



Bonn, den 16.03.2020

Cytotec (Misoprostol): Risiken im Zusammenhang mit einer Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung („off-label-use“)

Sehr geehrte Angehörige der Heilberufe,

das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie über Folgendes informieren:

Zusammenfassung:

- **Es liegen zahlreiche, neue Berichte über schwere Nebenwirkungen bei der Anwendung von Cytotec außerhalb der zugelassenen Indikation vor.**
- **Cytotec ist nicht zur Geburtseinleitung zugelassen.**
- **Cytotec-Tabletten sind nicht für eine Teilung konzipiert, so dass bei Teilung eine korrekte Dosierung nicht gewährleistet werden kann.**
- **Cytotec ist lediglich zur oralen Einnahme vorgesehen. Die Bioverfügbarkeit/Pharmakokinetik bei anderen Anwendungsarten (z.B. sublingual oder buccal), die den First-Pass-Effekt umgehen, wurde im Rahmen der Zulassung von Cytotec nicht geprüft.**
- **Auf dem deutschen Markt sind Arzneimittel mit anderen Wirkstoffen verfügbar, die unter bestimmten Bedingungen für eine Geburtseinleitung am Termin zugelassen sind.**
- **In anderen EU-Mitgliedsländern sind misoprostolhaltige Arzneimittel u. a. zur oralen oder zur vaginalen Anwendung für die Geburtseinleitung (z.B. Augusta oder Vagiprost) zugelassen, die unter bestimmten Voraussetzungen für deutsche Patientinnen eingeführt werden können.**

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Das BfArM erreichen vermehrt Meldungen von schweren Nebenwirkungen (einschließlich exzessive uterine Tachysystolie, Uterusrupturen; reduzierter fetaler Herzrhythmus), die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Cytotec außerhalb der Zulassung (sog. off-label-use) auftraten. Cytotec enthält das Prostaglandin E1-Derivat Misoprostol und ist lediglich als Ulkustherapeutikum zugelassen. Den Nebenwirkungsberichten ist zu entnehmen, dass Cytotec außerhalb der Zulassung im Rahmen von

Geburtseinleitungen angewendet wurde. Für die Anwendung von Cytotec bei der Geburtseinleitung liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vor.

Die entsprechenden Nebenwirkungsberichte zeigen zudem, dass die gemäß Zulassung mit einer Mahlzeit und ausreichend Flüssigkeit einzunehmende Cytotec-Tablette auch über andere Anwendungsarten (sublingual, rektal etc.) verabreicht wurde. Für das Arzneimittel Cytotec ist bei diesen Anwendungsarten, die den First-Pass-Metabolismus von oral verabreichtem Misoprostol umgehen, weder das Ausmaß der Resorption noch die Bioverfügbarkeit behördlicherseits geprüft worden. Weiterhin geht aus den neuen Fallberichten hervor, dass den Patientinnen häufig Teildosen der sechseckigen Cytotec 200 µg-Tablette verabreicht wurden, obwohl diese nicht für eine Teilung konzipiert ist, so dass eine ungenaue Dosierung resultiert. Zudem lagen die Dosierungen nominal trotz unbekannter systemischer Exposition teilweise deutlich über denen, die seitens der WHO empfohlen werden bzw. die für in anderen EU-Mitgliedsländern zugelassene Arzneimittel zur oralen oder vaginalen Verabreichung gelten.

Am 22.11.2017 wurde mittels Rote-Hand-Brief auf die Gefahr exzessiver, uteriner Tachysystolie, die möglicherweise nicht auf eine Tokolyse anspricht, im Zusammenhang mit der Anwendung von Misoprostol (Misodel: vaginales Wirkstofffreisetzungssystem) hingewiesen:

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2017/rhb-misodel.pdf>

Diese und weitere Nebenwirkungen wie Uterusrupturen und vorzeitige Plazentaablösungen sind auch für das Arzneimittel Cytotec bekannt. Es darf, basierend auf der Produktinformation, nicht bei Schwangeren angewendet werden.

In Deutschland stehen alternative Therapieoptionen zur Verfügung, welche unter bestimmten Bedingungen für die Geburtseinleitung am Termin zugelassen sind (u. a. dinoprostonhaltige und oxytocinhaltige Arzneimittel).

In einigen EU-Mitgliedsländern sind zudem alternative misoprostolhaltige Arzneimittel zur oralen Anwendung (Bsp: Angusta) oder zur vaginalen Anwendung (Bsp: Vagiprost) zugelassen, die unter bestimmten Voraussetzungen für deutsche Patientinnen eingeführt werden können.

Aufruf zur Meldung von Nebenwirkungen

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 Verdachtsfall einer Nebenwirkung (auch bei einer Anwendung außerhalb der Zulassung) den örtlichen Vertretern der Zulassungsinhaber, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) oder der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker (AMK) zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken) oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207 gemeldet werden.