

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cytotec, tabletten 200 microgram

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 microgram misoprostol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten
Beschrijving: witte hexagonale tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Preventie van maag- en darmulcera, veroorzaakt door niet-steroïde antiflogistica, tijdens gebruik van NSAID's door patiënten met reumatische aandoeningen die een hoog risico op dergelijke ulceraties of complicaties hebben: bijv. ouderen of patiënten met maagklachten, ulcus pepticum in de anamnese, gelijktijdige behandeling met corticosteroiden of ernstige aandoeningen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Preventie van door NSAID-gebruik veroorzaakte maag- en darmulcera: 400 tot 800 microgram per dag, in verdeelde doses direct na de maaltijden en voor het slapen gaan.

De behandeling met NSAID's kan worden voortgezet. Zo mogelijk dienen Cytotec en NSAID's tegelijk worden ingenomen.

Het optreden van diarree als bijwerking kan tot een minimum beperkt worden door Cytotec direct na de maaltijden en voor het slapen gaan in te nemen. Indien een antacidum noodzakelijk is dient gebruik van magnesium bevattende antacida te worden voorkomen. Indien nodig mogen aluminium bevattende antacida gelijktijdig gegeven worden ter verlichting van de pijn.

Ouderen

De gebruikelijke dosering voor volwassenen kan gebruikt worden.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn hogere plasmaspiegels van misoprostol mogelijk (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Misoprostol wordt door vetzuur-oxiderende systemen van het lichaam omgezet. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie moet rekening worden gehouden met mogelijke beïnvloeding van het

metabolisme.

Een lage aanvangsdosering wordt aanbevolen bij ernstige leverinsufficiëntie.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van Cytotec bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld.

4.3. Contra-indicaties

- Bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4, 4.6 en 4.8).
- Bij vrouwen die zwanger zijn, bij wie zwangerschap niet is uitgesloten, of die zwanger willen worden, aangezien misoprostol tijdens de zwangerschap de tonus van de uterus verhoogt en contracties van de baarmoeder tijdens de zwangerschap opwekt, wat een gedeeltelijke of volledige uitdrijving van de producten van de conceptie tot gevolg kan hebben (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8). Gebruik tijdens de zwangerschap is in verband gebracht met geboortefwijkingen.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor andere prostaglandinen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien behandeling met Cytotec noodzakelijk is bij vrouwen in de vruchtbare levensjaren, dient zwangerschap te worden uitgesloten voordat de behandeling met Cytotec wordt gestart. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten volledig op de hoogte gebracht worden van het belang van adequate anticonceptie tijdens de behandeling met misoprostol. Indien zwangerschap wordt vermoed of een vrouw zwanger wordt tijdens behandeling met Cytotec, dan dient gebruik van het middel gestaakt te worden (zie rubrieken 4.3, 4.6, 4.8).

Preventie van ulcera duodeni door misoprostol is niet aangetoond bij patiënten die in het verleden ulcera hadden (NSAID-gerelateerde ulcera uitgesloten).

Het preventieve effect van misoprostol op het ontstaan van ulcera duodeni bij NSAID-gebruik is niet aangetoond bij een gebruik langer dan een half jaar.

Maag- en darmbloedingen, -ulcera en -perforaties hebben zich voorgedaan bij patiënten die werden behandeld met NSAID's en misoprostol. Artsen en patiënten dienen alert te blijven op maag- en darmbloedingen, ulcera en perforaties, ook bij afwezigheid van gastro-intestinale symptomen. Indien nodig geacht moet vóór gebruik van het middel een endoscopie en een biopsie uitgevoerd worden om aanwezigheid van maligniteiten in het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal uit te sluiten. Deze en andere door de arts noodzakelijk geachte onderzoeken moeten regelmatig herhaald worden in het kader van een follow-up.

Een symptomatische respons op misoprostol sluit de aanwezigheid van maligniteiten in de maag niet uit.

Patiënten met aandoeningen ten gevolge waarvan diarree kan optreden (zoals inflammatoire darmaandoeningen) of waarbij dehydratie tot gevaarlijke situaties zou kunnen leiden dienen nauwlettend gevolgd te worden. Om het risico op diarree zo laag mogelijk te houden, moet misoprostol ingenomen worden met voedsel en dienen antacida die magnesium bevatten, vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

Voorzorgen

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat Cytotec geen hypotensie veroorzaakt in dosering(en) die effectief zijn in het bevorderen van de genezing van zweren in maag en duodenum. Cytotec dient echter voorzichtig te worden toegepast bij aandoeningen waarbij hypotensie ernstige complicaties zou kunnen veroorzaken, bijv. cerebrovasculaire en coronaire aandoeningen of ernstige perifere vasculaire aandoeningen inclusief hypertensie.

Er zijn geen aanwijzingen dat Cytotec effect heeft op de biotransformatie van glucose bij vrijwilligers of patiënten met diabetes mellitus.

Men dient terughoudend te zijn met gebruik van Cytotec bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Cytotec bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van NSAID's en misoprostol kan in zeldzame gevallen een verhoogde transaminasespiegel en perifeer oedeem veroorzaken.

Bij gelijktijdige inname van antacida kan de biologische beschikbaarheid van misoprostol verlaagd zijn. Antacida die magnesium bevatten dienen vermeden te worden tijdens de behandeling met misoprostol, omdat deze combinatie door misoprostol veroorzaakte diarree kan verergeren.

Cytotec wordt voornamelijk door vetzuur-oxiderende systemen omgezet en heeft geen nadelig effect op het microsomale mixed function oxidase (P-450) enzymstelsel in de lever laten zien.

In specifiek onderzoek zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties aangetoond met antipyrine of diazepam. Een lichte verhoging van de propranololconcentraties (AUC gemiddeld ongeveer 20% en C_{max} 30%) is waargenomen bij meerdere doseringen misoprostol.

In uitgebreid klinisch onderzoek zijn geen interacties waargenomen die toegeschreven kunnen worden aan Cytotec.

Aanvullend onderzoek toont geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interactie met NSAID's, inclusief acetylsalicylzuur, diclofenac, piroxicam, naproxen, indometacine en ibuprofen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen voorafgaand aan de behandeling met Cytotec te worden geïnformeerd over het risico van teratogeniciteit. De behandeling mag niet worden gestart voordat een zwangerschap is uitgesloten, en vrouwen dienen volledig te worden geadviseerd over het belang van adequate anticonceptie terwijl ze een behandeling ondergaan. Als er een zwangerschap wordt vermoed, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Zwangerschap

Misoprostol is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn, omdat het contracties van de baarmoeder opwekt en in verband wordt gebracht met abortus, vroeggeboorte, vruchtdood en foetale misvormingen. Bij zwangerschappen die tijdens het eerste trimester werden blootgesteld aan misoprostol, werd een ongeveer 3 keer zo hoog risico op misvormingen gerapporteerd, vergeleken met een incidentie van 2% bij de controlegroep. Prenatale blootstelling aan misoprostol is met name in verband gebracht met het syndroom van Möbius (aangeboren aangezichtsverlamming leidend tot hypomimie, problemen met zuigen, slikken en oogbewegingen, met of zonder ledemaatafwijkingen); amnionstrengsyndroom (misvormingen van ledematen/amputaties, voornamelijk klompvoet, acheirie, oligodactylie, gespleten verhemelte) en afwijkingen van het centraal zenuwstelsel (cerebrale en craniale afwijkingen zoals anencefalie, hydrocefalie, cerebellaire hypoplasie, neuraalbuisdefecten). Daarnaast waren andere afwijkingen waargenomen, waaronder artrogrypose.

Risico op uterusruptuur neemt toe met het vorderen van de zwangerschap en eerdere ingrepen aan de uterus, inclusief keizersnede. Multipariteit blijkt ook een risicofactor te zijn voor uterusruptuur.

Bijgevolg:

- Vrouwen dienen te worden geïnformeerd over het risico van teratogeniciteit.
- Mocht de patiënte haar zwangerschap na blootstelling aan misoprostol in de baarmoeder willen voortzetten, dan moet een zorgvuldige bewaking van de zwangerschap met echografie worden uitgevoerd, met bijzondere aandacht voor de ledematen en het hoofd.

Borstvoeding

Misoprostol wordt bij de moeder snel gemetaboliseerd tot het biologisch actieve misoprostolzuur dat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Misoprostol dient niet te worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven, omdat de uitscheiding van misoprostolzuur bijwerkingen als diarree bij de zuigeling kunnen veroorzaken.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De bijwerking duizeligheid kan zich voordoen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient met de mogelijkheid van het optreden van deze bijwerking rekening te worden gehouden.

4.8. Bijwerkingen

Onderstaande bijwerkingen zijn gerangschikt naar lichaamssysteem volgens de MedDRA-indeling, waarbij voor de frequentie gebruik wordt gemaakt van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: anafylactische reacties

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak voorkomend: duizeligheid, hoofdpijn

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak voorkomend: diarree (*)

Vaak voorkomend: buikpijn (*), obstipatie, dyspepsie, flatulentie, misselijkheid en braken

(*) Diarree en buikpijn waren dosisgerelateerd, ontstonden meestal aan het begin van de behandeling.

Kenmerkend was dat deze reacties *self-limiting* waren. Zeldzame gevallen van hevige diarree met ernstige dehydratie als gevolg zijn gerapporteerd.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak voorkomend: huiduitslag

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

Zelden: Uterusruptuur(**)

Niet bekend: Vruchtwaterembolie, abnormale contracties van de baarmoeder, vruchtdood, onvolledige abortus, vroeggeboorte en retentio placentae.

(**) Uterusruptuur is soms gerapporteerd na inname van prostaglandine tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap. Uterusrupturen deden zich vooral voor bij multipare vrouwen of bij vrouwen met een litteken als gevolg van een keizersnede.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms voorkomend: vaginale bloeding (waaronder postmenopauzale bloeding), intermenstruele bloeding, menstruatiestoornissen en uteruskrampen

Zelden voorkomend: menorrhagie en dysmenorroe

Niet bekend: bloeding van de baarmoeder

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Vaak: Foetale misvorming

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms voorkomend: koorts

Niet bekend: koude rillingen

Klinisch onderzoek

In klinisch onderzoek kregen meer dan 15.000 patiënten en proefpersonen minstens één dosis misoprostol. Bijwerkingen hadden met name betrekking op het maag-darmstelsel.

Diarree en buikpijn waren dosisgerelateerd, ontstonden meestal aan het begin van de behandeling en waren *self-limiting*. Zeldzame gevallen van hevige diarree met ernstige dehydratie als gevolg zijn gerapporteerd.

Het profiel van bijwerkingen met een incidentie van >1% was vergelijkbaar in subacute klinische onderzoeken (duur: vier tot twaalf weken) en klinische onderzoeken op lange termijn (tot één jaar).

De veiligheid van langdurige toediening (langer dan 12 weken) van misoprostol is aangetoond in verschillende onderzoeken waarin de patiënten gedurende een aangesloten periode van maximaal één jaar werden behandeld. Hieronder valt de afwezigheid van bijwerkingen of afwijkende veranderingen in de morfologie van het maagslijmvlies, vastgesteld middels een maagbiopsie.

Speciale populaties

Er waren geen significante verschillen tussen het veiligheidsprofiel van misoprostol bij patiënten van 65 jaar en ouder en dat bij jongere patiënten.

Het gebruik van misoprostol bij kinderen is nog niet onderzocht.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Tekenen en symptomen

De toxische dosis van misoprostol bij mensen is niet vastgesteld. Klinische tekenen die kunnen duiden op overdosering zijn: sedatie, tremor, convulsies, dyspneu, buikpijn, diarree, koorts, palpitaties, hypotensie en bradycardie.

Behandeling

Omdat misoprostol als een vetzuur omgezet wordt, is het onwaarschijnlijk dat dialyse een geschikte behandelingsmethode zou zijn bij overdosering. In geval van overdosering moet een geschikte standaard ondersteunde behandeling gestart worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen tegen maagzweren en gastro-oesophagale reflux-aandoeningen; prostaglandines, ATC-code: A02BB01.

Cytotec is een analoog van het natuurlijk voorkomende prostaglandine E1, dat ulcusgenezende-, maagzuur-remmende en mucosa-beschermende eigenschappen heeft. De maagzuurremmende werking wordt gemedieerd door directe aangrijping op de prostaglandinereceptoren aan het oppervlak van de

parietale cellen in de maagwand.

Bij gezonde mensen beschermt Cytotec het maag- en duodenumslimvlies zowel door remming van basale, gestimuleerde en nachtelijke maagzuursecretie, als ook door vermindering van het volume van de zuursecretie en proteolytische werking van maagzuur. De maagzuurremmende werking is 30 minuten na inname waarneembaar en houdt tenminste 3 uur aan. In het algemeen heeft de 200 microgram dosis een aanzienlijk effect op de nachtelijke secretie of op de histamine- en maaltijdgestimuleerde secretie.

Secretie van duodenaal bicarbonaat en maagmucus wordt verhoogd. Misoprostol verhoogt de secretie van duodenal bicarbonaat en maagmucosa, alsmede de bloedtoevoer van de maagmucosa. Al deze factoren dragen potentieel bij aan het beschermende effect van misoprostol op de maagwand.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij gezonde proefpersonen wordt misoprostol na orale toediening snel geabsorbeerd en omgezet in het actieve misoprostolzuur. Misoprostol wordt bijna niet gedetecteerd in plasma. Maximale plasma concentraties van misoprostolzuur worden waargenomen na 12 ± 3 minuten. Gemiddelde peak-plasmaspiegels (C_{max}) na enkelvoudige doses vertonen een lineaire relatie met de dosis over een dosisbereik van 200-400 microgram. Er treedt geen accumulatie op van misoprostolzuur in studies met meervoudige doses; plasma steady-state spiegels werden bereikt binnen twee dagen.

Gelijktijdige inname met voedsel resulteert in een vertraagde absorptie en lagere maximale plasma concentraties van misoprostolzuur.

Distributie Het vrije zuur van misoprostol is voor minder dan 90 % aan plasma-eiwit gebonden.

Metabolisme

Misoprostol ondergaat snelle de-esterificatie tot misoprostolzuur. Door verdere oxidatie en keton-reductie van misoprostolzuur worden prostaglandine F analogen gevormd.

Eliminatie Misoprostol wordt snel geëlimineerd met een eliminatiehalfwaardetijd van 20-30 minuten. Na orale toediening van ^3H -misoprostol wordt ca. 73 % van de radioactiviteit na orale toediening uitgescheiden in de urine en ca. 15 % in de faeces. Van de totale radioactiviteit wordt ca. 56 % binnen 8 uur via de urine geëlimineerd.

Speciale patiëntenpopulaties

Nierinsufficiëntie: studies naar de farmacokinetiek bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie lieten een toename zien van de $t_{1/2}$, C_{max} en AUC in vergelijking met gezonde personen. Er werd geen duidelijke relatie gevonden tussen de mate van nierinsufficiëntie en de AUC. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie ($<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) en nierfalen zijn tweevoudige toenames in de AUC waargenomen (zie rubriek 4.2).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond. In hoge doseringen is misoprostol foetotoxisch in ratten en konijnen en teratogeen in konijnen gebleken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460), natriumzetmeelglycolaat, gehydrogeneerde ricinusolie, hypromellose (E464).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 60 tabletten in polyamide/PVC/Al doordrukstrips.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle a/d IJssel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 13724

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 1990

Datum van laatste verlenging: 26 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 8 oktober 2020

NLD 20F11