

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cytotec 0,2 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Misoprostol 0,2 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Tablettene er hvite, merket Searle 1461.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging av ventrikel- og duodenalsår ved samtidig behandling med ikke-steroid anti-inflammatoriske midler hos pasienter med legemiddel-relaterte sår i anamnesen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksen: 0,2 mg 2-4 ganger daglig. Tas **umiddelbart** etter måltid, og sammen med NSAID hvis mulig. Den siste dosen bør tas ved leggetid.

Eldre: Dosejustering er ikke nødvendig

Nyresvikt: Ved oppstart av behandling av pasienter med nyresvikt, bør en lavere dose brukes.

4.3 Kontraindikasjoner

Misoprostol er kontraindisert:

- Hos kvinner i fertil alder som ikke bruker effektive prevensjonsmidler (se pkt. 4.4, 4.6 og 4.8)
- Hos gravide, eller dersom graviditet ikke er utelukket, og hos kvinner som planlegger å bli gravide, da misoprostol gir økt uterin tonus og uteruskontraksjoner, som kan medføre en partiell eller fullstendig abort (se pkt. 4.4, 4.6, 4.8). Bruk under graviditet har vært assosiert med fosterskader.
- Ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor andre prostaglandiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlig gastrointestinal skade som blødning, ulcerasjoner og perforasjon har vært rapportert hos pasienter behandlet med et NSAID samtidig med misoprostol. Leger og pasienter bør være oppmerksomme på ulcerasjon selv om det ikke foreligger gastrointestinale symptomer, og hvis nødvendig skal endoskopi og biopsi utføres før oppstart for å sikre at det ikke foreligger malign sykdom i øvre gastrointestinaltraktus. Disse, og eventuelle andre undersøkelser som legen anser er nødvendig, bør gjentas med passende intervaller under oppfølgingen av pasienten.

Symptomatisk respons på misoprostol forhindrer ikke tilstedeværelse av malignitet i magetarmkanalen

Kvinner i fertil alder skal informeres om viktigheten av å bruke adekvat antikonsepsjon under behandlingen. Behandlingen skal ikke påbegynnes før graviditet er utelukket. Ved mistanke om

graviditet skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.3, 4.6 og 4.8).

Pasienter som er predisponert for diaré, som for eksempel de med inflammatorisk tarmsykdom, bør overvåkes nøye. For å begrense risikoen for diaré, skal misoprostol tas umiddelbart etter måltid. Antacida som inneholder magnesium skal unngås (se pkt. 4.5).

Pasienter som kan ta skade av evt. dehydrering skal følges nøye.

Resultater fra kliniske studier indikerer at misoprostol ikke gir hypotensjon ved doser som er effektive til behandling av sår i magesekk eller tolvfingertarm. Misoprostol skal likevel brukes med forsiktighet når det foreligger tilstander hvor hypotensjon kan medføre plutselige alvorlige komplikasjoner, for eksempel ved cerebrovaskulær sykdom, koronararteriesykdom eller alvorlig perifer vaskulær sykdom, inklusiv hypertensjon.

Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år er ennå ikke blitt fastsatt.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av NSAIDs og misoprostol kan i sjeldne tilfeller gi en transaminaseøkning og perifert ødem.

Cytotec blir hovedsakelig metabolisert av fettsyreoksidasjonssystemet, og har ikke vist noen negative effekter på det hepatiske cytokrom P450-systemet. Det er ikke vist signifikante farmakokinetiske interaksjoner med antipyrin eller diazepam i spesifikke studier. En beskjeden økning i propranololkonsentrasjoner (gjennomsnittlig ca 20% økning i AUC, og 30% økning i C_{max}) er sett ved gjentatt dosering av misoprostol. Interaksjonsstudier med misoprostol og flere NSAIDs viste ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til ibuprofen, diklofenak, piroksikam, acetylsalisylsyre, naproksen eller indometacin.

Antacida som inneholder magnesium bør unngås under behandling med misoprostol, da det er vist å forverre misoprostol-indusert diaré.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal før behandling med Cytotec informeres om risikoen for teratogenisitet. Behandlingen skal ikke initieres før en eventuell graviditet er utelukket, og kvinner må få full rådgivning om hvor viktig det er å bruke egnede prevensjonsmidler under behandlingen. Hvis det er mistanke om graviditet, skal legemidlet seponeres umiddelbart (se pkt. 4.3. og 4.4).

Graviditet

Misoprostol er kontraindisert ved graviditet da det kan indusere uteruskontraksjoner og er assosiert med abort, prematur fødsel, fosterdød og misdannelser hos fostre. Det er rapportert ca. 3 ganger økning i risiko for misdannelser ved eksponering av misoprostol i første trimester av et svangerskap, sammenlignet med forekomsten i kontrollgruppen på 2 %. Prenatal eksponering for misoprostol har særlig vært assosiert med Møbius syndrom (medfødte ansiktslammelser som fører til hypomimi, problemer med suging og svelging og øyebevegelser, med eller uten misdannelser i armer og bein); amnionbånd syndrom (blant annet misdannelser i armer og bein/amputasjoner, spesielt klumpfot, medfødt mangel på hånd/hender (acheiri), for få fingre eller tær (oligodaktyli) og ganespalte) og anomalier i sentralnervesystemet (cerebrale og kraniale misdannelser som anencefali, hydrocefali, cerebellær hypoplasi, nevrالرrsmisdannelser). Andre misdannelser, inklusiv artrogyrpose har blitt observert.

Følgelig

- Kvinner skal informeres om risikoen for teratogenisitet.
- Hvis pasienten ønsker å fortsette svangerskapet etter eksponering for misoprostol *in utero*, må svangerskapet følges tett ved hjelp av ultralyd med spesielt fokus på armer, bein og hode.

Risiko for uterusruptur øker med økende svangerskapsalder og tidligere kirurgi i uterus, inklusiv keisersnitt. Kvinner som har født fem eller flere barn (grand multipara) ser også ut til å ha høyere risiko for uterusruptur.

Amming

Misoprostol metaboliseres hurtig hos moren, til misoprostolsyre, som er biologisk aktiv og utskilles i morsmelk. Misoprostol skal ikke brukes ved amming da utskillelsen av misoprostolsyre kan gi bivirkninger som for eksempel diaré hos barn som ammes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Cytotec kan forårsake svimmelhet, og pasienter bør rådes til forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Den mest vanlige bivirkningen er diaré. Diaré er rapportert hos ca. 13% av pasientene i kliniske studier. Ved å ta Cytotec direkte etter et måltid, samt unngå bruk av antacida som primært inneholder magnesium, kan tendensen til diaré minimaliseres.

MedDRA frekvenskonvensjon:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data)

MedDRA system organklasse	Bivirkning
<i>frekvens</i>	
Forstyrrelser i immunsystemet	
<i>Ikke kjent</i>	Anafylaktisk reaksjon
Nevrologiske sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Svimmelhet, hodepine
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	Diaré*
<i>Vanlige</i>	Abdominale smerter*, forstoppelse, dyspepsi, flatulens, kvalme, brekninger
<i>Sjeldne</i>	Kraftig diaré som fører til alvorlig dehydrering
Hud- og underhudssykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	Utslett

Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Uterusruptur**
<i>Sjeldne</i>	
<i>Ikke kjent</i>	Amnionvæske emboli, unormale uteruskontraksjoner, fosterdød, ufullstendig abort, prematur fødsel, restplacenta, uterusperforasjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginalblødninger (inklusive postmenopausal blødning), mellomblødninger, menstruasjonsforstyrrelser, uteruskrampes.
<i>Mindre vanlige</i>	
<i>Sjeldne</i>	Menoragi, dysmenorré
<i>Ikke kjent</i>	Uterusblødning
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Misdannelse hos foster
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
<i>Mindre vanlige</i>	Feber
<i>Ikke kjent</i>	Frysninger

*Diaré og magesmerter er doserelaterte, debuterer som regel i begynnelsen av behandlingen og er vanligvis forbigående. Sjeldne tilfeller av kraftig diaré som fører til alvorlig dehydrering er rapportert.

** Uterusruptur er rapportert som en mindre vanlig bivirkning etter prostaglandininntak i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Uterusruptur oppsto spesielt hos kvinner som har født tidligere eller hos kvinner med arr etter keisersnitt.

Bivirkningsprofilen ved langtidsbehandling (opptil ett år) med misoprostol i kombinasjon med NSAIDs ser ut til å være sammenlignbar med bivirkningsprofilen sett ved korttidsbehandling.

Kliniske studier

Mer enn 15 000 personer har deltatt i kliniske studier hvor de fikk minst en dose misoprostol. Bivirkninger var hovedsakelig av gastrointestinal karakter.

Diaré og magesmerter var doserelaterte, debuterte som regel i begynnelsen av behandlingen og var vanligvis forbigående. Sjeldne tilfeller av kraftig diaré som førte til alvorlig dehydrering er rapportert. Bivirkningsprofilen med >1% forekomst var lik for subakutte kliniske studier (fire til tolv ukers varighet) og langtidsstudier (opptil ett år).

Sikkerheten ved langtidsbruk av misoprostol (mer enn 12 uker) er vist i flere studier hvor pasientene ble behandlet sammenhengende i opptil ett år. Det ble ikke sett uønskede eller uvanlige morfologiske endringer ved biopsi fra mageslimhinne.

Spesielle pasientpopulasjoner

Det var ingen signifikante forskjeller i sikkerhetsprofilen til misoprostol hos eldre pasienter (≥ 65 år) sammenliknet med yngre pasienter.

Bruk av misoprostol til barn er ikke undersøkt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer på overdose

Toksisiteten av misoprostol har ikke blitt fastslått på mennesker, men kumulative daglige doser på 1600 mcg har blitt tolerert med bare gastrointestinalt ubehag rapportert. Kliniske tegn som kan tyde på overdose inkluderer tretthet, skjelving, krampetrekninger, pustevansker, mageknip, diaré, feber, hjertebank, lavt blodtrykk, lav puls.

Behandling av overdose

Ved overdose bør man gi symptomatisk og understøttende behandling. Dialyse er ikke egnet behandling ved overdose, da misoprostol metaboliseres som en fettsyre.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Prostaglandinanalogue. ATC-kode: A02B B01. Misoprostol er en syntetisk prostaglandin E1 analog som hemmer syresekresjon i magen og har slimhinnebeskyttende egenskaper.

Cytotec styrker det naturlige øvre gastrointestinale slimhinneforsvar på forskjellige måter. Syresekresjon hemmes og magesyren minskes. Pepsinproduksjonen synker. Slimhinneproduksjonen stimuleres og beskytter mageslimhinnen. Sekresjonen av bikarbonat i duodenum øker også. Den antisekretoriske effekten inntreffer 30 minutter etter inntak, og består i minst tre timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Cytotec absorberes hurtig fra mave-tarmkanalen og maksimal plasma-konsentrasjon av den aktive metabolitten misoprostolsyre oppnås innen 30 minutter. Plasma halveringstid er ca 20-30 minutter. Administrasjon av Cytotec sammen med mat endrer ikke biotilgjengeligheten av misoprostolsyre, men reduserer plasmakonsentrasjonen på grunn av langsommere absorpsjonshastighet. Proteinbindingen er mindre enn 90% og konsentrasjonsavhengig ved terapeutiske doser. Fordelingen av Cytotec i ulike organ er ukjent. Cytotec blir metabolisert av fettsyreoksidasjonssystemet og ca. 70% blir utskilt som misoprostolsyre i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det mutasjonsfremkallende/kreftfremkallende potensialet for misoprostol ble testet i syv *in vitro* tests og en *in vivo* test, der alle tester viste negativt resultat.

Det ble ikke bevist noen effekt av misoprostol på svulst forekomst eller utbredelse på rotter og mus.

Det var ingen bevis på teratogen effekt hos kaniner i doser opptil 1000 mcg/kg og heller ikke på rotter ved doser på opptil 10.000 mcg/kg, som var den høyeste dosen som var mulig i en test på grunn av moderlig forgiftning. Hos kaniner som fikk 1000 mcg/kg ble det en økning i tilfeller av embryonisk død. Rotter som fikk 1600 mcg/kg fikk redusert implanteringer sammenlignet med en kontrollgruppe, men verdien forble innenfor den historiske kontrollgrensen for denne rasen. Tap av implanterte embryoner ble observert hos rotter som ble gitt 10.000 mcg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Methylhydroxypropylcellulose
Mikrokrystallisk cellulose
Natriumkarboksymetylstivelse
Hydrogenert ricinusolje

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumsblistar.
Pakningsstørrelse: 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

00-8063

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.12.94
Dato for siste fornyelse: 27.10.09

10. OPPDATERINGSDATO

14.04.2021