

MisoOne®

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Misoprostolum

Hilfsstoffe

Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), hydriertes Rizinusöl
1 Tablette MisoOne enthält 0.414mg Natrium

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tabletten.

Zur oralen Anwendung.

1 Tablette enthält 400 mcg Misoprostol.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft bis zu einer Amenorrhöedauer von 49 Tagen bei Erwachsenen, nach Gabe von Mifepriston.

Für den Schwangerschaftsabbruch dürfen Mifepriston und Misoprostol ausschliesslich in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen verordnet und verabreicht werden, insbesondere Artikel 119 und 120 des Strafgesetzbuches.

Der medikamentöse Abbruch der Schwangerschaft darf nur in Kliniken oder Behandlungszentren erfolgen, welche auch chirurgische Schwangerschaftsabbrüche durchführen und über notfallmedizinische Einrichtungen verfügen. Die Verabreichung der Therapie hat in Anwesenheit des Arztes zu erfolgen.

Dosierung/Anwendung

MisoOne® Tabletten sind nur **zur oralen Einnahme** vorgesehen und dürfen nicht auf andere Weise angewendet werden. Die Tabletten weisen eine Bruchrille auf. Die Tablette darf zur erleichterten Einnahme geteilt werden, jedoch nicht zur Dosierung einer Teildosis.

Misoprostol darf nur in Einrichtungen verabreicht werden, welche über eine geeignete notfallmedizinische Ausstattung verfügen. Während der Prostaglandin-Einnahme sowie drei Stunden danach müssen die Patientinnen in der Klinik oder im Behandlungszentrum überwacht werden.

Eine Einzeldosis von 400 mcg Misoprostol wird 36 bis 48 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 600 mg Mifepriston eingenommen. Informationen zur Dosierung von Mifepriston können dessen Fachinformation entnommen werden.

Vor der Verabreichung von Mifepriston ist eine Sonographie des Uterus durchzuführen. Mifepriston und Misoprostol dürfen nicht verabreicht werden, wenn hinsichtlich Existenz oder Dauer der Schwangerschaft Unsicherheit besteht.

Erbrechen innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Misoprostol führen. In diesem Fall wird die erneute Einnahme einer Tablette MisoOne® empfohlen.

Information für die Patientin

Die Patientin muss darüber aufgeklärt werden, dass diese Methode des Schwangerschaftsabbruchs eine aktive Mitwirkung erfordert. Insbesondere ist sie über folgende Voraussetzungen zu informieren (siehe auch „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“):

- die Notwendigkeit, die Behandlung mit Mifepriston zu kombinieren, welches 36-48 Stunden vor Misoprostol einzunehmen ist,
- die Notwendigkeit einer Kontrolluntersuchung innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Einnahme von Mifepriston und Misoprostol zur Überprüfung der vollständigen Ausstossung,
- die Möglichkeit des Versagens der Methode, was ggf. einen Schwangerschaftsabbruch mittels einer anderen Methode erfordert.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Misoprostol bei Jugendlichen vor. Eine Anwendung in dieser Altersgruppe wird daher nicht empfohlen. Bei Mädchen vor der Menarche besteht keine Indikation.

Ältere Patienten

Nach der Menopause besteht keine Indikation für MisoOne®.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Zur Anwendung von Misoprostol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor. Eine Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

MisoOne® wurde bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Eine Anwendung wird daher, insbesondere bei schwerer Niereninsuffizienz, nicht empfohlen.

Kontraindikationen

- Schwangerschaft, die nicht durch eine Sonographie oder biologische Tests bestätigt worden ist.
- Verdacht auf ektopre Schwangerschaft.
- Schwangerschaftsdauer >49 Tage.
- Vorliegen von Kontraindikationen für Mifepriston.
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Auf Grund seiner abortiven Eigenschaften darf Misoprostol niemals bei einer schwangeren Frau angewendet werden, wenn diese die Schwangerschaft austragen möchte.

Das Schwangerschaftsalter muss durch Befragung und eine klinische Untersuchung der Patientin bestimmt werden. Eine Sonographie des Uterus wird in jedem Fall empfohlen.

Die Anwendung von MisoOne® darf NUR oral erfolgen sowie

- **in einer Dosis von maximal 400 mcg**
- **nach vorheriger Gabe von 600 mg Mifepriston**
- **innerhalb eines Intervalls von 36 bis 48 Stunden nach Einnahme von Mifepriston.**

Falls trotz eines Intrauterin pessars eine Schwangerschaft eingetreten ist, muss das Pessar vor der Einnahme von Mifepriston/Misoprostol entfernt werden.

Vor einem medikamentösen Schwangerschaftsabbruch mit Misoprostol und Mifepriston ist eine Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors erforderlich (siehe auch unten).

Aufgrund der möglichen akuten unerwünschten Wirkungen von Misoprostol müssen die Patientinnen hinsichtlich möglicher Symptome umfassend aufgeklärt werden und sollten stets die Möglichkeit einer persönlichen oder telefonischen Kontaktaufnahme mit dem Behandlungszentrum haben.

Die Patientin muss genaue Anweisungen erhalten, an wen sie sich wenden und wohin sie sich begeben muss, falls Probleme, insbesondere sehr starke vaginale Blutungen, auftreten. Dies gilt vor allem für Blutungen, die mehr als 12 Tage anhalten und/oder schwerer sind als eine normale Menstruationsblutung.

Die Ausstossung des Embryos erfolgt in 60% der Fälle innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme von Misoprostol, in den übrigen Fällen üblicherweise innerhalb von 24-72 Stunden nach der Einnahme.

Die Patientin sollte angehalten werden, keine weiten Reisen zu unternehmen, solange die vollständige Ausstossung nicht bestätigt wurde.

Kontrolluntersuchung

Innerhalb eines Zeitraums von 10 bis 14 Tagen nach Verabreichung von Mifepriston muss eine Nachkontrolle stattfinden, um mittels geeigneter Verfahren (klinische Untersuchung, Sonographie des Uterus und Bestimmung von Beta-HCG) zu bestätigen, dass eine vollständige Ausstossung erfolgt ist und die vaginale Blutung sistiert hat (abgesehen von einem leichten Bluten, das innerhalb weniger Tage zum Stillstand kommen sollte). Ein Andauern vaginaler Blutungen zu diesem Zeitpunkt kann ein Hinweis auf einen inkompletten Abort oder eine bis dahin unbemerkte Extrauterin gravidität sein. Ggf. sind entsprechende Massnahmen einzuleiten. Persistiert die Blutung (selbst in leichter Form) zum Zeitpunkt des Kontrolltermins, muss deren Sistieren innerhalb einiger Tage überprüft werden.

In ca. 3% der Fälle kann die Ausstossung bereits vor der Einnahme von Misoprostol stattfinden. Eine Nachuntersuchung zur Kontrolle, dass die Ausstossung vollständig und der Uterus leer ist, ist jedoch trotzdem zwingend erforderlich.

Blutungen

Die Patientin muss darüber informiert werden, dass nach Einnahme von Mifepriston und Misoprostol (durchschnittlich etwa 12 Tage oder länger nach der Einnahme) ein Risiko für vaginale Blutungen besteht, die unter Umständen stark bzw. länger anhaltend sein können. Blutungen treten in fast allen Fällen auf und sind kein Beweis für eine vollständige Ausstossung. Starke Blutungen wurden bei etwa 5% der Patientinnen beobachtet.

Im Durchschnitt dauern die Blutungen zwischen 9 und 16 Tagen. Bei einem geringen Anteil der Frauen können Schmierblutungen bis zur nächsten Menstruation andauern.

In bis zu 1.4% der Fälle können während eines medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs starke Blutungen auftreten, die eine Kürettage erfordern.

Bei Patientinnen mit hämorrhagischer Diathese (einschliesslich Hypokoagulabilität) sowie bei anämischen Patientinnen ist wegen des Risikos starker Blutungen besondere Vorsicht geboten. Die Entscheidung zwischen medikamentösen und chirurgischen Verfahren des Schwangerschaftsabbruchs sollte in solchen Fällen je nach Art der Blutgerinnungsstörung bzw. dem Grad der Anämie zusammen mit den behandelnden Fachärzten getroffen werden.

Nicht erfolgreiche bzw. unvollständige Ausstossung

Die Wirksamkeit der medikamentösen Schwangerschaftsabbruchmethode sinkt

- wenn das zugelassene Dosierungsschema nicht streng eingehalten wird,
- mit der Parität.

Das Risiko einer fortdauernden Schwangerschaft beträgt ca. 1%, wenn der medikamentöse Schwangerschaftsabbruch mit oraler Anwendung innerhalb einer Amenorrhöedauer von 49 Tagen durchgeführt wurde. Dieses Risiko macht eine Nachuntersuchung zur Überprüfung der vollständigen

Ausstossung zwingend erforderlich (siehe oben).

In den seltenen Fällen einer unvollständigen Ausstossung kann eine chirurgische Nachbehandlung erforderlich sein.

Kardiovaskuläre Risiken

Über seltene, jedoch schwerwiegende kardiovaskuläre Zwischenfälle (Myokardinfarkt und/oder Spasmen der Koronararterien sowie schwere Hypotonie) wurde nach intravaginaler und intramuskulärer Verabreichung von hohen Dosen eines Prostaglandinanalogs wie Misoprostol berichtet. Aus diesem Grund sollten Frauen mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Frauen mit Adipositas, Hyperlipidämie oder Diabetes sowie Raucherinnen) mit besonderer Vorsicht behandelt werden. Bei Raucherinnen über 35 Jahren, die mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchen, sollte kein medikamentöser Schwangerschaftsabbruch vorgenommen werden.

In jedem Fall ist bei kombinierter Anwendung von Misoprostol und Mifepriston das kardiovaskuläre Risiko zu berücksichtigen.

Infektionen

Über vermutete oder bestätigte Infektionen wie Endometritis oder Pelvic inflammatory disease wurde bei <5% der Patientinnen nach medikamentöser Interruption berichtet.

Über schwere (teilweise letale) Fälle von toxischem und septischem Schock nach Infektionen mit atypischen pathogenen Keimen (*Clostridium sordellii* und *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* Gruppe A) wurde nach medikamentösen Schwangerschaftsabbrüchen berichtet, die mit der nicht zugelassenen vaginalen oder bukkalen Verabreichung von Misoprostol durchgeführt wurden. Die Symptomatik war dabei meist unspezifisch (z.B. Unwohlsein, Bauchschmerzen, Hypotonie, Ödeme, Leukozytose, erhöhter Hämatokrit), und die Patientinnen hatten kein Fieber. Bei einer Patientin mit schweren Allgemeinsymptomen sollte daher auch ohne Fieber das Vorliegen einer Sepsis in Betracht gezogen werden. Gegebenenfalls sollte, insbesondere bei Vorliegen einer Leukozytose, frühzeitig eine geeignete antibiotische Therapie eingeleitet werden.

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. Betroffen waren insbesondere Multipara oder Patientinnen nach vorausgegangener Sectio.

Rhesus-Alloimmunisierung

Ein medikamentöser Schwangerschaftsabbruch erfordert gegebenenfalls die Prävention einer Rhesus-Alloimmunisierung sowie sämtliche anderen allgemeinen Massnahmen, welche üblicherweise im Rahmen einer Interruption vorgenommen werden.

Teratogenität

Falls die Anwendung von Misoprostol und Mifepriston nicht zu einem Abbruch der Schwangerschaft führt, besteht beim Fetus ein Risiko für Missbildungen (siehe „Schwangerschaft/Stillzeit“). Dieses Risiko steigt, wenn andere als das unter „Dosierung/Anwendung“ genannte Behandlungsregime verwendet werden. Eine Exposition des Fetus gegenüber Misoprostol oder Mifepriston erhöht insbesondere das Risiko des Auftretens eines Möbius-Syndroms und/oder eines Amnionbandsyndroms sowie von Anomalien des ZNS (siehe „Schwangerschaft/Stillzeit“). Die Patientinnen müssen daher darüber informiert werden, dass angesichts des Risikos eines Misserfolges des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs und des dabei bestehenden Risikos für den Fetus eine Kontrolluntersuchung zur Bestätigung der vollständigen Ausstossung zwingend erforderlich ist. Falls bei der Kontrolluntersuchung ein Versagen der Methode festgestellt wird (fortbestehende

Schwangerschaft mit lebensfähigem Embryo), sollte der Patientin eine andere Methode vorgeschlagen werden.

Falls die Patientin eine Fortsetzung ihrer Schwangerschaft wünscht, muss sie über das teratogene Risiko aufgeklärt werden. Im Falle der Fortsetzung der Schwangerschaft ist eine engmaschige sonographische Überwachung des Fetus (insbesondere der Extremitäten und des Kopfes) in einer darauf spezialisierten Einrichtung zu veranlassen.

Beginn der Kontrazeption nach einem medikamentösen Schwangerschaftsabbruch

In klinischen Studien traten zwischen der Ausstossung des Embryos und dem Wiedereinsetzen der Menstruation Schwangerschaften ein. Um ungewollte Schwangerschaften zu vermeiden, wird empfohlen, unverzüglich mit der Kontrazeption zu beginnen, sobald der medikamentös durchgeführte Schwangerschaftsabbruch medizinisch bestätigt ist (d.h. bereits im auf die Interruptio folgenden Zyklus).

Sonstige Vorsichtsmassnahmen

Da spezifische Untersuchungen fehlen, wird die sequentielle Einnahme von Mifepriston und Misoprostol nicht empfohlen bei Patientinnen mit:

- Leberinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- Unterernährung

Die in der Fachinformation von Mifepriston beschriebenen Vorsichtsmassnahmen sind ebenfalls zu befolgen. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen

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

Antazida können die Bioverfügbarkeit von Misoprostol vermindern.

Pharmakodynamische Interaktionen

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID's) können infolge ihrer Prostaglandinsynthese-hemmenden Eigenschaften theoretisch die Wirkung von Misoprostol reduzieren. Die gleichzeitige Gabe von NSAID's (einschliesslich Acetylsalicylsäure) ist daher zu vermeiden. Als Analgetika sollten vorzugsweise Nicht-NSAID's eingesetzt werden.

Magnesiumhaltige Antazida können eine Misoprostol-bedingte Diarrhoe verstärken.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Bei erfolglosem medikamentösem Schwangerschaftsabbruch, d.h. einer fortbestehenden Schwangerschaft, wurden mit einer Inzidenz von ca. 2% kongenitale Anomalien beobachtet. Dies entsprach einem im Vergleich zur Kontrollgruppe etwa dreifach erhöhten Risiko im Falle einer Exposition gegenüber Misoprostol bzw. einer Kombination aus Mifepriston und Misoprostol. Dabei wurden insbesondere folgende Anomalien beobachtet:

- Möbius-Syndrom (angeborene Gesichtslähmung, welche unter anderem zu Problemen beim Saugen und Schlucken führen kann, mit oder ohne Fehlbildungen der Extremitäten)

- Amnionband-Syndrom (u.a. Gaumenspalten sowie Missbildungen der Extremitäten wie insbesondere Klumpfuß, Acheirie oder Olygodaktylie)
- kraniale und zerebrale Anomalien wie z. B. Neuralrohrdefekte, Hydrozephalus, Cerebellarhypoplasie oder Anezecephalie

Frauen, die einen medikamentösen Schwangerschaftsabbruch in Erwägung ziehen und ggf. ein zweites Verfahren für einen Schwangerschaftsabbruch nicht wünschen, müssen ausführlich über die Risiken für den Fetus im Falle eines Misslingens des Schwangerschaftsabbruches aufgeklärt werden (siehe auch „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

Stillzeit

Misoprostol wird rasch zu Misoprostolsäure metabolisiert, welche in die Muttermilch übertritt und biologisch aktiv ist. Nach kombinierter Anwendung von Mifepriston und Misoprostol sollte ggf. das Stillen für 3-4 Tage ausgesetzt und die Milch während dieser Zeit abgepumpt und verworfen werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

Unter der kombinierten Anwendung von Misoprostol und Mifepriston wurde jedoch über unerwünschte Wirkungen wie vagale Reaktionen und Schwindel berichtet, welche die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen von Misoprostol gehören gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) sowie Unterleibsschmerzen bzw. -krämpfe.

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen nach Organsystem und Häufigkeit genannt, welche in den klinischen Studien mit Misoprostol oder während der Marktüberwachung beobachtet wurden. Die Häufigkeiten sind dabei wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$), sehr selten ($< 1/10'000$), nicht bekannt (basierend überwiegend auf Spontanmeldungen aus der Marktüberwachung, genaue Häufigkeit kann nicht abgeschätzt werden).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektionen (z.B. Endometritis, Pelvic inflammatory disease).

Sehr selten: toxischer oder septischer Schock (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Angioödem

Nicht bekannt: Hypersensitivitätsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Schwindel.

Gefässerkrankungen

Selten: Hitzewallungen, schwere Hypotonie, schwere kardiovaskuläre Zwischenfälle (Myokardinfarkt und/oder Spasmen der Koronararterien (insbesondere bei vaginalem off label use; siehe „Warnhinweise / Vorsichtsmassnahmen“).

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit (bis zu 40%), Erbrechen (bis zu 18.3%), Diarrhoe (bis zu 12,4%).
Häufig: leichte bis moderate abdominale Krämpfe, Flatulenz.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: atypische Hautausschläge.

Selten: Erythem, Urtikaria, Erythema nodosum, toxische epidermale Nekrolyse.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Rückenschmerzen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

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

Häufig: starke Blutungen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

Selten: Uterusruptur (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost.

Unerwünschte Wirkungen beim (ungeborenen) Kind

Häufigkeit nicht bekannt: kongenitale Anomalien (siehe „Warnhinweise / Vorsichtsmassnahmen“)

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Symptome, die in Zusammenhang mit einer Misoprostol-Überdosierung auftreten können, sind: Blutungen, Unterleibsschmerzen, Diarrhoe, Hypotonie, Bradykardie, Fieber, Sedierung, Tremor, Konvulsionen, Dyspnoe und Spasmen der Koronararterien. Bei sehr hohen Dosen (12 mg Misoprostol) wurden darüber hinaus schwere uterine Blutungen, gastrointestinale Blutungen, Nierenversagen und akute Rhabdomyolyse berichtet, teilweise mit letalem Ausgang.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Im Falle einer Überdosierung muss die Patientin überwacht werden. Ggf. sind symptomatische Massnahmen einzuleiten, wobei die Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen im Vordergrund steht. Da die Metaboliten von Misoprostol überwiegend mit dem Urin ausgeschieden werden, kann eine forcierte Diurese erwogen werden. Von einer Dialyse ist hingegen kein relevanter Effekt zu erwarten.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

G02AD06

Wirkungsmechanismus

Misoprostol ist ein synthetisches Analogon des Prostaglandin E₁, das in Kombination mit Mifepriston für den Schwangerschaftsabbruch bis zu einer Amenorrhöedauer von 49 Tagen angewendet wird.

In der empfohlenen Dosierung induziert Misoprostol Kontraktionen des Myometriums und eine Relaxation der Cervix uteri. Diese uterotonen Eigenschaften von Misoprostol sollen die Öffnung der Cervix uteri und die Ausstossung des Fetus erleichtern.

Pharmakodynamik

Keine Daten vorhanden

Klinische Wirksamkeit

Die Erfolgsrate liegt bei ca. 95%, wenn 600 mg Mifepriston in Kombination mit 400mcg Misoprostol oral bis zu einer Amenorrhöedauer von 49 Tagen gegeben werden. Gegenüber der alleinigen Anwendung von Mifepriston wird die Ausstossung des Fetus durch zusätzliche Gabe von Misoprostol beschleunigt.

Pharmakokinetik

Absorption

Misoprostol wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten (Misoprostolsäure) nach ca. 30 Minuten erreicht werden.

Die Einnahme von Misoprostol zusammen mit Nahrung verändert die Bioverfügbarkeit von Misoprostolsäure nicht, sie senkt jedoch aufgrund einer niedrigeren Resorptionsrate die maximale Plasmakonzentration.

Distribution

Die freie Säure von Misoprostol ist zu weniger als 90 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

Misoprostol wird durch Fettsäure-oxidierende Systeme, die in mehreren Organen vorkommen, rasch und vollständig zur freien Misoprostolsäure metabolisiert. Misoprostolsäure stellt den hauptsächlichsten pharmakologisch aktiven Metaboliten im Blut dar.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit der Misoprostolsäure beträgt 20-40 Minuten, jene der inaktiven Metaboliten ca. 90 Minuten. Nach oraler Verabreichung von ³H-Misoprostol werden ca. 73% der Radioaktivität, hauptsächlich als inaktive polare Metaboliten, über den Urin und 15% über die Faeces ausgeschieden. Ca. 56% der gesamten Radioaktivität werden innerhalb von 8 Stunden über den Urin ausgeschieden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Misoprostol wurde bei Jugendlichen sowie bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei der wiederholten Verabreichung hoher Dosen an Ratten und Kaninchen war Misoprostol fetotoxisch und embryotoxisch. Es wurde kein teratogenes Potential beobachtet.

In Studien mit Einmal- und Mehrfachdosen bei Hunden, Ratten und Mäusen mit einem Mehrfachen der für den Menschen bestimmten Dosis stimmten die toxikologischen Befunde mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen von Prostaglandinen vom Typ E überein. Die Hauptsymptome waren Durchfall, Erbrechen, Mydriasis, Tremor und Hyperpyrexie.

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

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

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

65378 (Swissmedic).

Packungen

MisoOne[®] 400 mcg, Tabletten (mit Bruchrille): Packungen zu 1 Tablette. [A]

Zulassungsinhaber

Nordic Pharma GmbH, Zürich

Stand der Information

März 2020