FASS

Cytotec®

Pfizer

Tablett 0,2 mg
(vit, sexkantig, märkt Searle 1461)

Prostaglandin med mukosa-protektiv effekt

Aktiv substans:
Misoprostol

ATC-kod:
A02BB01

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast vid förebyggande behandling mot peptisk ulcus hos patienter med ökad benägenhet för att utveckla NSAID-relaterat peptisk ulcus.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-05-25.

Indikationer

Behandling av ventrikelsår vid samtidig behandling med antiinflammatoriska medel (salicylater och andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel).
Profylax mot peptiskt ulcus hos patienter med ökad benägenhet för att utveckla NSAID-relaterat peptiskt ulcus.

Kontraindikationer

Misoprostol är kontraindicerat:

- hos fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt Varningar och försiktighet, Fertilitet, graviditet och amning och Biverkningar)
- hos kvinnor som är gravida, eller hos vilka graviditet inte har uteslutits samt kvinnor som planerar graviditet, eftersom misoprostol ökar uterus tonus och sammandragningar under graviditet vilket kan

leda till partiellt eller fullständigt missfall (se avsnitt Varningar och försiktighet, Fertilitet, graviditet och amning samt Biverkningar). Användning under graviditet har satts i samband med missbildningar.
- hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen misoprostol, andra prostaglandin er eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Vuxna
0,2 mg 2-4 gånger dagligen. Cytotec ska tas omedelbart efter måltid samt sista dosen vid sänggåendet. Cytotec och det antiinflammatoriska medlet bör om möjligt tas samtidigt.

Äldre/Nedsatt njurfunktion
Det krävs ingen dosjustering hos äldre. Dosen bör reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt av Cytotec hos barn har inte dokumenterats.

Administreringssätt
Cytotec ska tas omedelbart efter måltid samt sista dosen vid sänggåendet. Cytotec och det antiinflammatoriska medlet bör om möjligt tas samtidigt.

Varningar och försiktighet

Kvinnor i barnafödande ålder skall inte påbörja behandling med misoprostol innan graviditet har uteslutits samt skall vara fullt informerade om vikten av adekvat antikonceptiv behandling under pågående behandling. Vid misstänkt graviditet skall behandling av misoprostol avslutas (se avsnitt Kontraindikationer, Fertilitet, graviditet och amning och Biverkningar).

Gastrointestinala blödningar, ulceration och perforation har inträffat hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID och misoprostol. Läkare och patient skall vara uppmärksam på ulceration, även vid frånvaro av symtom från magtarmkanalen, och där så är möjligt utesluta malign sjukdom i övre magtarmkanalen genom endoskopi och biopsi före användningen av misoprostol. Dessa och eventuellt ytterligare undersökningar som läkaren anser nödvändiga ska upprepas med lämpliga intervaller.

Symtomlindring av misoprostol utesluter inte malign sjukdom i magtarmkanalen.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med sjukdomar som gör dem mer benägna för diarré, som till exempel inflammatorisk tarmsjukdom. För att minimera risken för diarré så skall misoprostol intas med mat och magnesiuminnehållande antacida skall undvikas (se avsnitt Interaktioner).

Patienter för vilka dehydrering kan vara farligt ska monitoreras noggrant.

Resultaten från kliniska studier tyder på att misoprostol inte orsakar hypotoni vid doser som är effektiva för läkningen av sår i ventrikel och duodenum. Likväl ska misoprostol användas med försiktighet vid sjukdomstillstånd där hypotoni kan framkalla svåra komplikationer, t.ex. cerebrovaskulär sjukdom, koronarartärsjukdom eller svår perifer kärlsjukdom, inklusive hypertoni.

Cytotec innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Interaktioner

Samtidig administrering av NSAID och misoprostol kan i sällsynta fall orsaka förhöjda transaminasvärden och perifert ödem.

Cytotec metaboliseras främst via systemen för oxidering av fettsyror och har inte visat någon negativ effekt på det hepatiska mikrosomala oxidasenzymsystemet P450 (MFO: mixed function oxidase system). I specifika studier har ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion visats med antipyrin eller diazepam. En måttlig ökning av propranololkoncentrationerna (ungefärligt medelvärde 20 % i AUC, 30 % i C_{max}) har iakttagits vid multipla doser av misoprostol.

Kombination med ketokonazol bör undvikas. Upplösningen av ketokonazol tabletter i magsäcken försämras om magsaftens pH ökar till följd av läkemedelsbehandling (antacida, sekretionshämmande medel, sukralfat). Detta leder till ineffektiva plasmakoncentrationer av ketokonazol.

Interaktionsstudier med misoprostol och ett flertal NSAID visade ingen klinisk signifikant effekt på kinetiken för ibuprofen, diklofenak, piroxikam, acetylsalicylsyra, naproxen eller indometacin.

Antacida innehållande magnesium bör undvikas under behandling med misotrostol då detta kan förvärra misoprostol-orsakad diarré.

Graviditet

Misoprostol är kontraindicerat hos gravida kvinnor eftersom misoprostol inducerar uterus kontraktion och är associerad med missfall, för tidigt födsel, fosterdöd och fostermissbildningar. En ungefär tre gånger högre risk för missbildningar rapporterades för graviditeter exponerade för misoprostol under den första trimestern, i jämförelse med en kontrollgrupp där incidensen var 2 %. I synnerhet har prenatal exponering för misoprostol associerats med Möbius syndrom (medfödd ansiktsförlamning som leder till hypomimik, svårigheter att suga och svälja och utföra ögonrörelser, med eller utan extremitetsmissbildning); amnionbandsyndrom (extremitetsmissbildningar/amputationer, i synnerhet klumpfot, akiri, oligodaktyli, gomspalt bland annat) samt missbildningar i centrala nervsystemet (cerebrala och kraniala missbildningar som anencefali, hydrocefalus, cerebellär hypoplasi och neuralrörsdefekter). Andra defekter inkluderat artrogrypos har observerats.

Följaktligen:

- Kvinnor ska informeras om risken för teratogenicitet.
- Om patienten inte vill avbryta sin graviditet efter exponering för misoprostol in utero måste en noggrann ultraljudsundersökning av graviditeten göras, med särskilt fokus på fostrets extremiteter och huvud.

Risken för uterusruptur ökar med ökad graviditetslängd och vid tidigare kirurgi i livmodern, inkluderat kejsarsnitt. Flera tidigare graviditeter verkar även vara en riskfaktor för uterus ruptur.

Amning

Misoprostol metaboliseras snabbt hos modern till misoprostolsyra, vilken är biologisk aktiv och utsöndras i modersmjölk. Misoprostol bör inte administreras till ammande kvinnor eftersom utsöndringen av misoprostolsyra kan orsaka oönskade effekter såsom diarré hos ammande barn.

Fertilitet

Fertila kvinnor måste informeras om risken för teratogenicitet innan de behandlas med Cytotec. Behandling får inte sättas in förrän graviditet har uteslutits och kvinnor ska få fullständig information om vikten av att använda adekvat preventivmedel under behandlingstiden. Vid misstanke om graviditet måste behandlingen avbrytas omedelbart (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Trafik

Cytotec kan orsaka yrsel. Patienterna bör iaktta försiktighet vid hantering av maskiner och vid bilkörning.

Biverkningar

I nedanstående tabell är alla biverkningar presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens; mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1000, <1/100) sällsynta (≥1/10000, <1/1000), mycket sällsynta (<1/10 000) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Biverkningar
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Diarré*
Vanliga	Buksmärta*, obstipation, dyspepsi, flatulens, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Utslag
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	
Sällsynta Ingen känd frekvens	Uterusruptur** Fostervattensembolisering, onormala kontraktioner av uterus, fosterdöd, ofullständig abort, för tidig födsel, kvarhållen placenta, uterus perforation
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Vaginal blödning (inklusive postmenopausal blödning), mellanblödning, menstruationsstörningar, uteruskramp,
Sällsynta	Menorragi, dysmenorré,
Ingen känd frekvens	Uterusblödning
Medfödda och/eller genetiska störningar	
Vanliga	Fostermissbildningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Pyrexi
Ingen känd frekvens	Gåshud

* Diarré och buksmärta var dosberoende, utvecklas vanligen i ett tidigt stadie av behandlingen och försvann oftast utan behandling. Sällsynta fall av allvarlig diarré som gav upphov till svår dehydrering har rapporterats.

**Uterusruptur har rapporterats som mindre vanlig efter prostaglandinintag under graviditetens andra eller tredje trimester. Uterusrupturer inträffade främst hos multipara kvinnor eller kvinnor med ärr efter kejsarsnitt.

Kliniska prövningar
Över 15 000 patienter och försökspersoner har behandlats med minst en dos misoprostol i kliniska prövningar. Biverkningar involverar främst magtarmkanalen.

Diarré och buksmärta var dosberoende, uppkom vanligen i ett tidigt stadie av behandlingen och försvann oftast utan behandling. Sällsynta fall av allvarlig diarré som gav upphov till svår dehydrering har rapporterats.

Biverkningsprofilen med > 1 % incidens var liknande för kortvariga (fyra till tolv veckors duration) och långvariga (upp till ett år) kliniska prövningar.

Säkerheten av långtidsadministrering (mer än 12 veckor) av misoprostol har visats i flera studier i vilka patienter behandlades kontinuerligt i upp till ett år. Detta inkluderar inga biverkningar eller ovanliga förändringar i mag- och tarmslemhinnans morfologi, vilket har fastlagts med biopsier i magtarmkanalen.

Specifika populationer
Det fanns inga signifikanta skillnader i biverkningsprofilen för misoprostol för patienter över 65 år i förhållande till yngre patienter.

Pediatrisk population
Användning av misoprostol hos barn har inte utvärderats.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom av överdosering
Begränsad erfarenhet av överdosering. 3 mg till vuxen gav lindrig och 3 mg till åldring gav måttlig intoxikation. 6 mg (samt mindre mängd fentiazinderivat) till gravid gav allvarlig intoxikation och intrauterin fosterdöd. Den toxiska dosen av misoprostol i människa har inte fastställts. Kliniska symtom som kan indikera en överdosering är sedation, tremor, kramp, dyspné, buksmärta, diarré, feber, palpitationer, hypotoni och bradykardi.

Behandling av överdosering
Eftersom misoprostol metaboliseras som en fettsyra så är det osannolikt att dialys skulle vara den adekvata behandlingen vid överdosering. Vid överdosering bör gängse understödjande behandling tillämpas (eller vidtas) efter behov exempelvis ventrikeltömning, kol.

Farmakodynamik

Misoprostol är en syntetisk prostaglandin E1-analog. Misoprostol hämmar både basal och stimulerad magsaftsekretion (histamin, pentagastrin, föda och kaffe) och minskar nattlig magsyrasekretion. Misoprostols antisekretoriska verkan medieras genom en direkt effekt på parietalcellerna. Misoprostol har ingen eller obetydlig påverkan på gastrinsekretionen.
Profylaktisk behandling med misoprostol i dosen 0,2 mg ger ett skydd mot acetylsalicylinducerade lesioner i ventrikelmukosan. Mukosaskador, som framkallats av nekrotiserande ämnen, minskar vid behandling med misoprostol. En slemhinneskyddande effekt på människa har observerats, som yttrar sig i minskad gastrisk och fekal blodförlust efter acetylsalicylsyra, då misoprostol givits i doserna 25-50 mikrogram, doser som endast utövar en obetydlig antisekretorisk effekt. Verkningsmekanismen bakom misoprostols mukosaprotektion är multifaktoriell. Misoprostol stimulerar normala fysiologiska mekanismer i gastroduodenalkanalens mukosa. Bland annat ökas produktionen av skyddande ventrikelslem (såväl i adherent skikt som i magsaften) och sekretionen av bikarbonat i duodenum.

Farmakokinetik

Misoprostol absorberas snabbt och nästan fullständigt och genomgår snabb metabolism till sin aktiva metabolit, misoprostolsyra. Maximal plasmakoncentration av misoprostolsyra uppnås inom 30 minuter. Halveringstiden i plasma är 20–40 minuter. Man har inte funnit någon ackumulering av misoprostolsyra i flerdosstudier och plasma steady-state uppnåddes inom 2 dagar. Administrering av misoprostol tillsammans med föda ändrar inte biotillgängligheten av misoprostolsyra, men reducerar maximala plasmakoncentrationen på grund av en långsammare absorptionshastighet.

Misoprostol och misoprostolsyra utsöndras som biologiskt inaktiva metaboliter huvudsakligen via njurarna (73 %) men även via feces (15 %). Cirka 56% av en given dos elimineras i urin inom 8 timmar.

Misoprostolsyrans proteinbindning är mindre än 90 % och koncentrationsoberoende vid terapeutiska doser.

Prekliniska uppgifter

-

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
En tablett innehåller: misoprostol 0,2 mg
För fullständig förteckning över hjälpämnen.

Förteckning över hjälpämnen
Hypromellos, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat och hydrerad ricinolja.

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 0,2 mg (vit, sexkantig, märkt Searle 1461)
60 styck blister, 203:43, (F)
100 styck blister, 298:29, (F)
56 styck blister, *tillhandahålls ej*
112 styck blister, *tillhandahålls ej*