LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

27. august 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

Cytotec, tabletter

0. D.SP.NR.
7642

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Cytotec.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Misoprostol 0,2 mg.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter.
Tabletterne er hvide, sekskantede og mærket "Searle 1461".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Profylakse mod NSAID-induceret ventrikelulcus hos patienter med særlig risiko for at udvikle ventrikelulcera, f.eks. ældre og patienter med tidligere ventrikelulcussygdom.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Voksne: 1 tablet 2-4 gange daglig.

Cytotec skal tages umiddelbart efter mad. Cytotec tages samtidig med NSAID, når samtidig behandling er relevant.
Bør indtages straks efter måltiderne for at nedsætte tendensen til gastrointestinale bivirkninger.

Den sidste dosis tages ved sengetid.

Børn:
Lægemidlet bør ikke anvendes til børn, da der ikke er dokumentation for sikkerhed og effekt hos børn.

Ældre:
Dosisjustering ikke nødvendigt.

Nedsat nyrefunktion:
Dosisreduktion kan være nødvendig ved nedsat nyrefunktion.

4.3 Kontraindikationer

- Hos kvinder i den fertile alder som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4, 4.6 og 4.8)
- Misoprostol er kontraindiceret hos gravide samt hos kvinder, hvor graviditet ikke kan udelukkes, eller hos kvinder der planlægger at blive gravide, da misoprostol øger uterustonus og kontraktioner under graviditet, hvilket kan forårsage delvist eller komplet udstødelse af fosteret (se pkt. 4.4, 4.6 og 4.8).
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne samt allergi over for andre prostaglandiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kvinder i den fertile alder bør ikke behandles med misoprostol før graviditet kan udelukkes, og skal rådgives om, at det er vigtigt at anvende sikker antikonception under behandlingen. Ved mistanke om graviditet bør behandlingen med misoprostol seponeres (se pkt. 4.3, 4.6 og 4.8).

Gastrointestinal blødning, ulceration og perforation er set hos patienter, der er i samtidig behandling med NSAID og misoprostol. Læger og patienter bør være opmærksomme på ulceration, selv om der ikke forekommer gastrointestinale symptomer, og hvis nødvendigt, bør endoskopi og biopsi udføres inden brug, for at sikre at der ikke er malign sygdom i den øvre mave-tarm-kanal. Disse undersøgelser samt andre, der anses nødvendige af lægen, bør gentages med passende intervaller.

Symptomatisk respons på misoprostol udelukker ikke tilstedeværelsen af en malign mavesygdom.

Særlig forsigtighed bør udvises ved patienter, der er prædisponeret for diaré, f.eks. patienter med inflammatoriske tarmsygdomme. For at mindske risikoen for diarré bør misoprostol indtages med mad, og antacida, der indeholder magnesium, bør undgås (se pkt. 4.5).

Misoprostol skal anvendes med forsigtighed til patienter, hvor dehydrering er farlig. Disse patienter skal overvåges nøje.

Resultater fra kliniske studier tyder på, at misoprostol ikke medfører hypotension ved doser, der har en stimulerende heling på mavesår og sår på tolvfingertarmen. Misoprostol bør dog anvendes med forsigtighed ved sygdomstilstande, hvor hypotension kan udløse alvorlige komplikationer, som f.eks. cerebrovaskulær sygdom, koronar arteriesygdom, eller alvorlige perifere vaskulære sygdomme, herunder hypertension.

Bør gives med forsigtighed til patienter med svær arteriosclerose.
Gastroduodenale ulcera forekommer ikke sjældent trodsbehandling med misoprostol.
Misoprostol bør sædvanligvis kun anvendes ved korttidsbehandling, idet effekten efter mere end 3 måneders behandling er usikker.

Effekt ved duodenalulcus er på li/nie med effekt af H_2-antagonister, hvorfor H_2-antagonister er førstevalgspræparater ved NSAID-induceret duodenalulcus.

Hjælpestof
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse af NSAID og misoprostol kan i sjældne tilfælde medføre stigning i transaminase samt perifert ødem.

Misoprostol bliver hovedsageligt metaboliseret via fedtsyreoxideringssystemer og har ikke vist bivirkninger på mikrosomal leveroxidase med blandet funktion (P450) enzymsystem. I specifikke studier er der ikke set klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner med antipyrin eller diazepam. En beskeden stigning i propranololkoncentrationer (gennemsnit ca. 20 % i AUC, 30 % i Cmax) er blevet observeret ved gentagne doser af misoprostol.

Bør ikke anvendes sammen med antacida, der indeholder magnesium, da disse forværrer den misoprostolinducerede diarré.

Interaktionsstudier med misoprostol og adskillige NSAID viser ingen klinisk signifikant effekt på kinetikken af ibuprofen, diclofenac, piroxicam, aspirin, naproxen eller indomethacin.

4.6 Graviditet og amning

Kontraindiceret.

Kvinder i den fertile alder:
Kvinder i den fertile alder skal informeres om risikoen for teratogenicitet før behandling med Cytotec. Behandling må ikke påbegyndes, før graviditet er udelukket, og kvinder skal informeres grundigt om vigtigheden af sikker kontraception, mens de får behandling. Hvis der er mistanke om graviditet, skal behandlingen straks seponeres (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet:
Misoprostol er kontraindiceret under graviditet, da det inducerer uterine kontraktioner, og er forbundet med abort, for tidlig fødsel, føtal død og føtale misdannelser. En forøget risiko for misdannelser på ca. 3 gange blev rapporteret under graviditeter, der blev eksponeret for misoprostol i første trimester sammenlignet med en incidens i kontrolgruppen på 2 %. Specielt prænatal eksponering for misoprostol er blevet forbundet med Møbius syndrom (kongenital facial paralyse der forårsager hypomimi, problemer med at sutte og synke og problemer med øjenbevægelser, med eller uden defekter i lemmerne); amniotisk båndsyndrom (deformiteter af lemmer/amputationer, særligt klumpfod, acheiria, oligodaktyli, ganespalte) og anomalier i centralnervesystemet (cerebrale og kraniale anomalier som f.eks. anencefali, hydrocefali, cerebellar hypoplasi, neuralrørsdefekter). Andre defekter er blevet observeret, herunder artrogrypose.

Som en konsekvens heraf:
- Skal kvinder informeres om risikoen for teratogenicitet.
- Skal en grundig overvågning i form af ultralydsscanning af graviditeten med særlig fokus på lemmerne og hovedet udføres, hvis patienten ønsker at forsætte graviditeten efter in-uteroeksponering for misoprostol.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen.

Risikoen for uterusruptur øges med gestationsalder og ved tidligere operationer på uterus, herunder kejsersnit. Multiparitet synes også at være en risikofaktor for uterusruptur.

Amning:
Misoprostol metaboliseres hurtigt til misoprostolsyre, som er biologisk aktivt, og udskilles i modermælken. Misoprostol bør ikke anvendes til ammende mødre, da udskillelsen af misoprostolsyre i modermælken kan give diarré hos det ammede barn.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.
Cytotec kan give svimmelhed. Patienter bør tilrådes forsigtighed ved maskinbetjening og bilkørsel.

4.8 Bivirkninger

Nedenstående skema viser bivirkninger, der er observeret og rapporteret under behandling med misoprostol. Bivirkningerne er anført efter organklasse og hyppighed: Meget almindelig (≥1/10); Almindelig (≥1/100 til <1/10); Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); Sjælden (≥1/10.000 til 1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Immunsystemet Ikke kendt	Anafylaktisk reaktion
Nervesystemet Almindelig	Hovedpine, svimmelhed
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig Almindelig Sjælden	 Diarré* Obstipation, opkastning, dyspepsi, flatulens, kvalme, mavesmerter*. Voldsom diarré, der har medført dehydrering.
Hud og subkutane væv Meget almindelig	Udslæt
Graviditet, puerperium og den perinatale periode Sjælden Ikke kendt	 Uterusruptur** Uterotonisk virkning, der i terapeutiske doser kan fremkalde abort. Præmatur fødsel, ufuldstændig abort, fosterdød, uterusperforation, fastsiddende placeta, fostervands-emboli, abnorm uteruskontraktion.

Det reproduktive system og mammae Ikke almindelig	 Kramper i uterus, blødningsforstyrrelser, intermenstruelle pletblødninger og vaginalblødning (inklusive blødning efter menopausen)
Sjælden	Menorrhagi, dysmenoré
Ikke kendt	Uterusblødning
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme Almindelig	 Føtal misdannelse
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke almindelig	 Feber
Ikke kendt	Kulderystelser

* Diarré og mavesmerter er dosisrelateret og ses sædvanligvis i starten af behandlingen, og er ofte forbigående. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af kraftig diarré, som kan føre til alvorlig dehydrering.
** Ruptur af uterus er i sjældne tilfælde blevet rapporteret efter indtagelse af prostaglandiner i anden eller tredje trimester af graviditeten. Ruptur af uterus opstod især hos multipara kvinder eller hos kvinder med et ar efter kejsersnit.

Kliniske studier
Over 15.000 patienter og forsøgspersoner i kliniske studier er behandlet med mindst 1 dosis misoprostol.
Ca. 30% af de behandlede patienter kan forvente at få diarré, og de gastrointestinale bivirkninger er de almindeligste bivirkninger. Diarré og mavesmerter er dosisrelaterede. De ses sædvanligvis i starten af behandlingen og er oftest forbigående. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af kraftig diarré, som kan føre til alvorlig dehydrering.

Bivirkningsprofilen for >1% incidens var den samme i subakutte (4-12 ugers varighed) og langvarige (op til 1 år) kliniske studier.

Sikkerheden ved langtidsbehandling med misoprostol (mere end 12 uger) er undersøgt i flere studier, hvor patienter er blevet behandlet kontinuerligt i op til 1 år. Der sås ingen usædvanlige uhensigtsmæssige eller unormale histologiske ændringer af maveslimhinden bestemt ved ventrikelbiopsi.

Specielle populationer:
Der er ingen signifikant forskel på sikkerhedsprofilen af misoprostol hos patienter på 65 år eller derover sammenlignet med yngre patienter.

Brugen af misoprostol til børn er endnu ikke blevet evalueret.

Der er ingen forskel i bivirkningsprofilen fra kliniske studier og fra postmarketing rapporter.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer:
Den toksiske dosis af misoprostol er ikke fastlagt, men kumulative daglige doser på 1600 mikrogram er blevet tålt, og der er kun rapporteret gastrointestinalt ubehag.
3 mg til voksne gav let og 3 mg til ældre gav moderat intoksikation.
Kliniske tegn på overdosis er sedation, rysten, kramper, åndenød, abdominalsmerter, diarré, feber, hjertebanken, hypotension og bradykardi.

Behandling:
Behandling af overdosis er symptomatisk.
Dialyse har sandsynligvis ingen effekt ved overdosering, da misoprostol metaboliseres som en fedtsyre.

4.10 Udlevering

A.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: A 02 BB 01. Midler mod mavesår og gastro-oesophageal reflux, prostaglandiner.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Cytotec er en syntetisk prostaglandin E1 analog, der fremmer sårhelingen, hæmmer ventriklens syresekretion og har mucosabeskyttende egenskaber. Ventriklens syresekretion hæmmes direkte via specifikke prostaglandinreceptorer på overfladen af mavens parietalceller.
Cytotec har uteroton effekt.
Misoprostol påvirker ikke NSAIDs gavnlige virkning på symptomer fra rheumatoid arthrit og osteoarthrose.

I raske forsøgspersoner hæmmer misoprostol den daglige og natlige basale mavesyresekretion samt syresekretionen stimuleret af histamin, pentagastrin, tetragastrin, betazol, mad og kaffe. Denne sekretionshæmmende virkning forekommer 30 minutter efter administration og varer i mindst 3 timer.

Virkning på pepsinsekretion og mængden af mavesyre:
Misoprostol nedsætter pepsinsekretionen, mavesyresekretionen og væskevolumen i mavesækken under basale og visse stimulerede forhold.

Mucosabeskyttende virkning:
Misoprostol stimulerer tolvfingertarmens bikarbonatsekretion og ventriklens mucosaproduktionen. Desuden vedligeholder misoprostol mucosas hæmodynamik.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Misoprostol metaboliseres hurtigt og primært til fri syre, misoprostolsyre, der er den primære farmakologisk aktive metabolit i blodet. Hos raske frivillige forsøgspersoner absorberes misoprostol hurtigt efter oral administration. Efter administration af én dosis er tiden til maksimal plasmakoncentration (t_{max})12 ± 3 min. for misoprostol, og elimineres hurtigt med en halveringstid ($t_{½}$) på ca. 20-30 min. Efter en enkelt dosis viser gennemsnits maksimal plasmakoncentrationen (C_{max}) et lineært dosisforhold mellem dosis og dosis over et dosisinterval på 200 – 400 mikrogram. Der er ikke set akkumulation af misoprostol i flerdosisstudier. Plasma steady state nås inden for 2 dage.

Efter oral administration af radioaktivt mærket misoprostol, udskilles ca. 73% via urinen primært som inaktive polære metabolitter.

Farmakokinetiske studier af patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion viser øget $t_{½}$, C_{max} og AUC sammenlignet med normale. Der er ingen klar sammenhæng mellem graden af nyreinsufficiens og AUC. Hos patienter med totalt nyresvigt ses cirka en fordobling af AUC hos 4 ud af 6 patienter i de farmakokinetiske studier. Serumproteinbindingen af misoprostolsyre er <90% og den er ikke afhængig af koncentration i det terapeutiske dosisområde.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Misoprostols mutagene og/eller karcinogene potentiale blev testet i 7 *in vitro* og 1 *in vivo* forsøg, og alle var negative. Der er ingen tegn på, at misoprostol påvirker forekomsten eller hyppigheden af tumorer i rotter eller i mus. Der er ingen tegn på teratogen virkning hos kaniner i doser op til 1000 mikrogram/kg eller hos rotter i doser op til 10.000 mikrogram/kg, som er de størst mulige doser som kan testes. Kaniner, der havde indtaget 1000 mikrogram/kg, havde en øget hyppighed af fosterdød. Rotter, der havde indtaget 1600 mikrogram/kg, har nedsat implantationsrate sammenlignet med en kontrolgruppe, men værdierne forblev indenfor den historiske kontrolspændvidde for stammen. Der ses postimplantationsfostertab hos rotter efter indtagelse af 10.000 mikrogram/kg. I dyreforsøg er der efter indgift af store doser Cytotec set reversibel hyperplasi af ventrikelslimhinde.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hypromellose, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat, hydrogeneret ricinusolie.

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original emballage tæt tillukket.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blisterpakning.
Pakning med 60 eller 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

11978

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

7. september 1994

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

27. august 2021