



# Cytotec 200 µg Tabletten

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cytotec 200 µg Tabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Misoprostol 200 µg.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Cytotec 200 µg Tabletten sind weiße, sechseckige, biplane Tabletten, mit beidseitiger Bruchkerbe und mit der einseitigen Prägung „SEARLE/1461“.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Magen-Darm-Mittel

Zur Vorbeugung und Behandlung von medikamentenbedingten (z. B. Antirheumatika, Acetylsalicylsäure) Magenschleimhautschädigungen.

Die Vorbeugung medikamentenbedingter Magenschleimhautschädigungen soll sich vorwiegend auf entsprechend disponierte Patienten erstrecken. Die bisher vorliegenden Daten lassen eine begründete, weitergehende Definition von Behandlungsgruppen nicht zu.

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

Zur Behandlung von akuten Zwölffingerdarm- und Magengeschwüren.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet:

- zur Vorbeugung und Behandlung von medikamentenbedingten Schleimhautschädigungen:

2 bis 4mal täglich 1 Tablette Cytotec 200 µg Tabletten (entsprechend 400 bis 800 µg Misoprostol/Tag)

- zur Behandlung von akuten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren

medikamenteninduzierten Magengeschwüren:

4mal täglich 1 Tablette Cytotec 200 µg Tabletten (entsprechend 800 µg Misoprostol/Tag).

*Ältere Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:*

Bei älteren Patienten und bei solchen mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht zwingend erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen soll die Behandlung mit niedrigen Dosen begonnen werden; diese Patienten sind zu überwachen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sollten bei 2maliger Anwendung morgens und abends, sonst jeweils nach den 3 Hauptmahlzeiten und zusätzlich gegebenenfalls vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Einnahme soll nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (ca. 1 Glas Wasser) erfolgen.

Bei der vorbeugenden Behandlung sollte die Dauer der Anwendung identisch sein mit der Therapiedauer des schleimhautschädigenden Medikamentes (z. B. Antirheumatikum, Acetylsalicylsäure), wobei das Ausmaß der vorbeugenden Wirkung für 12 Monate überschreitende Zeiträume aufgrund der bisher vorliegenden Daten nicht ausreichend abzuschätzen ist.

Zur Behandlung von bestehenden Geschwüren, Schleimhautblutungen und Schleimhautdefekten beträgt die Dauer der Anwendung 4 Wochen und kann, falls erforderlich, auf 8 Wochen ausgedehnt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Cytotec 200 µg Tabletten sollen nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Prostaglandine oder einen der sonstigen Bestandteile und bei entzündlichen Darmerkrankungen.



# Cytotec 200 µg Tabletten

Prostaglandine des E-Typs, zu denen Misoprostol, der Wirkstoff von Cytotec 200 µg Tabletten, gehört, können durch Erweiterung der peripheren Gefäße ein Absinken des Blutdrucks verursachen. Deshalb sollten Cytotec 200 µg Tabletten bei Patienten mit zerebraler Gefäßkrankheit oder koronarer Herzkrankheit, bei denen ein Absinken des Blutdrucks zu Komplikationen führen könnte, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Misoprostol bei Kindern und Jugendlichen vorliegen, sollte Cytotec 200 µg Tabletten bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit:**

Misoprostol, der Wirkstoff von Cytotec 200 µg Tabletten, kann eine Wirkung auf die Gebärmuttermuskulatur ausüben.

Das Präparat darf daher in der Schwangerschaft bzw. von Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann, nicht eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.4, 4.6 und 4.8).

Stillende Mütter dürfen nicht mit Cytotec 200 µg Tabletten behandelt werden, da der aktive Metabolit von Misoprostol in die Muttermilch übergeht.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen erst mit der Einnahme von Misoprostol beginnen, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine empfängnisverhütenden Mittel anwenden bzw. einnehmen, dürfen unter Einnahme von Cytotec 200 µg Tabletten nicht schwanger werden (siehe auch Abschnitt 4.3, 4.6 und 4.8). Tritt unter Einnahme von Cytotec 200 µg Tabletten eine Schwangerschaft ein, muss das Präparat abgesetzt werden.

Auch bei einer kombinierten Einnahme von Misoprostol mit nicht-steroidalen Antirheumatika können, wenn auch signifikant seltener als bei alleiniger Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, Blutungen und Perforationen auftreten.

Es ist daher stets, auch bei fehlender Symptomatik, an die Möglichkeit eines Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüres zu denken.

Insbesondere Patienten mit entsprechender Anamnese bedürfen daher der besonderen Überwachung durch den Arzt.

Ein symptomatisches Ansprechen auf eine Therapie mit Misoprostol schließt die Malignität einer Erkrankung nicht aus.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten, die zu Durchfall neigen oder für die eine Dehydratation gefährlich sein kann.

Hydriertes Rizinusöl kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Antazida können zu einer Einschränkung der Bioverfügbarkeit von Misoprostol führen.

Magnesiumhaltige Antazida können Misoprostol-bedingte Durchfälle verstärken. Die Wirkung von Abführmitteln (Laxantien) kann verstärkt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, insbesondere mit Antirheumatika wie z. B. Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Indometacin, Piroxicam und Acetylsalicylsäure wurden bisher nicht beobachtet. Die Wirksamkeit von nichtsteroidalen Antirheumatika zur Behandlung von Beschwerden und Symptomen bei rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis wird durch Misoprostol nicht beeinträchtigt.

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft:**

Durch die Einnahme von Cytotec 200 µg Tabletten können eine Schwangerschaft gefährdet und eine Fehlgeburt oder Frühgeburt verursacht werden. Der Wirkstoff Misoprostol kann Uteruskontraktionen und Blutungen hervorrufen und zum Abgang der Frucht führen. Der Abort kann unvollständig sein. Nach missbräuchlicher Anwendung von Cytotec 200 µg Tabletten kam es in Einzelfällen zur Geburt von missgebildeten Neugeborenen oder zum Absterben des Fetus. Daher ist die Anwendung von



# Cytotec 200 µg Tabletten

Misoprostol in der Schwangerschaft in jedem Falle kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8). Diese Gegenanzeige beinhaltet auch die Anwendung von Cytotec zum Abbruch einer Schwangerschaft und zwar sowohl als Monosubstanz als auch in Kombination, z. B. mit Mifepriston. Aus der Literatur ist bekannt, dass der Einsatz von Misoprostol in dieser Indikation mit Nebenwirkungen für die Patientin und/oder Schäden am Fetus - in den Fällen bei denen ein Abbruch nicht erzielt werden konnte - verbunden sein kann. Die Firma PHARMACIA hat die Sicherheit und Wirksamkeit von Cytotec beim medikamentösen Abbruch einer Schwangerschaft weder als Monotherapie noch in Kombination untersucht und empfiehlt bzw. unterstützt eine derartige Anwendung daher nicht. PHARMACIA weist die behandelnden Ärzte darauf hin, dass die Verantwortung für die Anwendung von Cytotec in Verbindung mit dem Abbruch einer Schwangerschaft im Hinblick auf mögliche Risiken für die Schwangere oder den Fetus allein beim behandelnden Arzt oder bei entsprechenden Einrichtungen, die diese Anwendung empfehlen, liegt.

Wenn eine Frau schwanger ist oder während der Behandlung mit Cytotec 200 µg Tabletten schwanger wird, muss das Präparat abgesetzt werden, da ein potentiell Risiko für den Fetus besteht (siehe Punkt 4.3 „Gegenanzeigen“).

#### **Stillzeit:**

Misoprostol wird im Körper der Mutter rasch zu Misoprostol-Säure metabolisiert, die biologisch aktiv ist und in die Muttermilch übergeht. Misoprostol sollte daher bei stillenden Müttern nicht angewendet werden, da die in der Muttermilch auftretende Misoprostol-Säure beim gestillten Säugling unerwünschte Nebenwirkungen wie z. B. Durchfall hervorrufen kann.

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

Auswirkungen von Cytotec 200 µg Tabletten auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen können nicht ausgeschlossen werden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Nervensystem**

*Häufig:* Schwindel, Kopfschmerzen.

*Gelegentlich:* Benommenheit, Ohrenklingen.

**Atemwege**

*Gelegentlich:* Infektionen der oberen Luftwege.

**Gastrointestinaltrakt**

*Häufig:* Bauchschmerzen, Verstopfungen, vorübergehend weicher Stuhlgang bis hin zu Durchfall, Verdauungsstörungen, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen.

*Gelegentlich:* Aufstoßen.

*Selten:* Starke Durchfälle mit den möglichen Folgen einer schweren Dehydratation.

**Skelettmuskulatur, Bindegewebe, Knochen**

*Gelegentlich:* Gelenkschmerzen.

**Immunsystem**

*Nicht bekannt:* Anaphylaktische Reaktion.

**Schwangerschaft, Wochenbett, Perinatalperiode**

*Nicht bekannt:* krankhafte Gebärmutterkontraktionen, Fruchtwasserembolie, Absterben des Fetus, unvollständiger Abort, Frühgeburt, Placentaretention, Uterusperforation, Uterusruptur, Geburtsschäden.

**Weibliche Geschlechtsorgane**



# Cytotec 200 µg Tabletten

*Gelegentlich:* Dysmenorrhö, Zwischenblutungen, verlängerte Menstruationsblutung, Veränderungen der Menstruation, Krämpfe im Bereich der Gebärmutter, vaginale Blutungen (einschließlich Blutungen nach den Wechseljahren).

*Selten:* Schmerzen im Bereich der Gebärmutter, Verstärkung der Menstruationsblutung.

*Nicht bekannt:* Gebärmutterblutungen.

Allgemeine Störungen:

*Nicht bekannt:* Schüttelfrost, Fieberzustände.

Haut und Unterhautgewebe

*Nicht bekannt:* Ausschlag

Das Sicherheitsprofil von Misoprostol bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) zeigte im Vergleich zu jüngeren Patienten keine signifikanten Unterschiede.

Bei Auftreten der oben genannten Nebenwirkungen sollte die Einnahme von Cytotec 200 µg Tabletten beendet und der Arzt aufgesucht werden.

## 4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Die toxische Dosis von Misoprostol bei Menschen ist bisher noch nicht festgestellt worden. Tägliche Dosen bis zu 1.600 µg sind toleriert worden und führen lediglich zu gastrointestinalen Symptomen. Bei Tieren sind die toxischen Wirkungen ähnlich jenen, die von anderen Prostaglandinen berichtet werden: Erschlaffung der glatten Muskulatur, Dämpfung des zentralen Nervensystems, Atemnot.

Klinische Zeichen, die eine Überdosis anzeigen können, sind: Sedierung, Tremor, Krämpfe, Dyspnoe, Bauchschmerzen, Kontraktionen des Uterus, Diarrhö, Fieber, Palpitationen, Hypotonie oder Bradykardie.

### Therapie von Intoxikationen

Ein spezielles Antidot ist bislang nicht verfügbar, daher zielt die Behandlung bei Überdosierung auf die Behebung von Symptomen und die Unterstützung lebenswichtiger Funktionen ab.

Da Misoprostol wie eine Fettsäure verstoffwechselt wird, ist eine Dialyse keine geeignete Maßnahme zur Behandlung von Intoxikationen.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ulkustherapeutikum (Prostaglandin-E1-Analogen)

ATC-Code: A02 BB01

Misoprostol ist ein synthetisches Prostaglandin E<sub>1</sub>-Analogon. Es fördert die Abheilung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, hemmt die Magensäuresekretion und hat schleimhautschützende Eigenschaften.

#### a) Hemmung der Säuresekretion:

Die antisekretorische Wirkung von Misoprostol zeigt sich sowohl in einer Hemmung der basalen Säuresekretion als auch in der Hemmung der durch Histamin, Pentagastrin, Tetragastrin, Betazol, Nahrungsaufnahme und Coffein stimulierten Säuresekretion. Zusätzlich reduziert Misoprostol die nächtliche Säuresekretion.

In vitro-Untersuchungen haben ergeben, dass der Mechanismus der Säuresekretionshemmung eher durch direkten Angriff an der Parietalzelle erfolgt als durch indirekte Mechanismen. Im Vergleich zur intravenösen und intragastralen Verabreichung führt die Injektion von Misoprostol in die innervierten Pawlowtaschen von Hunden schon bei niedriger Dosierung zu einer Säuresekretionshemmung. Dies lässt vermuten, dass die lokale Wirkung von Misoprostol vorherrscht. Bei Tierversuchen war nur eine geringe oder keine Wirkung auf den Serum-Gastrin-Spiegel vorhanden.

#### b) Hemmung der Pepsinsekretion:

Misoprostol senkt die Pepsinsekretion und das Magensäurevolumen sowohl unter Normalbedingungen als auch unter Stimulation.

#### c) Schleimhautschutzwirkung:

Beim Tier und beim Menschen zeigt Misoprostol schleimhautschützende Eigenschaften, die die Integrität der Magenschleimhautbarriere gegen schädliche Stoffe verstärken.

Dosierungen von 25 µg bzw. 50 µg Misoprostol, die nur eine geringe antisekretorische Wirkung zeigen, führen unter gleichzeitiger Gabe von Acetylsalicylsäure zu einem Schleimhautschutz beim Menschen,



# Cytotec 200 µg Tabletten

indem die Acetylsalicylsäure-bedingte Magenblutung verringert bzw. der fäkale Blutverlust herabgesetzt wird.

Die Vorbehandlung mit säurehemmenden Dosen von 200 µg Misoprostol führt zu einem signifikanten Schutz der Magenschleimhaut vor Acetylsalicylsäure-bedingter Schädigung. In dem Modell einer durch Ethanol hervorgerufenen Gastritis bei gesunden Probanden erweisen sich 200 µg Misoprostol um 80 % wirksamer als Placebo.

Misoprostol steigert dosisbezogen die Bicarbonat-Sekretion im Duodenum; es erhöht die Dicke der adhärensten Mukus-Schicht im Magen und die Quantität des löslichen Schleimes in einem Magenaspirat. Zusätzlich erhöhen 200 µg Misoprostol beim Menschen das Schleimhaut-Blutvolumen um mehr als 15 % gegenüber dem Normalwert. Bei Ratten bleibt die Schleimhautdurchblutung unverändert, während sie bei Hunden ansteigt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Misoprostol wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert. Maximale Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten Misoprostolsäure werden nach ungefähr 12 Minuten erreicht. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit der Misoprostolsäure beträgt 20 bis 30 Minuten. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit anderer Misoprostol-Metabolite beträgt 1,5 Stunden.

Die mittleren maximalen Plasmaspiegel,  $C_{max}$ -Werte, weisen nach Gabe von Einzeldosen im Bereich von 200 bis 400 µg eine lineare Beziehung zur applizierten Dosis auf. Nach täglicher Gabe von 2 bis 4 mal 200 µg Misoprostol werden die Steady-State-Plasmaspiegel am zweiten Behandlungstag erreicht. Nach mehrfacher Gabe von Misoprostol wird keine Kumulation von Misoprostolsäure im Plasma festgestellt.

73 % der Radioaktivität einer oralen Dosis von radioaktiv-markiertem Misoprostol werden mit dem Harn ausgeschieden, 15 % mit den Faeces. Ungefähr 56 % der totalen Radioaktivität werden innerhalb von 8 Stunden mit dem Harn ausgeschieden.

Misoprostol wird über Fettsäure-oxidierende Systeme (Beta- und Omega-Oxidation), die in allen Organen vorhanden sind, metabolisiert. In Tierstudien zeigt Misoprostol keine Wirkung auf mikrosomale Oxidasen (Cytochrom P 450) der Leber.

Bei Patienten mit geringen bzw. mäßigen Nierenfunktionsstörungen zeigt sich ein Anstieg von  $t_{1/2}$ , des maximalen Plasmaspiegels,  $C_{max}$  und den Flächen unter den Plasmaspiegel-Zeitkurven, den AUC-Werten. Eine Korrelation zwischen dem Grad der Nierenschädigung und dem Anstieg der AUC-Werte ist nicht feststellbar. Bei anurischen Patienten ergibt sich im Vergleich zu nierengesunden nahezu eine Verdoppelung der  $C_{max}$ -, AUC-,  $t_{1/2}$ -Werte für Misoprostolsäure.

Antazida können zu einer Einschränkung der Bioverfügbarkeit von Misoprostol führen.

Die Serum-Protein-Bindung von Misoprostol beträgt weniger als 90 % und ist im therapeutischen Bereich konzentrationsunabhängig. Die Serum-Protein-Bindung der freien Säure von Misoprostol beträgt ca. 81-89 %. Eine Kumulation von Misoprostol in Erythrozyten findet nicht statt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### a) Chronische/akute Toxizität

Die Prüfung der chronischen Toxizität von Misoprostol wurde an Hunden und Ratten mit bis zu 480 µg/kg/Tag bzw. 9.000 µg/kg/Tag per os durchgeführt.

Auffallendste klinische Symptome dieser Studien waren Diarrhö, Erbrechen, weiche und/oder schleimige Stühle, erhöhte rektale Temperatur bei Hunden sowie Diarrhö, Salivation, vermindertes Körpergewicht und erhöhte Futteraufnahme bei Ratten. Alle genannten Symptome klangen nach einer Erholungsphase wieder ab.

Bei beiden Tierarten kam es nach längerer Gabe zu einer Hyperplasie der Magenschleimhaut, die sich jedoch nach Absetzen des Wirkstoffes als reversibel erwies. Autonomes Wachstum oder Zellatypien wurden nicht beobachtet.

### b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Aus den Ergebnissen der Kanzerogenitätsversuche an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung.

Aus den Ergebnissen der Mutagenitätstests ergaben sich keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

### c) Reproduktionstoxizität



# Cytotec 200 µg Tabletten

Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen haben bis zu Dosen von 1.600 µg/kg/Tag bzw. 1.000 µg/kg/Tag keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Die Nachkommen von Ratten zeigten eine geringere Gewichtszunahme, wenn Misoprostol während der Fetalentwicklung und der Laktationszeit in einer Dosis von 10 mg/kg verabreicht wurde. Im Rahmen von Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten wurden eine Verminderung der Implantationsrate und eine Steigerung der Frucht-Todesrate festgestellt.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

mikrokristalline Cellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz; hydriertes Rizinusöl

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in den Herkunftsländern angegebenen Haltbarkeitsdauer.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blister in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit schützen!  
Nicht über 30°C lagern!

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind verpackt in Alu-Alu/PCV Blistern:  
Packungen mit 50, 98 und 100 Tabletten  
Anstaltspackungen  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

EurimPharm Arzneimittel GmbH  
EurimPark 8  
83416 Saaldorf-Surheim  
Tel.: 08654 7707-0

## 8. Zulassungsnummer

30625.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10.09.1993/25.03.2009

## 10. Stand der Information

September 2009

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig