de Angusta para la inducción del parto.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Angusta en todos los subgrupos de población pediátrica en la inducción al parto, para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Misoprostol, un éster, se metaboliza rápidamente a su metabolito activo, ácido de misoprostol. Solo el ácido de misoprostol es detectable en plasma. El ácido se metaboliza posteriormente a metabolitos ácidos inactivos dinor y tetranor antes de excretarse en la orina.

Tras la administración oral de Angusta, el misoprostol es absorbido rápidamente, alcanzándose el máximo de concentración plasmática del metabolito activo (ácido de misoprostol) transcurridos aproximadamente 30 minutos. La vida media de eliminación plasmática del ácido de misoprostol es de aproximadamente 45 minutos.

Las dosis de AUC normalizada después de 25 y 50 µg de misoprostol (Angusta) no fueron estadísticamente significativamente diferentes. La media ± DE fueron 107,8 ± 53,16 y 128,1 ± 45,60 h·pg/ml, respectivamente.

La unión a proteína sérica del ácido de misoprostol es menos del 90% e independiente de la concentración a dosis terapéuticas.

La administración de misoprostol con alimentos no modifica la biodisponibilidad del ácido de misoprostol, sin embargo disminuye la concentración plasmática máxima debido a un grado de absorción más lento.

Hay estudios que muestran una tendencia hacia una C_{max} , AUC y $t_{1/2}$ más altas en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La literatura publicada sobre estudios de misoprostol sobre farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas, mutagenicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción no revela riesgos especiales para los humanos.

En humanos, la exposición al misoprostol al inicio del embarazo (fracaso, interrupción temprana del embarazo con medicamentos) se ha asociado con múltiples defectos congénitos. Dado que los estudios de teratogenicidad no confirman los efectos teratogénicos directos del misoprostol, se cree que estas malformaciones se deben a la alteración vascular y al suministro sanguíneo alterado al embrión en desarrollo secundario a las contracciones uterinas causadas por la administración de misoprostol para la interrupción del embarazo por medicamentos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Crospovidona
Croscarmelosa de sodio
Sílice coloidal anhidra

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Angusta se presenta en envases de 8 comprimidos envasados en blísters de aluminio de doble capa.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083HP Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85394

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Octubre 2020
Fecha de la última renovación: Agosto 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es