NORDIC PHARMA

MisoOne 400 Mikrogramm Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MisoOne 400 Mikrogramm Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 400 Mikrogramm Misoprostol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Weiße, runde, flache Tablette mit einem Durchmesser von 11 mm und einer Dicke von 4,5 mm, mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und einem geprägten doppelten „M“ auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

Zum Abbruch einer Schwangerschaft darf das Antiprogesteron Mifepriston und das Prostaglandinanalogon Misoprostol nur in Übereinstimmung mit den aktuell gültigen Gesetzen und Bestimmungen verschrieben und verabreicht werden, insbesondere nach § 47a Arzneimittelgesetzt, den Regelungen des Schwangerschaftskonfliktgesetzes und des Strafgesetzbuches (§§ 218 ff. StGB).

4.1 Anwendungsgebiete

Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft, nach der Gabe von Mifepriston, bis zum 49. Tag der Amenorrhoe (siehe Abschnitt 4.2).

Vorbereitung der Cervix uteri vor einem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft während des ersten Trimenons.

Misoprostol ist für die Anwendung bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

- Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft, nach der Gabe von Mifepriston, bis zum 49. Tag der Amenorrhoe:

400 Mikrogramm Misoprostol werden als Einzeldosis oral, 36 bis 48 Stunden nach der Verabreichung einer Einzeldosis von 600 mg Mifepriston eingenommen. Informationen über die Dosierung von Mifepriston können der Produktinformation von Mifepriston entnommen werden.
Erbrechen innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme kann zu einer nicht ausreichenden Wirksamkeit von Misoprostol führen: In diesem Fall wird eine erneute orale Einnahme einer Tablette MisoOne 400 Mikrogramm empfohlen.

- Vorbereitung der Cervix uteri vor einem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft während des ersten Trimenons:

400 Mikrogramm Misoprostol werden als Einzeldosis oral, 3 bis 4 Stunden vor dem chirurgischen Eingriff eingenommen. Erbrechen innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme kann zu einer nicht ausreichenden Wirksamkeit von Misoprostol führen: In diesem Fall wird eine erneute orale Einnahme einer Tablette MisoOne 400 Mikrogramm empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Misoprostol bei Jugendlichen vor.

Art der Anwendung

MisoOne 400 Mikrogramm Tabletten sind **nur zur oralen Einnahme** vorgesehen und dürfen nicht auf andere Weise angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- ***Bei allen Anwendungen***

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Prostaglandine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
– Eine Schwangerschaft, die noch nicht durch eine Ultraschalluntersuchung oder biologische Tests bestätigt worden ist.
– Verdacht auf eine ektope Schwangerschaft.

- ***Medikamentöser Abbruch einer Schwangerschaft in Kombination mit Mifepriston:***

– Die Kontraindikationen für Mifepriston sind zu beachten.
– Eine über dem 49. Tag der Amenorrhoe hinaus bestehende Schwangerschaft.

Wenn Misoprostol in Kombination mit Mifepriston angewendet wird, beachten Sie bitte auch die Gegenanzeigen für Mifepriston.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- ***Bei allen Anwendungen***

Da spezifische Studien fehlen, ist die Einnahme von Misoprostol nicht empfohlen bei Patientinnen mit:
– ***Unterernährung***
– ***Leberversagen***
– ***Nierenversagen***

Warnhinweise
Auf Grund seiner abortiven Eigenschaften darf Misoprostol niemals bei einer schwangeren Frau angewendet werden, wenn diese die Schwangerschaft austragen möchte.
Die Dauer der Schwangerschaft wird durch Befragung und eine klinische Untersuchung der Patientin festgestellt. In jedem Fall wird eine Ultraschalluntersuchung der Gebärmutter empfohlen.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

Da Rizinusöl zu den Bestandteilen gehört, besteht ein Sensibilisierungsrisiko.

Teratogenität

Patientinnen, die sich nach einer fehlgeschlagenen Behandlung für die Fortsetzung der Schwangerschaft entscheiden, müssen über das teratogene Risiko aufgeklärt werden. Dieses Risiko geht mit dem Ziel der alleinigen Mifepriston- oder Misoprostolbehandlung einher und erhöht sich, wenn andere als die in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ genannte Vorgehensweise der Behandlung durchgeführt werden.

Eine Exposition des Fötus gegenüber Misoprostol oder Mifepriston erhöht das Risiko des Auftretens eines Möbius-Syndroms und/oder eines Amnionbandsyndroms und/oder Anomalien des Zentralnervensystems (siehe Abschnitt 4.6). Es sollte ein zweites Verfahren des Schwangerschaftsabbruchs erwogen werden. Im Falle der Fortsetzung der Schwangerschaft ist eine engmaschige Überwachung mittels Ultraschalluntersuchung in einer darauf spezialisierten Einrichtung zu veranlassen.

Rhesus-Alloimmunisierung

Der Schwangerschaftsabbruch erfordert die Bestimmung des Rhesusfaktors und daher die Prävention einer Rhesus-Alloimmunisierung sowie andere allgemeine Maßnahmen, welche üblicherweise im Rahmen eines Schwangerschaftsabbruchs vorzunehmen sind.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Kardiovaskuläre Risiken

Seltene, jedoch schwere kardiovaskuläre Zwischenfälle (Myokardinfarkt und/oder Spasmen der Koronararterien und schwere Hypotonie) sind nach intravaginaler und intramuskulärer Verabreichung von hohen Dosen eines Prostaglandinanalogons, einschließlich Misoprostol, berichtet worden. Aus diesem Grunde sollten Frauen mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Frauen im Alter über 35 Jahre, die regelmäßig rauchen, Frauen mit Hyperlipidämie oder Diabetes) oder festgestellter kardiovaskulärer Erkrankung mit Vorsicht behandelt werden.

Beginn der Kontrazeption nach einem Schwangerschaftsabbruch

In klinischen Studien kam es zu Schwangerschaften zwischen der Austreibung des Embryos und des Wiedereinsetzens der Menstruation. Aus diesem Grund wird empfohlen, unverzüglich mit der Kontrazeption zu beginnen, sobald die Schwangerschaftsbeendigung medizinisch bestätigt wird.

- ***Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft, nach der Gabe von Mifepriston, bis zum 49. Tag der Amenorrhoe***

Warnhinweise

Die Anwendung von MisoOne DARF NUR oral erfolgen:
– ***in einer Dosis von nicht über 400 Mikrogramm***
– ***nach einer vorherigen Gabe von 600 mg Mifepriston***
– ***innerhalb eines Intervalls von 36 bis 48 Stunden nach der Einnahme von Mifepriston***

Die Anwendung nicht zugelassener (Off-Label) Dosierungsschemata führt zu einer Erhöhung SÄMTLICHER mit dieser Methode verbundenen Risiken.

Diese Methode erfordert eine aktive Mitwirkung der Patientin, die über die entsprechenden Voraussetzungen aufgeklärt werden muss:
– die Notwendigkeit, die Behandlung mit Mifepriston zu kombinieren, welches 36 – 48 Stunden vor diesem Arzneimittel einzunehmen ist,
– die Notwendigkeit einer Nachuntersuchung innerhalb von 14 bis 21 Tagen nach

MisoOne 400 Mikrogramm Tabletten

der Einnahme von Mifepriston, zur Überprüfung der vollständigen Austreibung,
- die Möglichkeit des Versagens der Methode, was zum Abbruch der Schwangerschaft durch eine andere Methode führt.

Aufgrund der möglichen akuten Wirkungen von Misoprostol müssen die Patientinnen hinsichtlich der Anzeichen und Symptome, die bei ihnen auftreten können, umfassend aufgeklärt werden und sollten die Möglichkeit des direkten oder telefonischen Kontakts mit dem Behandlungszentrum haben.

Im Falle einer Schwangerschaft, die trotz eines Intrauterinpessars aufgetreten ist, muss das Pessar vor der Einnahme von Mifepriston/Misoprostol entfernt werden.

Mit der Methode verbundene Risiken:

Die Wirksamkeit der Methode zum medikamentösen Schwangerschaftsabbruch sinkt
- wenn das zugelassene Dosierungsschema nicht streng eingehalten wird,
- mit der Parität.

Versagen

Das nicht vernachlässigbare Risiko einer fortlaufenden Schwangerschaft tritt in ca. 1 % der Fälle auf, wenn der medikamentöse Schwangerschaftsabbruch innerhalb von 49 Tagen der Amenorrhoe und nach oraler Anwendung durchgeführt wurde. Dieses Risiko macht eine Nachuntersuchung zur Überprüfung der vollständigen Austreibung zwingend notwendig. In den seltenen Fällen einer unvollständigen Austreibung kann eine chirurgische Nachbehandlung erforderlich sein.

Blutung

Die Patientin muss über das Auftreten längerer und möglicherweise starker vaginaler Blutungen (durchschnittlich etwa 12 Tage oder länger nach der Einnahme von Mifepriston) aufgeklärt werden. Blutungen treten in fast allen Fällen auf und sind nicht immer ein Beweis für eine vollständige Austreibung.

Die Blutung kann sehr schnell nach der Einnahme von Misoprostol auftreten, manchmal aber auch später:
- In 60 % der Fälle erfolgt die Austreibung innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Misoprostol.
- In 40 % der Fälle erfolgt die Austreibung innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach der Einnahme von Misoprostol.

In seltenen Fällen kann die Austreibung vor der Einnahme von Misoprostol stattfinden (in ca. 3 % der Fälle). Dies schließt die Notwendigkeit einer Nachuntersuchung zur Kontrolle, dass die Austreibung vollständig und die Gebärmutter leer ist, nicht aus.

Die Patientin sollte angehalten werden, keine weiten Reisen vom Behandlungszentrum weg zu unternehmen, solange die vollständige Austreibung nicht nachgewiesen wurde. Sie erhält präzise Anweisungen, wen sie kontaktieren sollte und wohin sie bei Auftreten irgendwelcher Probleme, insbesondere bei sehr starken vaginalen Blutungen, gehen sollte. Hiermit sind Blutungen gemeint, die mehr als 12 Tage anhalten und/oder schwerer als eine normale Menstruationsblutung verlaufen.

Innerhalb eines Zeitraums von 14 bis 21 Tagen nach Verabreichung von Mifepriston muss ein Kontrolltermin wahrgenommen werden, bei dem mit geeigneten Mitteln (klinische Untersuchung mit Bestimmung von Beta-hCG oder Ultraschallscan) verifiziert wird, ob die Austreibung abgeschlossen ist und die vaginale Blutung aufgehört hat. Bei einer persistierenden Blutung (selbst in leichter Form) nach dem Kontrolltermin muss deren Stillstand innerhalb einiger Tage überprüft werden.

Das Fortbestehen der vaginalen Blutung zu diesem Zeitpunkt könnte einen unvollständigen Abgang oder eine unbemerkte extrauterine Schwangerschaft anzeigen, und es muss eine geeignete Therapie erwogen werden.

Da eine starke Blutung, die eine hämostatische Kürettage erfordert, in 0 bis 1,4 % der Fälle während des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs auftritt, muss besonders sorgfältig auf Patientinnen mit Blutgerinnungsstörungen und verminderter Gerinnbarkeit oder mit Anämie geachtet werden. Die Entscheidung zur Anwendung des medikamentösen oder chirurgischen Verfahrens sollte zusammen mit spezialisierten Fachärzten je nach Typ der Blutgerinnungsstörung oder dem Grad der Anämie getroffen werden.

Bei einer nach dem Kontrolltermin diagnostizierten weiterbestehenden Schwangerschaft wird der Patientin der Abbruch durch eine andere Methode vorgeschlagen.

Infektion

Schwere (auch tödliche) Fälle von toxischem und septischem Schock, verursacht durch Infektionen mit atypischen pathogenen Keimen (*Clostridium sordellii* und *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* Gruppe A) wurden nach medikamentösen Schwangerschaftsabbrüchen gemeldet. Dabei wurde Misoprostol unzulässig vaginal oder bukkal verabreicht. Ärzte sollten sich über diese potenziell tödliche Komplikation bewusst sein.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

Die mit Mifepriston verbundenen Vorsichtsmaßnahmen sind ebenfalls zu befolgen.

- ***Vorbereitung der Cervix uteri vor einem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft im ersten Trimenon:***

Warnhinweise

Die Anwendung von MisoOne DARF NUR oral erfolgen:
- ***in einer Dosis von nicht über 400 Mikrogramm***

Die Anwendung nicht zugelassener (Off-Label) Dosierungsschemata führt zu einer Erhöhung SÄMTLICHER mit dieser Methode verbundenen Risiken.

- Es stehen keine Daten für die Vorbereitung der Cervix uteri mit Misoprostol vor einem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft nach dem ersten Trimenon zur Verfügung
- Die Patientin sollte über die Besonderheiten der chirurgischen Methode aufgeklärt werden: Lokalanästhesie oder Vollnarkose und kurzer Krankenhausaufenthalt sind erforderlich.

Versagensrate

Die Erfolgsrate eines chirurgischen Schwangerschaftsabbruchs liegt bei über 97,7 %, was einer Versagensrate von 2,3 % entspricht. Dieses Risiko macht eine Nachuntersuchung zur Überprüfung der vollständigen Austreibung zwingend notwendig. In den seltenen Fällen eines unvollständigen Abbruchs kann ein weiterer chirurgischer Eingriff erforderlich sein.

Blutung

Die Patientin muss über das Auftreten möglicherweise starker vaginaler Blutungen nach der Einnahme von Misoprostol aufgeklärt werden. Deshalb sollte Misoprostol vorzugsweise im Behandlungszentrum vor dem chirurgischen Eingriff eingenommen werden.

Risiken eines Aborts vor dem chirurgischen Eingriff

Es besteht das Risiko eines Aborts, bevor der chirurgische Eingriff begonnen wurde; allerdings ist dieses Risiko gering.

Komplikationen des chirurgischen Eingriffs

Zu den seltenen Komplikationen gehört eine Uterusverletzung.

Aufgrund einer potenziellen Uterusruptur (sehr selten im ersten Trimenon) und wegen fehlender Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien bei einem vernarbten Uterus muss Misoprostol bei einem fragilen Uterus, insbesondere im Falle signifikanter Multiparität oder bei vernarbtem Uterus, mit Vorsicht angewendet werden.
Der Anwendung von Misoprostol muss systematisch ein chirurgischer Abbruch der Schwangerschaft folgen.

Innerhalb eines Zeitraums von 14 bis 21 Tagen nach dem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft muss eine Nachuntersuchung vorgenommen werden. Wenn nach dem Eingriff Fieber, Schmerzen oder Blutungen auftreten, sollte diese Nachuntersuchung unverzüglich erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Misoprostol wird hauptsächlich über Fettsäure-oxidierende Systeme metabolisiert und zeigte keine negativen Auswirkungen auf das hepatische mikrosomale Cytochrom-(P450)-Enzymsystem.

Eine verminderte Wirksamkeit von Misoprostol kann theoretisch aufgrund der antiprostaglandinen Eigenschaften nicht-steroidaler Antiphlogistika (NSAR), einschließlich Aspirin (Acetylsalicylsäure), auftreten. Begrenzte Hinweise deuten darauf hin, dass eine gleichzeitige Verabreichung von NSAR am Tag der Misoprostol-Gabe die Wirkung

von Mifepriston oder Misoprostol auf die Zervixreifung oder die Uteruskontraktilität nicht negativ beeinflusst und die klinische Wirksamkeit des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs nicht beeinträchtigt.

Antazida können zu einer Einschränkung der Bioverfügbarkeit von Misoprostol führen. Magnesiumhaltige Antazida können zur Verstärkung der durch Misoprostol induzierten Diarrhoe führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ein misslungener Schwangerschaftsabbruch (fortbestehende Schwangerschaft) wurde mit einem im Vergleich zur Kontrollgruppe (etwa 2 %) dreifach erhöhten Risiko für Geburtsdefekte/Fehlbildungen bei fortbestehenden Schwangerschaften, die Mifepriston und Misoprostol oder nur Misoprostol exponiert waren, in Verbindung gebracht. Insbesondere wurde eine pränatale Exposition gegenüber Misoprostol mit dem Möbius-Syndrom (angeborene Gesichtslähmung die zu Hypomimie, Problemen beim Saugen, Schlucken und den Augenbewegungen, mit oder ohne Fehlbildungen der Extremitäten) und dem Amnionband-Syndrom (Deformierungen der Extremitäten/Amputationen, insbesondere u. a. Klumpfuß, Acheirie, Olygodaktylie, Gaumenspalte) sowie Anomalien des Zentralnervensystems (zerebrale und kraniale Anomalien wie z. B. Anenzephalie, Hydrozephalus, Cerebellarhypoplasie, Neuralrohrdefekte) in Verbindung gebracht. Frauen, die einen medikamentösen Schwangerschaftsabbruch in Erwägung ziehen, sollten genau über die Risiken für ihren Fötus aufgeklärt werden, falls der Schwangerschaftsabbruch fehlschlägt und ein zweites Verfahren für einen Schwangerschaftsabbruch nicht gewünscht ist.

In Folge dessen
- sollten Frauen darüber aufgeklärt werden, dass aufgrund des Risikos eines Versagens des Schwangerschaftsabbruchs und des Risikos für den Fötus, eine Nachuntersuchung zwingend erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- Falls bei der Nachuntersuchung ein Versagen der Methode festgestellt wird (lebensfähige, fortbestehende Schwangerschaft), und die Patientin gibt weiterhin ihre Zustimmung zum Schwangerschaftsabbruch, sollte dieser durch ein zweites Verfahren abgeschlossen werden.
- Falls die Patientin die Fortsetzung ihrer Schwangerschaft wünscht, ist für eine engmaschige Ultraschallüberwachung der Schwangerschaft unter besonderer Beachtung der Gliedmaßen und des Kopfes in einer darauf spezialisierten Einrichtung zu sorgen.

Stillzeit

Mifepriston ist eine lipophile Verbindung und kann theoretisch in die Muttermilch übergehen. Es stehen jedoch dahingehend keine Daten zur Verfügung. Misoprostol kann ebenfalls in die Muttermilch übergehen. Deshalb sollte während der Anwendung von Mifepriston und Misoprostol bzw. Misoprostol allein nicht gestillt werden.

Fertilität

Misoprostol hat keine Auswirkungen auf die Fertilität. Es ist möglich, dass die Patientin unmittelbar nach der Beendigung der Schwangerschaft erneut schwanger wird. Daher ist es wichtig, die Patientin darüber zu informieren, sofort nach der Bestätigung des erfolgreichen Schwangerschaftsabbruchs mit einer Verhütung zu beginnen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine Daten bekannt, die eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit zeigen. Als mögliche Nebenwirkung können Schwindelanfälle auftreten. Diese mögliche Nebenwirkung ist beim Lenken von Fahrzeugen und dem Bedienen von Maschinen in Betracht zu ziehen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Nebenwirkungen von Misoprostol handelt es sich üblicherweise um eine Ausweitung der pharmakologischen Wirkung und der Bioverfügbarkeit. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Unterleibsschmerzen.

Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wird wie folgt angegeben:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig:
- Infektion in Folge des Abbruchs. Verdacht auf oder bestätigte Infektionen (Endometritis, Beckenentzündung) wurden bei unter 5 % der Frauen berichtet.

Sehr selten:
- Sehr seltene Fälle schweren oder tödlichen toxischen und septischen Schocks (verursacht durch *Clostridium sordellii* oder *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli, Streptococcus* Gruppe A), mit oder ohne Fieber oder andere offensichtliche Infektionssymptome wurden bei Anwendung einer nicht zugelassenen vaginalen oder bukkalen Applikation von Misoprostol Tabletten berichtet. Ärzte sollten sich über diese potenziell tödliche Komplikation bewusst sein (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt:
- Anaphylaktische Reaktionen, Hypersensibilität.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten:
- Kopfschmerzen.

Gefäßkrankheiten

Seltene, jedoch schwere kardiovaskuläre Zwischenfälle (Myokardinfarkt und/oder Spasmen der Koronararterien und schwere Hypotonie) sind überwiegend nach einer nicht zugelassenen vaginalen Applikation von Misoprostol Tabletten berichtet worden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig:
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (diese im Zusammenhang mit der Prostaglandinanwendung stehenden Auswirkungen auf den Magen- und Darmtrakt werden häufig berichtet).

Häufig:
- Leichte bis moderate Krämpfe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:
- Hypersensibilität: Untypische Hautausschläge (0,2 %).

Selten:
- Einzelne Fälle von Urtikaria, Hautrötung, Erythema nodosum und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden ebenfalls berichtet.

Sehr selten:
- Angioödem.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

Nicht bekannt
- Rückenschmerzen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig:
- Sehr häufig Uteruskontraktionen oder -krämpfe (10 bis 45 %) in den Stunden nach der Anwendung von Misoprostol.
- Uterusblutung

Häufig:
- Starke Blutungen treten in ungefähr 5 % der Fälle auf und können in bis zu 1,4 % der Fälle eine hämostatische Kürettage erforderlich machen.

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Häufig:
- Fötale Missbildungen

Selten:
- Tod des Fötus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten:
- Unwohlsein, vagale Symptome (Hitzewallungen, Schwindel, Kältegefühl), Fieber.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Selten:
- Uterusruptur: Uterusrupturen wurden nach Prostaglandin-Anwendung zur Einleitung eines Schwangerschaftsabbruches im zweiten Trimester oder zur Weheneinleitung wegen Tod des Fetus während des dritten Trimesters berichtet. Das betraf insbesondere Mehrfachgebärende oder Patientinnen mit Kaiserschnitt-Narbe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

MisoOne 400 Mikrogramm Tabletten

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sind eine symptomatische Behandlung und angemessene medizinische Maßnahmen durchzuführen. Bei sehr hohen Dosen von 12 mg Misoprostol wurden gastrointestinale Blutungen, Nierenversagen, akute Rhabdomyolyse, uterine Blutungen und Todesfälle berichtet. Symptome, die in Verbindung mit einer Misoprostol Überdosierung auftreten können: Sedierung, Tremor, Konvulsionen, Dyspnoe, Unterleibsschmerzen, Durchfall, Fieber, Blutung, Spasmen der Koronararterien, Hypotonie und Bradykardie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika; Wehen fördernde Mittel; Prostaglandine
ATC-Code: G02AD06

- *Bei allen Anwendungen*

In der empfohlenen Dosierung induziert Misoprostol (ein synthetisches Analogon des Prostaglandin E_1) Kontraktionen der glatten Muskelfasern des Myometriums und eine Erweichung der Cervix uteri. Die uterotonischen Eigenschaften von Misoprostol sollen die Öffnung der Cervix uteri erleichtern.
Bei der empfohlenen Dosierung sollte Misoprostol nicht zu kardialen, hepatischen oder renalen Nebenwirkungen führen.

- *Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft, nach der Gabe von Mifepriston, bis zum 49. Tag der Amenorrhoe*

Misoprostol wird in Verbindung mit Mifepriston zum Abbruch von Schwangerschaften bis zum 49. Tag der Amenorrhoe angewendet.
Im Falle eines frühzeitigen Schwangerschaftsabbruchs führt die Kombination von Mifepriston-Misoprostol zu einer Erhöhung der Erfolgsrate auf bis zu 95 % der Fälle und beschleunigt die Austreibung des Fötus. Die Erfolgsrate liegt bei ca. 95 %, wenn 600 mg Mifepriston in Kombination mit 400 µg Misoprostol oral bis zum 49. Tag der Amenorrhoe gegeben wird.
Die uterotonischen Eigenschaften von Misoprostol sollen die Öffnung der Cervix uteri und die Austreibung intrauteriner Rückstände einleiten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Misoprostol wird nach der oralen Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten (Misoprostolsäure) nach ca. 30 Minuten auftreten. Die Plasmaeliminationshalbwertzeit von Misoprostolsäure beträgt 20 – 40 Minuten.

Verteilung

Die freie Säure von Misoprostol ist zu weniger als 90 % an Plasmaproteine gebunden. Misoprostol wird durch Fettsäure oxidierende Systeme metabolisiert, die in einigen Organen des menschlichen Körpers vorkommen.

Elimination

Nach oraler Verabreichung von ^{3}H-Misoprostol werden ca. 73 % der Radioaktivität über den Urin und 15 % über den Fäces ausgeschieden. Ca. 56 % der gesamten Radioaktivität wird innerhalb von 8 Stunden über den Urin ausgeschieden.
Die Einnahme von Misoprostol mit der Nahrung ändert die Bioverfügbarkeit von Misoprostolsäure nicht, sie senkt jedoch die maximale Plasmakonzentration aufgrund einer niedrigeren Resorptionsrate.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei der Verabreichung wiederholter hoher Dosen bei Ratten und Kaninchen war Misoprostol fötound embryotoxisch. Es wurde kein teratogenes Potential beobachtet.

In Untersuchungen mit Einmal- und Mehrfachdosen bei Hunden, Ratten und Mäusen mit einem Mehrfachen der für Menschen bestimmten Dosen, stimmten die toxikologischen Befunde mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen des Prostaglandins vom Typ E überein. Die Hauptsymptome waren Durchfall, Erbrechen, Pupillenerweiterung, Tremor und Hyperpyrexie.

Die intrauterine, jedoch nicht die intragastrische Verabreichung von Misoprostol an Ratten führte zu einer deutlichen Erhöhung der Sterblichkeit durch eine uterine Clostridium sordellii Infektion und eine gestörten Bakterien Clearance *in vivo*.

Es hat sich gezeigt, dass Misoprostol die Kalziumhomöostase in Neuro-2α-Zellen verändert und zu einer abnormalen Zellfunktion in vitro beiträgt. Ungleichgewichte bei der Kalziumhomöostase beeinträchtigen möglicherweise die frühe neuronale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
hydriertes Rizinusöl

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC-PCTFE/Alu-Blister: 1 Jahr.

OPA-Alu-PVC/Alu-Blister: 2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Jede Tablette, die außerhalb des Blisters aufbewahrt oder nicht unverzüglich eingenommen wurde, ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1, 4, 16 oder 40 Tabletten je Kartonschachtel.

Die Tabletten sind in perforierten Einzeldosis PVC-PCTFE/Alu-Blistern oder OPA-Alu-PVC/Alu-Blistern verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

86194.00.00

9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.03.2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.04.2017

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt