SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CYTOTEC 200 microgram tabletten.

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 voor oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CYTOTEC is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de

- Behandeling van duodenum- en maagulcus.
- Behandeling van ulcera veroorzaakt door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID) gedurende de ganse duur van de behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- De behandeling van duodenumzweren met orale toediening vereist 800 microgram per dag gedurende 4 tot 8 weken:

- hetzij in 2 innamen van 2 tabletten CYTOTEC, de eerste inname 's morgens bij het ontbijt en de tweede inname 's avonds bij het slapengaan.
- hetzij in 4 dagelijkse innamen van 1 tablet CYTOTEC bij de maaltijden en bij het slapengaan.

- De dosis bij de behandeling van maagzweren is 200 microgram viermaal daags gedurende 4 tot 8 weken hetzij 1 tablet CYTOTEC bij de maaltijden en bij het slapengaan.

- De behandeling van ulcera veroorzaakt door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen vergt 400 tot 800 microgram misoprostol per dag te verdelen over 2 of 4 innamen gedurende de ganse duur van de behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen. De niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen moeten verder ingenomen worden zoals aangegeven door de behandelende arts. Indien mogelijk, wordt CYTOTEC hiermee samen ingenomen.

Gemiste dosis
Als de patiënt een dosis vergeet in te nemen of ziek is of braakt, kan de volgende dosis van CYTOTEC op het normale voorziene tijdstip (zoals vermeld in de bijsluiter) ingenomen worden; en een dubbele dosis om de gemiste dosis in te halen dient niet ingenomen te worden.

Speciale populaties
Ouderen
Er wordt geen dosisaanpassing aangeraden voor ouderen.

Nierfunctiestoornissen
Het kan nodig zijn de dosis te verminderen voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van CYTOTEC in kinderen onder de leeftijd van 18 jaar werden niet aangetoond (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Wijze van toediening
Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere prostaglandines.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8)
- Vrouwen die zwanger zijn, of bij wie een zwangerschap niet uitgesloten kan worden, of aan vrouwen die een zwangerschap plannen omdat misoprostol de uterustonus en contracties tijdens de zwangerschap verhoogt en dat kan een gedeeltelijke of volledige expulsie van de producten van de conceptie veroorzaken (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8). Gebruik tijdens de zwangerschap is in verband gebracht met geboorteafwijkingen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij dieren werd aangetoond dat prostaglandines van het E-type hypotensie kunnen veroorzaken te wijten aan perifere vasodilatatie.

De resultaten van de klinische studies wijzen erop dat misoprostol bij doseringen die werkzaam zijn om de genezing van maag- en duodenumzweren te bevorderen, geen hypotensie veroorzaakt. Misoprostol moet nochtans met voorzichtigheid gebruikt worden in ziektetoestanden waarbij hypotensie ernstige verwikkelingen kan versnellen, bijv. cerebrovasculaire ziekte, coronaire ziekte of ernstige perifere vasculaire ziekte waaronder hypertensie .

Bloedingen, ulceratie en gastro-intestinale perforatie zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig misoprostol en NSAID toegediend kregen. Artsen en patiënten moeten dus op hun hoede zijn voor ulcera, zelfs bij afwezigheid van gastro-intestinale symptomen, en, zo aangewezen, voor het gebruik een endoscopie en een biopsie uitvoeren om zeker te zijn dat er in het bovenste maagdarmstelsel geen maligne ziekte aanwezig is. Deze onderzoeken en alle andere die door de arts noodzakelijk beschouwd worden, moeten met regelmatige tussenpozen voor routinedoeleinden worden herhaald.
Een symptomatische reactie op misoprostol sluit de aanwezigheid van een gastrische maligniteit niet uit.
Patiënten die lijden aan een ziekte die gepaard gaat met diarree bijvoorbeeld bij chronische ontsteking van de darm of in het algemeen patiënten die lijden aan een ziekte die leidt tot een algemene gevaarlijke deshydratatie moeten opgevolgd worden.
Ten einde het risico op diarree te beperken, moet CYTOTEC ingenomen worden met voedsel, en antacida die magnesium bevatten moeten vermeden worden.

Bij vrouwen op vruchtbare leeftijd moet vóór de start van de behandeling met CYTOTEC een zwangerschap worden uitgesloten. Tijdens de behandeling met CYTOTEC moeten zij doeltreffende contraceptiva gebruiken. Bij vermoeden van zwangerschap moet de behandeling met CYTOTEC stopgezet worden (zie rubrieken 4.3, 4.6 en 4.8).

Speciale populaties
Nierfunctiestoornissen
Het kan nodig zijn de dosis te verminderen voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van CYTOTEC in kinderen onder de leeftijd van 18 jaar werden niet aangetoond (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

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

De gelijktijdige toediening van NSAID en misoprostol kan in zeldzame gevallen een verhoging van de transaminasen en een perifeer oedeem veroorzaken.
Een studie over de interactie van misoprostol met verschillende NSAID toont geen enkel klinisch significant effect aan op de farmacokinetische eigenschappen van ibuprofen, diclofenac, piroxicam, aspirine, naproxen of indometacine. Misoprostol interfereert niet met de gunstige effecten die NSAID hebben op symptomen van reumatoïde artritis en osteoartritis.

CYTOTEC wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door vetzuur-oxiderende systemen en toonde geen nadelige werking op het cytochroom P-450-enzymsysteem in de lever. In specifieke studies werd geen klinisch significante farmacokinetische interactie met antipyrine of diazepam aangetoond. Een geringe verhoging van de propanololconcentraties (gemiddeld ongeveer 20% voor de AUC en 30% voor de Cmax) werd waargenomen met meerdere doses misoprostol.

Magnesium bevattende antacida dienen vermeden te worden tijdens de behandeling met misoprostol aangezien ze misoprostol geïnduceerde diarree kunnen verergeren.

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 rubrieken 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). Andere afwijkingen waaronder een arthrogrypose werden waargenomen.
Het risico op uterusruptuur stijgt met verhoogde leeftijd waarop zwangerschap optreedt en bij voorafgaandelijke uteruschirurgie bv. keizersnede. Ook hoge multipariteit lijkt een risicofactor te zijn voor uterusruptuur.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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 snel gemetaboliseerd in de moeder tot misoprostolzuur dat biologisch actief is en wordt uitgescheiden in de moedermelk.
Misoprostol mag niet toegediend worden aan moeders die borstvoeding geven omdat de uitscheiding van misoprostolzuur bijwerkingen zoals diarree kan veroorzaken in het kind dat borstvoeding krijgt.

Vruchtbaarheid
De resultaten van dieronderzoek duiden op schadelijke effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

CYTOTEC kan versuffing veroorzaken. De patiënten moeten worden verwittigd betreffende het gebruik van machines en het rijden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak: ≥ 1/10
Vaak: ≥ 1/100 en < 1/10
Soms: ≥ 1/1 000 en < 1/100
Zelden: ≥ 1/10 000 en < 1/1 000
Zeer zelden: < 1/10 000
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Diarree*
Vaak	Buikpijn*, constipatie, dyspepsie, flatulentie, misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Rash
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	
Zelden	Uterusruptuur**
Niet bekend	Vruchtwaterembolie, abnormale baarmoedercontracties, foetale dood, onvolledige abortus, vroeggeboorte, weerhouden placenta, baarmoederperforatie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Vaginale bloedingen (postmenopauzale bloedingen inbegrepen), intermenstruele bloedingen, menstruele stoornissen, baarmoederkrampen, onregelmatige menstruatie
Zelden	Menorragie, dysmenorroe
Niet bekend	Baarmoederbloedingen
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	
Vaak	Foetale misvorming
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Niet bekend	Rillingen
Soms	Pyrexia

**Diarree en buikpijn waren dosisafhankelijk, traden gewoonlijk op in het begin van de behandeling en verdwenen vanzelf. Zelden werd een hevige diarree gemeld die leidt tot ernstige deshydratatie.*
***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.*

Klinische studies
In klinische studies kregen meer dan 15 000 patiënten minstens één dosis misoprostol. Er traden vooral gastrointestinale bijwerkingen op.

Het profiel van de bijwerkingen met een incidentie van > 1% was gelijkaardig voor de subacute (4 tot 12 weken) en de klinische studies op langere termijn (tot 1 jaar).

De toediening van misoprostol voor een lange periode (> 12 weken) werd als veilig bevonden in verschillende studies met patiënten die een continue behandeling van een jaar kregen. Geen enkele ongewenste of ongewone verandering in de morfologie van het maagmucosa, bepaald via biopsie, werd waargenomen.

Speciale populaties
Er is geen significant verschil tussen patiënten ouder dan 65 en jongere patiënten.
Het gebruik van misoprostol bij kinderen werd nog niet beoordeeld.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website:www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De toxische dosis is niet vastgelegd bij de mens.

Tekenen en symptomen
Klinische tekenen van overdosering kunnen zijn: sedatie, tremor, convulsies, dyspnoe, abdominale pijn, diarree, koorts, palpitatie, hypotensie, bradycardie.

Behandeling
De behandeling ervan is symptomatisch.
Aangezien misoprostol wordt gemetaboliseerd tot misoprostolzuur, is dialyse geen aangewezen behandeling.

Patiënten met nierfunctiestoornissen
Het kan nodig zijn de dosis te verminderen voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).
Nierfunctiestoornissen: Farmacokinetische studies in patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen toonden een stijging van de $t_{½}$ C_{max}, en de AUC bij patiënten met verminderde nierfunctie in vergelijking met patiënten met normale nierfunctie. Er werd geen duidelijke correlatie gevonden tussen de graad van verminderde nierfunctie en de AUC. Bij patiënten met totaal nierfalen was er ongeveer een tweevoudige stijging van de AUC bij 4 van de 6 patiënten (zie rubriek 4.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: prostaglandines, ATC-code: A02BB01.

Werkingsmechanisme
CYTOTEC is een synthetisch prostaglandine E_1 analoog.

Farmacodynamische effecten
CYTOTEC inhibeert de maagzuursecretie, zowel basaal als na stimulatie met histamine, pentagastrine, voedsel of koffie. CYTOTEC remt eveneens nachtelijke zuurafscheiding.
Studies bij dieren tonen aan dat de inhibitie van maagzuursecretie eerder toe te schrijven is aan een directe werking op de pariëtale cellen dan aan onrechtstreekse mechanismen.
Zowel dierproeven als klinische studies tonen aan dat er geen waarneembare invloed is op de serumspiegels van gastrine.

Bij mens en dier heeft CYTOTEC cytoprotectieve eigenschappen die de integriteit van de maag- en duodenum-mucosabarrière kunnen versterken tegen de werking van een beschadigend agens.

CYTOTEC stimuleert de normale fysiologische mechanismen in de gastro-duodenale mucosa: bij de mens stimuleert CYTOTEC de bicarbonaatsecretie, het verhoogt de mucusproductie en het mucosaal bloedvolume. Het is niet gekend in hoever het cytoprotectief effect bijdraagt tot de genezing van het ulcus.

Het gebruik van misoprostol bij kinderen werd nog niet geëvalueerd. Daarom is het gebruik van CYTOTEC niet aangewezen bij kinderen jonger dan 18 jaar (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale inname van CYTOTEC kon geen misoprostol gevonden worden in het bloed.

Biotransformatie
Het wordt snel en intens ontesterd tot zijn enig en actief metaboliet, het misoprostolzuur, waarvoor een maximale plasmaconcentratie, gemeten met R.I.A., bekomen wordt binnen de 30 minuten.

Distributie
Bij therapeutische doses is de serum-eiwitbinding van misoprostolzuur onafhankelijk van zijn concentratie en ligt tussen 80 tot 90%.

Eliminatie
Misoprostolzuur zelf wordt verder gemetaboliseerd tot inactieve bestanddelen door oxydatiesystemen in de diverse organen van het lichaam. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van misoprostolzuur is 20 tot 40 minuten. In de urine worden slechts verwaarloosbare hoeveelheden actief product teruggevonden.
De essentiële factor in de eliminatie van de actieve metaboliet is metabolisatie en niet excretie.

Speciale populaties
Nierfunctiestoornissen
Farmacokinetische studies in patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen toonden een stijging van de $t_{½}$ C_{max}, en de AUC bij patiënten met verminderde nierfunctie in vergelijking met patiënten met normale nierfunctie. Er werd geen duidelijke correlatie gevonden tussen de graad van verminderde nierfunctie en de AUC. Bij patiënten met totaal nierfalen was er ongeveer een tweevoudige stijging van de AUC bij 4 van de 6 patiënten (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken met herhaalde doseringen bij honden, ratten en muizen waarbij doses werden gebruikt die meerdere malen hoger waren dan de voor mensen bestemde dosis, werd hyperplasie van de maagslijmwand waargenomen. Bij ratten en honden was hyperplasie omkeerbaar bij stopzetting van misoprostol na een jaar toediening. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk.

Dieronderzoek naar reproductietoxiciteit (vruchtbaarheid, teratogeniciteit en peri/postnatale toxiciteit) bij drachtige ratten en konijnen leverde geen bewijs van teratogeniciteit. Er werd geen teratogeniciteit aangetoond noch bij konijnen wanneer orale dosissen tot 1000 mcg/kg gedurende de organogenese werden toegediend, noch bij ratten wanneer orale dosissen tot 10.000 mcg/kg/dag gedurende de organogenese werden toegediend, en deze waren de hoogste dosissen die getest konden vanwege de maternale toxiciteit. Bij konijnen resulteerde de toediening van 1000 mcg/kg/dag (62,5 x de dosis bij de mens) in een verhoogde incidentie van embryodood (verhoogd aantal resorpties). Er werd geen teratogeniciteit of embryo-foetale toxiciteit bij ratten aangetoond. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling resulteerde de toediening bij ratten van orale dosissen tot 10.000 mcg misoprostol/kg/dag (625 x de dosis bij de mens) in vertraagde groei van de jongen zonder de overleving significant te beïnvloeden. Wanneer misoprostol aan zich voortplantende mannelijke en vrouwelijke ratten in dosissen van 6,25 keer tot 625 keer de maximaal aanbevolen therapeutische dosis bij de mens werd toegediend, leidde dit tot dosis-gerelateerde pre- en post-implantatieverliezen en een significante vermindering van het aantal levende jongen bij de hoogste dosis. Deze bevindingen wijzen op de mogelijkheid van een algemeen schadelijk effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

Er zijn geen reproductieve toxiciteitstudies uitgevoerd in muizen.

Misoprostol was negatief in een batterij van 6 in vitro assays en één in vivo test om het mutageen potentieel te evalueren. Bij onderzoeken naar carcinogeen potentieel bij ratten en muizen werd besloten dat er geen risico van carcinogeen gevaar was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylmethylcellulose 2910, microkristallijne cellulose, natriumamyloglycolaat, gehydrogeneerde ricinusolie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°-25° C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking van 28 en 112 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, B-1050 Brussel.

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

BE134093

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:12 mei 1986
Datum van laatste hernieuwing: 11 juni 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2024

24E06