

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Misoprostol (Angusta®)

Norgine GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
EG	Europäische Gemeinschaft
EP	Prostaglandin-E-Rezeptor
GAG	Glykosaminoglykane
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IL	Interleukin
MMP	Matrix-Metalloproteinase
OTR	Oxytocin-Rezeptor
PGE1/2	Prostaglandin E1/2
PGF2 α	Prostaglandin F2 α
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF α	Tumornekrosefaktor α
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Misoprostol
Handelsname:	Angusta®
ATC-Code:	G02AD06
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16795817	7000441.00.00	25 µg	8 Tabletten in einer doppelschichtigen Aluminiumfolien-Blisterpackung

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angusta[®] ist ein Misoprostol-haltiges Arzneimittel, das zur Geburtseinleitung zugelassen ist. Gemäß der aktuellen Fachinformation von Angusta[®] mit dem Stand Juni 2021 wird aufgrund fehlender klinischer Daten die Anwendung von Angusta[®] ab der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score <7) [1].

Misoprostol

Der Wirkstoff Misoprostol ist der medizinischen Wissenschaft seit vielen Jahren bekannt und war ursprünglich unter dem Handelsnamen Cytotec[®] für die Behandlung von Magen-Darm-Ulzera und zur Vorbeugung medikamentenbedingter Magenschleimhautschädigungen zugelassen [2]. Darüber hinaus wird Misoprostol, aufgrund seiner pharmakodynamischen Effekte auf die Zervixreifung und Uteruskontraktion, seit Jahrzehnten außerhalb der Zulassung (*off-label*) auch in der Geburtshilfe eingesetzt [3]. Der Einsatz von Misoprostol für die Geburtseinleitung wurde im Rahmen zahlreicher klinischer und präklinischer Studien intensiv untersucht und liefert umfassende wissenschaftliche Evidenz, auf die Ärztinnen und Ärzte sowie Geburtshelfer/innen sich berufen können [4-6].

Misoprostol (15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl PGE1) ist ein synthetisches Analogon zu dem natürlich vorkommenden Prostaglandin E1 (PGE1) [1]. Durch seine chemischen Modifikationen besitzt Misoprostol eine erhöhte Stabilität und längere Halbwertszeit im Vergleich zu endogenem PGE1 und kann daher therapeutisch genutzt werden [7]. Nach oraler Aufnahme wird Misoprostol schnell und effizient gastrointestinal absorbiert und in seine aktive Metabolitenform, Misoprostolsäure, überführt [7]. Die empfohlene Dosierung für die Geburtseinleitung beträgt 25 µg alle 2 Stunden, oder 50 µg alle 4 Stunden, bis zu einer Maximaldosis von 200 µg über einen Zeitraum von 24 Stunden [1].

Mit der Zulassung von Angusta[®] wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Misoprostol für die Geburtseinleitung bestätigt und die bislang bestehende Versorgungslücke eines niedrig dosierten Misoprostol Präparates geschlossen [8]. Angusta[®] erlaubt die sichere und kontrollierte Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung durch die Vorgabe eines einheitlichen Dosierungsschemas, das in der Vergangenheit bei der *off-label*-Anwendung von

Cytotec[®] fehlte. Darüber hinaus verschafft die Zulassung von Augusta[®] verordnenden Ärztinnen und Ärzten Rechtssicherheit durch den zulassungskonformen Gebrauch von Misoprostol in der Geburtshilfe.

Geburtseinleitung

Die Geburtseinleitung gehört zu den häufigsten Interventionen in der Geburtshilfe und verfolgt das Ziel einer sicheren vaginalen Geburt mit einem besseren perinatalen Outcome für Mutter und Kind im Vergleich zu einem exspektativen Management [9]. Klinische Indikationen zur Geburtseinleitung schließen Situationen ein, in denen das Fortbestehen der Schwangerschaft ein Risiko für die schwangere Frau oder das ungeborene Kind birgt. Dazu gehören insbesondere die Terminüberschreitung oder Übertragung des errechneten Geburtstermins, ein (früher) vorzeitiger Blasensprung, insulinpflichtiger Gestationsdiabetes, intrahepatische Schwangerschaftscholestase, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und fetale Komplikationen, beispielsweise die intrauterine Wachstumsrestriktion [9].

Für den Erfolg der Geburtseinleitung, d. h. die erfolgreiche vaginale Entbindung, spielt unter anderem der zervikale Reifegrad der schwangeren Frau eine ausschlaggebende Rolle [10]. Vor Aufnahme geburtseinleitender Maßnahmen erfolgt daher in der Regel die Beurteilung der Zervix anhand des international anerkannten Bishop-Scores [9]. Dieser erlaubt die Bestimmung des zervikalen Reifegrades durch die Vergabe von Punkten für die Weite des Muttermundes, die Konsistenz, Lage und Verkürzung der Zervix sowie den Höhenstand des vorangehenden Kindsteils [10]. Es gibt keine strikte Klassifikation, jedoch geht der allgemeine Konsens dahin, dass ein Bishop-Score ≤ 6 die Zervix als unreif kennzeichnet, während ein Bishop-Score > 8 eine reife Zervix beschreibt [11, 12]. Bei schwangeren Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung, die am Tag der Indikationsstellung noch keine ausreichende Zervixreife aufweisen, werden daher Therapieoptionen gewählt, welche auch auf die Zervixreifung abzielen [9].

Wirkung von Misoprostol auf die Zervixreifung

Der Wirkmechanismus von Misoprostol entspricht dem der körpereigenen Prostaglandine der E und F Serie (PGE₂, PGF₂ α) und stellt auf den physiologischen Reifeprozess der Zervix sowie die Stimulation der Uteruskontraktion ab [13].

Das Grundgerüst der Zervix besteht neben Blutgefäßen, Fibroblasten und glatten Muskelzellen hauptsächlich aus faserigem Bindegewebe, dessen extrazelluläre Matrix ein heterogenes Geflecht aus Kollagen, Elastin, Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen (GAG), insbesondere Dermatansulfat, Hyaluronsäure und Heparinsulfat darstellt [14]. Zu Beginn der Schwangerschaft bildet die Zervix eine feste, stabile Barriere, die den Geburtskanal verschließt und den Fötus vor Infektionen schützt. Im Verlauf der Gravidität kommt es durch die Abfolge synergistisch miteinander verbundener biochemischer Prozesse, die in ihrer Gesamtheit als Zervixreifung bezeichnet werden, zu einer komplexen Umgestaltung der extrazellulären Matrix, infolge derer die Zervix dünn und flexibel wird und so die vollständige Öffnung des Muttermundes unter der Geburt erlaubt [14].

Körpereigene Prostaglandine werden lokal in der Zervix und im Uterus exprimiert und spielen eine Schlüsselrolle bei der Regulation der inflammatorischen Kaskade und den Veränderungen

der Kollagenstruktur, welche charakteristisch für die Zervixreifung sind. Speziell PGE₂ stimuliert die Stroma-Fibroblasten zur gesteigerten Synthese hydrophiler GAG, insbesondere Hyaluronsäure, wodurch es zu einem erhöhten Wassereinstrom in das zervikale Gewebe kommt, infolge dessen die Bindeaffinität der GAG zu Kollagen abnimmt und die zervikale Kollagenstruktur aufgelockert wird [13, 14].

Zudem kann PGE₂ die lokale inflammatorische Reaktion modulieren, indem es zur Vasodilatation zervikaler Blutgefäße beiträgt und durch seine chemotaktische Funktion die Migration von Makrophagen und Leukozyten vermittelt [13]. Untersuchungen an zervikalen Biopsien schwangerer Frauen am Tag der Geburt zeigen, dass die Konzentration lokaler Makrophagen und Leukozyten in der Zervix zu diesem Zeitpunkt stark erhöht war [14, 15]. Diese Immunzellen sind die Quelle degradierender Enzyme wie Kollagenasen und Matrix-Metalloproteinasen (MMP), welche potenziell zur Abnahme der Kollagendichte während des Reifeprozesses beitragen. Tatsächlich konnte eine erhöhte Kollagenase-Aktivität in Biopsien humaner Zervices nachgewiesen werden, nachdem dort exogen PGE₂ appliziert wurde [16]. Gleichermäßen führte die Anwendung von Misoprostol zu höheren MMP-8 und MMP-9 Leveln und veränderter Kollagendichte und -struktur in der Zervix schwangerer Frauen [13, 17].

Die Zervixreifung ist darüber hinaus gekennzeichnet durch eine erhöhte Expression inflammatorischer Cytokine, insbesondere Interleukin (IL)-1 β , IL-8, IL-6 und TNF α [13, 14]. Diese inflammatorischen Moleküle können die Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure stimulieren und die Expression der Prostaglandinrezeptoren in Myometriumzellen *in vitro* erhöhen [18, 19]. Die Evidenz spricht zudem für einen positiven Feedback-Mechanismus zwischen Prostaglandinen und Cytokinen während der Zervixreifung; beispielsweise kann PGE-2 die IL-8 Expression konzentrationsabhängig steigern und Frauen, deren Geburt mit synthetischem PGE₂ eingeleitet wurde, wiesen nur eine Erhöhung inflammatorischer Marker auf, wenn sie erfolgreich auf die Therapie ansprachen [13, 20].

Die Zervixreifung läuft biochemisch unabhängig von der Kontraktion des Myometriums ab und geht dem Einsetzen muttermundwirksamer Eröffnungswehen zeitlich voraus. Allerdings gehen beide Prozesse physiologisch fließend ineinander über und die vollständige Öffnung des Muttermundes unter der Geburt wird erst nach dem Einsatz der Geburtswehen möglich [14].

Neben ihrer Wirkung auf die Zervixreifung weisen Prostaglandine uterotonische Aktivität auf [21]. Durch die Bindung an die G-Protein-gekoppelten PGE-Rezeptoren EP1 bis EP4 beeinflussen Prostaglandine die Kontraktion und Relaxation der glatten Muskelzellen des Uterus [13]. Die Aktivierung der Rezeptoren EP1 und EP3 vermittelt die Kontraktion, während die EP2 und EP4-vermittelten Signalkaskaden zur Muskelrelaxation führen. PGE₂ und Misoprostol binden mit divergierender Affinität und unterschiedlicher Wirkung an die einzelnen EP-Rezeptoren [21]. Misoprostol zeigt eine starke selektive Affinität zu EP3 und induziert die Myometriumkontraktion in Gewebeproben schwangerer Frauen, während mit PGE₂ ein solcher Effekt nicht beobachtet wurde [21, 22]. Darüber hinaus war die Anwendung von Misoprostol mit einer Reduktion der Kollagendichte und des Bindegewebes in diesen Proben assoziiert.

Zusammenfassend wirkt Misoprostol direkt auf die Zervixreifung und weist, im Gegensatz zu PGE₂, zusätzlich uterotonische Aktivität auf. Dies könnte dazu beitragen, dass die Geburtseinleitung unter der Anwendung von Misoprostol effizienter verläuft als unter Dinoproston, einem synthetischen PGE₂ Präparat, welches ebenfalls zur Geburtseinleitung und Zervixreifung zugelassen ist [4, 6, 23, 24].

Gegenüber Dinoproston zeigt Misoprostol eine Reihe von Vorteilen; beispielsweise die Möglichkeit zur oralen Applikation, geringe Effekte auf Bronchien und Blutgefäße und längere Haltbarkeit bei Raumtemperatur [25]. Insbesondere die orale Applikation ermöglicht die schnelle, effektive Absorption des Wirkstoffs innerhalb weniger Minuten [7] und wird von schwangeren Frauen, verglichen mit vaginalen Anwendungen als deutlich angenehmer empfunden. Darüber hinaus wird das Infektionsrisiko gesenkt, was in erster Linie für schwangere Frauen mit (frühem) vorzeitigem Blasensprung von Bedeutung sein kann [9].

Deutlich von den Prostaglandinen abzugrenzen ist die Geburtseinleitung mit Oxytocin. Oxytocin ist ein Hormon des Hypophysenhinterlappens und wirkt überwiegend auf die glatte Muskulatur der Gebärmutter, deren Kontraktion es vermittelt, indem es an die dort exprimierten Oxytocin-Rezeptoren (OTR) bindet [26]. Im Gegensatz zu Misoprostol zeigt Oxytocin keinerlei Effekt auf die Zervixreifung, weshalb die Anwendung bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix (Bishop-Score ≤ 6) kontraindiziert ist [26, 27]. Dementsprechend sollte Oxytocin nur bei einem reifen Zervixbefund oder als Sekundärtherapie, sequentiell mit auf die Zervixreifung abzielenden Therapieoptionen, angewendet werden [26-28].

Effektivität von Misoprostol in der Geburtshilfe

Misoprostol ist kein neuer Wirkstoff, sondern eine bekannte und in der klinischen Praxis als wirksam bestätigte Substanz, die schon seit Jahrzehnten in der Geburtseinleitung etabliert ist und von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als essentieller Wirkstoff in der Geburtshilfe gelistet wird [29]. Das Ergebnis einer Umfrage an 542 deutschen Perinatalzentren ergab, dass 66% der Geburtshelfer/innen Misoprostol aufgrund seiner Effektivität auch außerhalb der Zulassung *off-label* zur Geburtseinleitung verwenden [3].

In Ermangelung eines im Anwendungsgebiet zugelassenen Misoprostol-haltigen Arzneimittels wurde in der Vergangenheit häufig das als Ulkustherapeutikum zugelassene Arzneimittel Cytotec[®] verwendet, um die Geburt einzuleiten [2]. Eine Cytotec[®] Tablette enthält 200 µg Misoprostol, weshalb schwangere Frauen zur Geburtseinleitung häufig Teildosen erhielten. Da die Tabletten nicht für eine Teilung konzipiert sind, konnte mittels dieser Applikationsweise keine genaue Dosierung gewährleistet werden. Zudem existierten keine fixen Dosierungsschemata mit definierter Tagesmaximaldosis. Folglich kam es vermehrt zu unerwünschten Nebenwirkungen, einschließlich uteriner Tachysystolie, Uterusrupturen und Änderungen der fetalen Herzfrequenz, was zu negativer Berichterstattung und letztendlich zur Veröffentlichung eines Rote-Hand-Briefes durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) führte, um vor der *off-label* Anwendung mit Cytotec[®] zu warnen [30]. Konsequenterweise ermutigte das BfArM gleichzeitig Norgine dazu, das bereits in vielen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

anderen europäischen Ländern zugelassene Präparat Angusta® auch dem deutschen Markt zugänglich zu machen.

Mit der Zulassung von Angusta® und der Einführung in den deutschen Markt wird eine wesentliche Versorgungslücke geschlossen. Ärztinnen und Ärzten sowie Geburtshelfer/innen steht hiermit ein niedrigdosiertes Misoprostol-haltiges Arzneimittel mit einer Zulassung zur Geburtseinleitung zur Verfügung, welches oral applizierbar ist und eine unkomplizierte, sichere Anwendung ermöglicht, die den Empfehlungen von Fachexperten und Fachexpertinnen sowie aktueller Leitlinien entspricht [9, 31].

Die Zulassung von Angusta® basiert auf einer *full mixed application* gemäß Art. 8 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83/EG. Evidenzgrundlage dieser Zulassung stellen vorwiegend bibliografische Referenzen dar, insbesondere der Cochrane Review aus dem Jahr 2014 zum Einsatz von oralem Misoprostol in der Geburtseinleitung [32]. Ergänzt werden diese bibliografischen Quellen durch eine Studie zur Bewertung der Bioverfügbarkeit von Misoprostol in Angusta® im Vergleich zu Cytotec®.

Bei der Zulassung von Angusta® handelt es sich somit nicht um eine Zulassung eines neuen, sondern eines bekannten Wirkstoffs, dessen Einsatz in der geburtshilflichen Medizin bereits lange vor dem Jahr 2011 beschrieben wurde [25]. Ebenso ist aus Sicht von Norgine auch kein neues, von bisherigen Anwendungsgebieten von Misoprostol-Präparaten maßgeblich abweichendes Anwendungsgebiet von der Zulassung umfasst. Mit Misodel® wurde bereits 2014 ein Misoprostol-haltiges Arzneimittel zur Geburtseinleitung zugelassen [33]. Ferner handelt es sich bei Angusta® um ein reines Krankenhausprodukt, dessen Erstattung über Fallpauschalen geregelt ist. Aus Sicht von Norgine unterliegt Angusta® somit nicht der Dossierpflicht gemäß § 35a SGB V.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) teilt diese Einschätzung nicht und hat Norgine mit Schreiben vom 24.11.2020 gemäß § 11 Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) dazu aufgefordert, ein vollständiges Dossier beim G-BA einzureichen.

Norgine folgt mit vorliegendem Dossier der Aufforderung durch den G-BA. Gleichwohl vertritt Norgine weiterhin den Standpunkt, dass eine Verpflichtung zur Vorlage eines Nutzendossiers für Angusta® nicht besteht.

Die Einreichung des vorliegenden Nutzendossiers erfolgt entsprechend vorbehaltlich.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Angusta [®] wird zur Geburtseinleitung angewendet.	nein	14. September 2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation von Angusta[®] mit dem Stand Juni 2021 entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel sind der Fachinformation von Augusta® entnommen [1]. Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.

Informationen zum Wirkmechanismus von Misoprostol (Augusta®) wurden der Fachinformation sowie weiterführenden Publikationen entnommen.

Alle verwendeten Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Norgine B. V. (2020): Augusta 25 Mikrogramm Tabletten; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kohlpharma GmbH (1998): Cytotec 200 µg Tabletten; Fachinformation. Stand: 07/2018 [Zugriff: 13.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Voigt F, Goecke TW, Najjari L, Pecks U, Maass N, Rath W (2015): Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: a national survey. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*; 187:85-9.
4. Alfirovic Z, Aflaifel N, Weeks A (2014): Oral misoprostol for induction of labour. Edited in 2018. *Cochrane Database Syst Rev*; (6):CD001338.
5. Chatsis V, Frey N (2018): CADTH Rapid Response Reports. In: *Misoprostol for Cervical Ripening and Induction of Labour: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
6. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, et al. (2021): Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*; 6(6):CD014484.
7. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC (2007): Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*; 99 Suppl 2:S160-7.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdAE) (2020): Stellungnahme zur Anwendung von Cytotec® (Misoprostol) in der Geburtshilfe. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-1-2/093h/index.php>.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2020): Induction of labour. S2k-Guideline of the German Society of

- Gynecology and Obstetrics. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-088.html>.
10. Crane JM (2006): Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clinical obstetrics and gynecology*; 49(3):573-84.
 11. Levine LD (2020): Cervical ripening: Why we do what we do. *Seminars in perinatology*; 44(2):151216.
 12. Stephenson ML, Wing DA (2015): A novel misoprostol delivery system for induction of labor: clinical utility and patient considerations. *Drug Des Devel Ther*; 9:2321-7.
 13. Bakker R, Pierce S, Myers D (2017): The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet*; 296(2):167-79.
 14. Yellon SM (2020): Immunobiology of Cervix Ripening. *Front Immunol*; 10(3156):3156.
 15. Dubicke A, Ekman-Ordeberg G, Mazurek P, Miller L, Yellon SM (2016): Density of Stromal Cells and Macrophages Associated With Collagen Remodeling in the Human Cervix in Preterm and Term Birth. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*; 23(5):595-603.
 16. Osmer R, Rath W, Adelman-Grill BC, Fittkow C, Szeverenyi M, Kuhn W (1991): Collagenase activity in the human cervix uteri after prostaglandin E2 application during the first trimester. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*; 42(1):29-32.
 17. Aronsson A, Ulfgren AK, Stabi B, Stavreus-Evers A, Gemzell-Danielsson K (2005): The effect of orally and vaginally administered misoprostol on inflammatory mediators and cervical ripening during early pregnancy. *Contraception*; 72(1):33-9.
 18. Erkinheimo TL, Saukkonen K, Narko K, Jalkanen J, Ylikorkala O, Ristimäki A (2000): Expression of cyclooxygenase-2 and prostanoid receptors by human myometrium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 85(9):3468-75.
 19. Hansen WR, Keelan JA, Skinner SJ, Mitchell MD (1999): Key enzymes of prostaglandin biosynthesis and metabolism. Coordinate regulation of expression by cytokines in gestational tissues: a review. *Prostaglandins & other lipid mediators*; 57(4):243-57.
 20. Sahlin L, Stjernholm-Vladic Y, Roos N, Masironi B, Ekman-Ordeberg G (2008): Impaired leukocyte influx in cervix of postterm women not responding to prostaglandin priming. *Reprod Biol Endocrinol*; 6:36.
 21. Chiossi G, Costantine MM, Bytautiene E, Kechichian T, Hankins GD, Sbrana E, et al. (2012): The effects of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 on in vitro myometrial contractility and uterine structure. *Am J Perinatol*; 29(8):615-22.
 22. Lyons C, Beharry K, Akmal Y, Attenello F, Nageotte MP (2003): In vitro response of prostaglandin E2 receptor (EP3) in the term pregnant rat uterus and cervix to misoprostol. *Prostaglandins & other lipid mediators*; 70(3-4):317-29.
 23. Ferring Arzneimittel GmbH (2001): PROPESS® 10 mg vaginales Freisetzungssystem; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 24. Pfizer Pharma GmbH (1990): PREPIDIL® Gel; Fachinformation. Stand: 05/2021 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 25. Weeks AD, Fiala C, Safar P (2005): Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*; 112(3):269-72.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. PANPHARMA (2004): Oxytocin PANPHARMA 3 I. E./1 ml und 10. I. E./1 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 11/2020 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Arrowsmith S (2020): Oxytocin and vasopressin signalling and myometrial contraction. *Current Opinion in Physiology*; 13:62-70.
28. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T (2009): Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):CD003246.
29. World Health Organization (WHO) (2013): WHO model list of essential medicines : 18th list, April 2013. . Geneva: World Health Organization. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/93142>.
30. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2020): Cytotec® (Misoprostol): Risiken im Zusammenhang mit einer Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung („off-label-use“). Rote-Hand-Brief vom 16. März 2020. [Zugriff: 25.04.2021]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-cytotec.html>.
31. World Health Organization (WHO) (2018): WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term. World Health Organization, 2018. Geneva: World Health Organization. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30629393/>.
32. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A (2014): Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*; (6):CD001338.
33. Ferring Arzneimittel GmbH (2014): MISODEL 200 Mikrogramm vaginales Wirkstofffreisetzungssystem; Fachinformation. Stand: 01/2018 [Zugriff: 13.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.