

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyprostol® - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 200 µg Misoprostol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Weiß und hexagonal mit Prägung „SEARLE“ oberhalb und „1461“ unterhalb der Bruchrille auf der einen und Bruchrille auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe von Magen- und Duodenalschleimhautläsionen, die durch Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika bedingt sind, bei Patienten mit erhöhtem Risiko, wie z.B. Magengeschwüren in der Anamnese.

Therapie von durch Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika verursachten Magen- und Duodenalschleimhautläsionen.

In jedem Fall ist zu prüfen, ob die schleimhautschädigende Medikation in ihrer Dosis reduziert oder das Medikament abgesetzt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die übliche prophylaktische Dosierung beträgt 2 - 4 x täglich 1 Tablette. Die Behandlung sollte so lange wie die Therapie des schleimhautschädigenden Medikamentes dauern.

Bei bestehenden Ulzera 4 x täglich 1 Tablette über 4 Wochen.

Um das Risiko von Diarrhoe zu minimieren, sollen die Tabletten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit während oder unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei 2 x täglicher Gabe sollten die Tabletten jeweils morgens und abends eingenommen werden.

Bei 4 x täglicher Gabe sollten die Tabletten morgens, mittags und abends, die letzte Tablette vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird bei Unverträglichkeit der üblichen Dosierung eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 5.2, Eingeschränkte Nierenfunktion).

Kinder und Jugendliche:

Es liegen bisher keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren vor.

4.3 Gegenanzeigen

Misoprostol ist kontraindiziert:

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 4.8).

Bei schwangeren Frauen oder Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann, sowie bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, da Misoprostol den Gebärmuttertonus und die Gebärmutterkontraktionen während der Schwangerschaft erhöht und so eine teilweise oder vollständige Austreibung der Frucht bewirken kann (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 4.8). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird mit Geburtsdefekten in Verbindung gebracht.

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Misoprostol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der Arzneispezialität oder gegen andere Prostaglandine.

Bei entzündlichen Darmkrankheiten.

Bei nicht eingestellter Epilepsie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung darf nur unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine Behandlung mit Misoprostol erst dann begonnen werden, nachdem eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde, und die Frauen sind umfassend über die Bedeutung einer entsprechenden Kontrazeption während der Behandlung zu unterrichten. Falls eine Schwangerschaft vermutet wird, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen (siehe Abschnitte 4.3, 4.6 und 4.8).

Blutungen, Ulzerationen und Perforationen im Gastrointestinaltrakt wurden bei Patienten beobachtet, die mit NSARs behandelt wurden und Misoprostol erhielten. Ärzte und Patienten sollten daher auch ohne bestehende gastrointestinale Symptome auf eine mögliche Ulzeration achten und, falls angezeigt, sollten vor Beginn einer Behandlung Endoskopie und Biopsien durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass keine maligne Erkrankung im Gastrointestinaltrakt vorliegt. Solche Kontrollen sowie mögliche andere Untersuchungen, die vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet werden, sollten zur Kontrolle in regelmäßigen Zeitabständen wiederholt werden.

Ein symptomatisches Ansprechen auf Misoprostol schließt das Bestehen einer malignen Krankheit im Magen-Darm-Trakt nicht aus.

Die Anwendung von Misoprostol sollte bei Patienten mit einer Prädisposition für Diarrhoe mit Vorsicht erfolgen, wie etwa Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten. Um das Risiko für eine Diarrhoe möglichst gering zu halten, sollte Misoprostol gemeinsam mit den Mahlzeiten eingenommen werden und magnesiumhaltige Antazida sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Misoprostol sollte bei Patienten, bei denen Dehydratation gefährlich werden könnte, mit Vorsicht erfolgen. Diese Patienten sollten engmaschig kontrolliert werden.

Prostaglandine der E-Serie bewirken eine ausgeprägte Vasodilatation mit der Folge einer Hypotonie. Die Ergebnisse klinischer Studien zeigen aber, dass Misoprostol bei bestimmungsgemäßer Anwendung in Dosierungen, die die Heilung von Magen- und Duodenalulzera unterstützen, zu keiner Hypotonie führt. Trotzdem sollte die Anwendung von Misoprostol mit Vorsicht erfolgen, wenn Patienten an Krankheiten

leiden, bei denen ein Blutdruckabfall mit schweren Komplikationen verbunden sein kann, wie z.B. bei zerebrovaskulären oder koronaren Gefäßkrankheiten oder schwerer peripherer Gefäßkrankheit inklusive Hypertonie.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel kann Magenverstimmungen und Diarrhoe hervorrufen, da es hydriertes Rizinusöl enthält.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika wurden in seltenen Fällen eine Erhöhung der Transaminasen, Aufstoßen und periphere Ödeme beobachtet.

Misoprostol wird hauptsächlich über Fettsäure-oxidierende Systeme metabolisiert und zeigte keine Auswirkungen auf das hepatische Cytochrom-P450-Enzymsystem. In spezifischen Studien konnten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Antipyrin oder Diazepam festgestellt werden. Eine leichte Erhöhung der Konzentrationen von Propranolol (im Mittel ungefähr 20% für AUC und 30% für C_{max}) wurde bei mehrfacher Anwendung von Misoprostol beobachtet.

Wechselwirkungsstudien mit Misoprostol und einigen NSARs zeigten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Kinetik von Ibuprofen, Diclofenac, Piroxicam, Acetylsalicylsäure, Naproxen oder Indomethacin.

Bei der zusätzlichen Einnahme niedrigdosierter Antazida wurden keine Wechselwirkungen beobachtet. Hochdosierte Antazida können zu einer Einschränkung der Bioverfügbarkeit von Misoprostol führen.

Magnesiumhaltige Antazida sollten während einer Behandlung mit Misoprostol vermieden werden, da sich damit die durch Misoprostol induzierte Diarrhoe verstärken könnte.

Während der Behandlung mit Misoprostol sollte auf die Einnahme von Laxantien verzichtet werden (Verstärkung der laxierenden Wirkung).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor der Behandlung mit Cyprostol über das Risiko einer Teratogenität aufgeklärt werden. Die Behandlung darf erst dann begonnen werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde und die Frauen umfassend über die Bedeutung einer entsprechenden Kontrazeption während der Behandlung unterrichtet worden sind. Falls eine Schwangerschaft vermutet wird, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft

Misoprostol ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert, da es Uteruskontraktionen induziert und mit Abort, Frühgeburt, Totgeburt und fetaler Fehlbildung in Zusammenhang gebracht wird. Bei Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Misoprostol im ersten Trimenon wurde über ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für Fehlbildungen berichtet, im Vergleich zu einer Inzidenz von 2% in der Kontrollgruppe. Eine pränatale Exposition gegenüber Misoprostol wurde insbesondere mit Möbius-Syndrom (angeborene Fazialisparese mit Hypomimie, Saug- und Schluckproblemen sowie Störungen der Augenbewegungen mit oder ohne Fehlbildungen an Gliedmaßen), Amniotisches-Band-Syndrom (Deformation von Gliedmaßen/Amputationen, insbesondere Klumpfuß, Acheirie, Oligodaktylie, Gaumenspalte usw.) und Anomalien des zentralen Nervensystems (zerebrale und kraniale Anomalien, wie Anenzephalie, Hydrocephalus, Kleinhirnhypoplasie, Neuralrohrdefekte) in Verbindung gebracht. Es wurden auch andere Defekte einschließlich Arthrogrypose beobachtet.

Infolgedessen:

- müssen Frauen über das Risiko einer Teratogenität informiert werden.
- wenn die Patientin eine Fortsetzung der Schwangerschaft nach der Exposition mit Misoprostol in utero wünscht, muss die Schwangerschaft engmaschig im Ultraschall überwacht werden, unter besonderer Kontrolle der Gliedmaßen und des Kopfes.

Das Risiko einer Uterusruptur erhöht sich mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer und bei früheren chirurgischen Eingriffen am Uterus, einschließlich Kaiserschnitt. Ausgeprägte Multiparität dürfte ebenfalls einen Risikofaktor für eine Uterusruptur darstellen.

Stillzeit

Misoprostol wird in der Mutter rasch zu Misoprostolsäure metabolisiert. Diese ist metabolisch aktiv und geht in die Muttermilch über. Misoprostol sollte bei stillenden Müttern nicht angewendet werden, da der Übergang in die Muttermilch bei den gestillten Kindern zu unerwünschten Wirkungen wie Diarrhoe führen könnte.

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

Misoprostol kann Schwindel verursachen. Für die Patienten ist daher beim Lenken von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit Cyprostol mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet: 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhoe*

Häufig: Bauchschmerzen*, Verstopfung, Dyspepsie, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Ausschlag

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Selten: Gebärmutterriss**

Nicht bekannt: Fruchtwasserembolie, abnormale Uteruskontraktionen, Totgeburt, unvollständiger Abort, Frühgeburt, Plazentaretention, Uterusperforation

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Vaginalblutungen (einschließlich postmenopausaler Blutungen), Zwischenblutungen, Menstruationsstörungen, Uteruskrämpfe

Selten: Menorrhagie, Dysmenorrhoe

Nicht bekannt: Uterusblutungen

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Häufig: Fetale Fehlbildung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Fieber

Nicht bekannt: Schüttelfrost

* Diarrhoe und Bauchschmerzen waren dosisabhängig, traten üblicherweise bereits frühzeitig im Verlauf der Behandlung auf und waren typischerweise selbst-beschränkend. Seltene Fälle von markanter Diarrhoe, die zu schwerer Dehydratation führten, wurden berichtet.

** Uterusrupturen wurden nach Prostaglandinen-Anwendung während des zweiten oder dritten Trimenons der Schwangerschaft berichtet, insbesondere bei Multiparität oder Narbenbildung nach Sektio.

Klinische Studien

Über 15.000 Patienten und Probanden erhielten in klinischen Studien zumindest eine Dosis Misoprostol. Die beobachteten Nebenwirkungen betrafen in erster Linie den Gastrointestinaltrakt.

Diarrhoe und Bauchschmerzen waren dosisabhängig, traten üblicherweise bereits frühzeitig im Verlauf der Behandlung auf und waren im typischerweise selbst-beschränkend. Seltene Fälle von markanter Diarrhoe, die zu schwerer Dehydratation führten, wurden berichtet.

Das Profil der Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von >1% war bei subakuten Studien (Dauer vier bis 12 Wochen) und Langzeitstudien (Dauer bis zu 1 Jahr) ähnlich.

Die Verträglichkeit von Misoprostol bei Langzeittherapie (länger als 12 Wochen) wurde in mehreren Studien erwiesen, in welchen Patienten bis zu einem Jahr behandelt wurden. Die mittels Biopsie bestimmte Morphologie der Magenschleimhaut zeigte ebenfalls keine unerwünschten oder ungewöhnlichen Veränderungen.

Spezielle Patientenpopulationen

Es gab keine signifikanten Unterschiede im Sicherheitsprofil von Misoprostol bei Patienten im Alter ab 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Die Anwendung von Misoprostol bei Kindern wurde bisher noch nicht untersucht.

Meldung des Verdachts auf 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Zeichen und Symptome einer Überdosierung

Die toxische Dosis von Misoprostol wurde beim Menschen nicht ermittelt. Zeichen einer möglichen Überdosierung können Benommenheit, Zittern, Krämpfe, Dyspnoe, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Fieber, Herzklopfen, Hypotonie oder Bradykardie sein.

Behandlung einer Überdosierung

Da Misoprostol wie eine Fettsäure metabolisiert wird, ist eine Dialyse wahrscheinlich keine geeignete Maßnahme zur Behandlung einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollten die üblichen unterstützenden Maßnahmen nach Bedarf eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prostaglandine, ATC-Code: A02BB01

Misoprostol ist ein synthetisches Analogon des Prostaglandin E₁ mit antisekretorischen, antiulzerativen und schleimhautschützenden Eigenschaften. Die antisekretorische Wirkung wird über eine direkte Wirkung auf spezifische Prostaglandinrezeptoren auf der Oberfläche von Parietalzellen im Magen vermittelt.

Beim gesunden Menschen hemmt Misoprostol sowohl die basale Magensäuresekretion während des Tages und in der Nacht als auch die durch Histamin, Pentagastrin, Nahrungsaufnahme, Tegagastrin, Betazol und Coffein stimulierte Säuresekretion. Diese antisekretorische Wirkung setzt 30 Minuten nach der Verabreichung ein und hält für mindestens drei Stunden an. Im Allgemeinen hatte nur die 200 µg-Dosis markante Wirkungen auf die nächtliche Säuresekretion oder auf die durch Histamin oder eine Mahlzeit stimulierte Sekretion.

Misoprostol vermindert die Pepsinsekretion, die Magensäuresekretion und das Magensäurevolumen sowohl unter Normalbedingungen als auch unter bestimmten Stimulationsbedingungen.

Misoprostol stimuliert die Bikarbonatsekretion im Duodenum und die Mukusproduktion im Magen. Zusätzlich hält Misoprostol auch die Hämodynamik der Schleimhaut aufrecht.

Mit der durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bedingten Synthesehemmung sämtlicher Prostaglandine wird auch das gastroprotektive Prostaglandin E blockiert, das bei anhaltender NSAR-Medikation durch Misoprostol substituiert werden kann.

Die weiteren für die Prostaglandine der E-Gruppe typischen Wirkungen, wie Steigerung der gastrointestinalen Motorik und periphere Vasodilatation, werden erst mit einer höheren Dosierung registriert.

Für Misoprostol wurde eine Induktion von Uteruskontraktionen gezeigt, die zu einem Abbruch der Schwangerschaft führen können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei gesunden Freiwilligen wird Misoprostol nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel von Misoprostolsäure nach 12 ± 3 Minuten erreicht werden. Die mittleren maximalen Plasmaspiegel (C_{max}) nach einer Einzeldosis zeigen über einen Dosisbereich von 200 bis 400 µg ein lineares Verhältnis zur verabreichten Dosis. Bei Studien mit mehrfacher Dosis wurde keine Kumulation von Misoprostolsäure festgestellt; Steady-State-Konzentrationen im Plasma wurden innerhalb von zwei Tagen erreicht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung von Misoprostolsäure beträgt <90% und ist innerhalb des therapeutischen Bereichs konzentrationsunabhängig.

Biotransformation

Misoprostol wird rasch und umfassend zu freier Misoprostolsäure metabolisiert, die auch der primäre pharmakologisch aktive Metabolit im Blut ist.

Elimination

Misoprostol wird rasch ausgeschieden mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von etwa 20 - 30 Minuten. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv-markiertem Misoprostol werden etwa 73% der verabreichten Radioaktivität primär in Form von aktiven polaren Metaboliten im Harn ausgeschieden.

Die maximalen Plasmaspiegel von Misoprostolsäure sind vermindert, wenn die Dosis gemeinsam mit Nahrung aufgenommen wird. Die Gesamtverfügbarkeit von Misoprostolsäure ist bei gemeinsamer Anwendung mit Antazida reduziert.

Misoprostol hat bei Tieren keinen Einfluss auf das Cytochrom-P450-Enzymsystem.

Spezifische Patientenpoulationen

Eingeschränkte Nierenfunktion: Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionseinschränkung zeigten eine Erhöhung von $t_{1/2}$, C_{max} und AUC bei Patienten mit eingeschränkter gegenüber solchen mit normaler Nierenfunktion. Es konnte keine eindeutige Korrelation zwischen dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung und der AUC festgestellt werden. Bei Patienten mit völligem Nierenversagen zeigte sich bei vier von sechs Patienten eine Erhöhung der AUC um etwa das Zweifache (siehe Abschnitt 4.2, Patienten mit Niereninsuffizienz).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das mutagene/kanzerogene Potenzial von Misoprostol wurde in sieben *In-vitro*-Untersuchungen und einer *In-vivo*-Untersuchung geprüft, die alle negative Ergebnisse erbrachten.

Es gab keinen Hinweis auf eine Wirkung von Misoprostol auf das Auftreten oder die Inzidenz von Tumoren bei Ratten und Mäusen.

Es gab keinen Hinweis auf eine Teratogenität bei Kaninchen mit Dosierungen bis zu 1.000 µg/kg oder bei Ratten mit Dosierungen bis zu 10.000 µg/kg, die aufgrund der Toxizität bei den Muttertieren die höchsten Dosierungen waren, die geprüft werden konnten. Bei Kaninchen mit Dosierungen von 1000 µg/kg zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Embryonaltod. Ratten, die Dosierungen von 1.600 µg/kg erhielten, zeigten eine verminderte Implantationsrate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, aber die Werte blieben innerhalb des historischen Kontrollbereichs für diesen Stamm. Bei Ratten mit 10.000 µg/kg wurde embryonaler/fötaler Fruchttod nach Implantation beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Natriumstärkeglykolat
Hydriertes Rizinusöl

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 Tabletten in PVC-Blister

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-19557

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Dezember 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

06/2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten