

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cytotec 200 mcg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mcg misoprostol (μισοπροστόλη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Λευκά έως υπόλευκα δισκία, σχήματος εξαγώνου, που φέρουν διαχωριστική γραμμή και στις δύο πλευρές και την ένδειξη SEARLE 1461 στη μία πλευρά, για από του στόματος χρήση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cytotec ενδείκνυται για τη θεραπεία του έλκους στομάχου και δωδεκαδακτύλου. Θεραπεία και πρόληψη πεπτικών ελκών που προκαλούνται από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ενώ συνεχίζεται η θεραπεία με αυτά.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Έλκος δωδεκαδακτύλου, έλκος στομάχου και θεραπεία φαρμακευτικών πεπτικών ελκών που προκαλούνται από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη: 800 mcg την ημέρα σε δύο ή τέσσερις διηρημένες δόσεις μετά φαγητού επί τέσσερις έως οκτώ εβδομάδες. Η τελευταία δόση πρέπει να ληφθεί κατά την κατάκλιση.

Πρόληψη φαρμακευτικών πεπτικών ελκών από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη: 200 mcg δύο ή τέσσερις φορές την ημέρα μετά φαγητού. Αν η δόση αυτή δεν είναι ανεκτή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση 100 mcg τέσσερις φορές την ημέρα μετά φαγητού. Η τελευταία δόση να λαμβάνεται κατά την κατάκλιση. Η διάρκεια της θεραπείας θα καθορίζεται ανάλογα με την περίπτωση.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Γενικά δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλά μείωση της δοσολογίας μπορεί να χρειασθεί στην περίπτωση που η δόση των 200 mcg δεν είναι ανεκτή.

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Το Cytotec μεταβολίζεται μέσω των οξειδωτικών συστημάτων των λιπαρών οξέων (β-οξείδωση), που υπάρχουν σε όργανα όλου του σώματος. Επομένως ο μεταβολισμός του και τα επίπεδα στο πλάσμα δεν αναμένεται να επηρεάζονται σημαντικά σε ασθενείς με εξασθενημένη ηπατική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μισοπροστόλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν

έχουν τεκμηριωθεί.

Για την ελάττωση στο ελάχιστο του κινδύνου διάρροιας, τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με το φαγητό και να μη χρησιμοποιούνται αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο.

4.3 Αντενδείξεις

Η μισοπροστόλη αντενδείκνυται:

- Σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στη μισοπροστόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλες προσταγλανδίνες.
- Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 4.8).
- Σε έγκυες γυναίκες ή σε γυναίκες, στις οποίες δεν έχει αποκλειστεί η περίπτωση εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες, γιατί η μισοπροστόλη αυξάνει τον τόνο και τις συσπάσεις της μήτρας, που μπορεί να προκαλέσουν μερική ή ολική αποβολή των προϊόντων της σύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμορραγία από το γαστρεντερικό, έλκος και διάτρηση έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με ΜΣΑΦ που ελάμβαναν μισοπροστόλη. Ιατροί και ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί για εμφάνιση έλκους ακόμα και απουσία συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό και, όταν θεωρείται απαραίτητο, να πραγματοποιείται ενδοσκόπηση και βιοψία πριν τη χρήση του φαρμάκου, ώστε να εξασφαλιστεί η απουσία κακοήθειας στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτές οι παρακλινικές εξετάσεις και οποιεσδήποτε άλλες εξετάσεις θεωρούνται απαραίτητες από τον ιατρό, θα πρέπει να επαναλαμβάνονται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα για λόγους παρακολούθησης.

Συμπτωματικές ανταποκρίσεις στη μισοπροστόλη δεν αποκλείουν την ύπαρξη κακοήθειας στο γαστρεντερικό σύστημα.

Η μισοπροστόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιάθεση για διάρροια, όπως ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου για διάρροια, η μισοπροστόλη θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με την τροφή και θα πρέπει να αποφεύγονται τα αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο (βλ. παράγραφο 4.5).

Η μισοπροστόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς, στους οποίους η αφυδάτωση θα ήταν επικίνδυνη. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με μισοπροστόλη πριν αποκλεισθεί η περίπτωση εγκυμοσύνης ενώ θα πρέπει να τονιστεί επαρκώς η σημασία της αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε υποψία εγκυμοσύνης η λήψη του προϊόντος πρέπει να διακόπτεται (βλ. παραγράφους 4.3, 4.6 και 4.8).

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών -υποδεικνύουν ότι η μισοπροστόλη δεν προκαλεί υπόταση σε δόσεις αποτελεσματικές για τη θεραπεία γαστρικών ελκών και ελκών του δωδεκαδακτύλου. Παρόλα αυτά, η μισοπροστόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή παρουσία νόσων, στις οποίες η υπόταση ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, π.χ. αγγειακή εγκεφαλική νόσος, στεφανιαία νόσος ή σοβαρή περιφερική αγγειοπάθεια περιλαμβανομένης της υπέρτασης.

Τα δισκία Cytotec περιέχουν ως έκδοχο castor oil hydrogenated, το οποίο μπορεί να προκαλέσει στομαχική διαταραχή και διάρροια.

Το Cytotec δισκία περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ και μισοπροστόλης μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσει αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών και περιφερικό οίδημα.

Η μισοπροστόλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των οξειδωτικών συστημάτων των λιπαρών οξέων και δεν έδειξε να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στο ηπατικό ενζυματικό σύστημα της οξειδάσης μεικτής λειτουργίας (P450).

Σε συγκεκριμένες μελέτες, δεν παρουσιάστηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με την αντιτυρίνη ή τη διαζεπάμη. Μέτρια αύξηση στις συγκεντρώσεις της προπρανολόλης (διάμεση τιμή κατά προσέγγιση 20 % στην AUC και 30 % στην C_{max}) παρατηρήθηκε με πολλαπλές δόσεις μισοπροστόλης.

Σε κλινικές δοκιμασίες με πάνω από 2000 ασθενείς δεν αποδόθηκαν στο Cytotec αλληλεπιδράσεις με φάρμακα.

Μελέτες αλληλεπίδρασης της μισοπροστόλης με αρκετά ΜΣΑΦ έδειξαν ότι δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ιβουπροφαίνης, δικλοφαινάκης, πιροξικάμης, ασπιρίνης, ναπροξένης ή ινδομεθακίνης. Η μισοπροστόλη δεν παρεμβαίνει στα ευεργετικά αποτελέσματα των ΜΣΑΦ στα σημεία και συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας.

Τα αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μισοπροστόλη, καθώς ενδέχεται να επιδεινώσουν την διάρροια που προκαλείται από τη μισοπροστόλη.

Σε κλινικές δοκιμασίες δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αλληλεπιδράσεων μεταξύ του Cytotec και φαρμάκων του καρδιαγγειακού, του γαστρεντερικού, του πνευμονικού ή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης πριν από τη θεραπεία με Cytotec. Δεν πρέπει να ξεκινά η θεραπεία μέχρι να αποκλειστεί η κύηση, ενώ οι γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν πλήρη ενημέρωση σχετικά με τη σημασία της επαρκούς αντισύλληψης ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία. Εάν πιθανολογείται κύηση, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Κύηση

Η μισοπροστόλη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες γιατί προκαλεί συσπάσεις της μήτρας και συσχετίζεται με αποβολή, πρόωρο τοκετό, εμβρυϊκό θάνατο και εμβρυϊκές δυσπλασίες. Αναφέρθηκε αυξημένος κίνδυνος δυσπλασιών κατά περίπου 3 φορές σε κυήσεις που εκτέθηκαν σε μισοπροστόλη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, σε σύγκριση με επίπτωση 2% στην ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, η προγενετική έκθεση στη μισοπροστόλη έχει συσχετιστεί με σύνδρομο Moebius (συγγενής παράλυση του προσωπικού νεύρου που οδηγεί σε υπομιμία, προβλήματα με τη μύζηση και την κατάποση, καθώς και οφθαλμικές κινήσεις, με ή χωρίς ανωμαλίες των άκρων), σύνδρομο αμνιακής ταινίας (παραμορφώσεις/ακρωτηριασμοί άκρων, ειδικά στρεβλοποδία, αχειρία, ολιγοδακτυλία, υπερωϊοσχιστία και άλλα) και ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ανωμαλίες του εγκεφάλου και του κρανίου, όπως ανεγκεφαλία, υδροκεφαλία, υποπλασία της παρεγκεφαλίδας και ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα). Έχουν επίσης παρατηρηθεί άλλες ανωμαλίες περιλαμβανομένης και της αρθρογρύπωσης.

Συνεπώς:

- Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης.
- Σε περίπτωση που η ασθενής επιθυμεί να συνεχίσει την κύησή της μετά την έκθεση στη μισοπροστόλη in utero, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της κύησης με υπερήχους, με ιδιαίτερη προσοχή στα άκρα και στην κεφαλή.

Ο κίνδυνος ρήξης της μήτρας αυξάνεται σε κύηση σε προχωρημένη ηλικία και με προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στη μήτρα, περιλαμβανομένου του τοκετού με καισαρική τομή. Επίσης, η πολυτοκία εκτιμάται ως παράγοντας κινδύνου για ρήξη της μήτρας.

Γαλουχία

Η μισοπροστόλη μεταβολίζεται ταχέως στη μητέρα σε μισοπροστολικό οξύ, το οποίο είναι βιολογικά ενεργό και απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η μισοπροστόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες, γιατί η απέκκριση του μισοπροστολικού οξέος μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διάρροια στα θηλάζοντα βρέφη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μισοπροστόλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί με την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν και καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cytotec με τις ακόλουθες συχνότητες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος						Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη, κεφαλαλγία				
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια *	Κοιλιακό άλγος*, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα					
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου				Ρήξη μήτρας**		Εμβολή αμνιακού υγρού, μη φυσιολογικές συσπάσεις της

						μήτρας, εμβρυικός θάνατος, ατελής έκτρωση, πρόωρος τοκετός, παραμονή υπολειμμάτων πλακούντα, διάτρηση μήτρας
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Κολπική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της μετεμηνόπαυσιακής αιμορραγίας), μεσοκύκλια αιμορραγία, διαταραχές της εμμηνορρυσίας, συσπάσεις της μήτρας	Μηνορραγία, δυσμηνόρροια		Μητρορραγία
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές		Εμβρυϊκή δυσπλασία				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Πυρεξία			Ρίγη

*Η διάρροια και το κοιλιακό άλγος ήταν δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, εμφανίστηκαν συνήθως στην αρχή της θεραπείας και τυπικά ήταν αυτοπεριοριζόμενες. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής διάρροιας που οδηγεί σε σοβαρή αφυδάτωση.

**Οχι συχνά, έχει αναφερθεί ρήξη της μήτρας μετά την πρόσληψη προσταγλανδίνης κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή του τρίτου τριμήνου της κύησης. Οι ρήξεις της μήτρας παρουσιάστηκαν ιδιαίτερα σε πολύτοκες γυναίκες ή σε γυναίκες με ουλή από καισαρική τομή.

Κλινικές δοκιμές

Στις κλινικές δοκιμές, περισσότεροι από 15.000 ασθενείς και άτομα έλαβαν τουλάχιστον μία δόση μισοπροστόλης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα.

Η διάρροια και το κοιλιακό άλγος ήταν δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, εμφανίστηκαν συνήθως στην αρχή της θεραπείας και τυπικά ήταν αυτοπεριοριζόμενες. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής διάρροιας που οδηγεί σε σοβαρή αφυδάτωση.

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν σε ποσοστό >1% ήταν παρόμοιο τόσο σε βραχυχρόνιες (διάρκεια 4-12 εβδομάδες) όσο και σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές (διάρκεια μέχρι ένα έτος).

Η ασφάλεια της μακροχρόνιας (περισσότερο από 12 εβδομάδες) χορήγησης μισοπροστόλης έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες, στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν μισοπροστόλη χωρίς διακοπή για χρονικό διάστημα έως ένα έτος. Σε αυτή περιλαμβάνονται και η απουσία ανεπιθύμητων ή ασυνήθιστων μεταβολών στη μορφολογία του γαστρικού βλενογόννου, όπως προσδιορίστηκε από τη βιοψία στομάχου.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας της μισοπροστόλης σε ασθενείς των 65 ετών ή μεγαλύτερους, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Η χρήση της μισοπροστόλης σε παιδιά δεν έχει ακόμα αξιολογηθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και Συμπτώματα της Υπερδοσολογίας

Δεν έχει προσδιοριστεί η τοξική δόση της μισοπροστόλης σε ανθρώπους.

Τα κλινικά σημεία που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δόση είναι: καταστολή, τρόμος, σπασμοί, δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, διάρροια, πυρετός, αίσθημα παλμών, υπόταση ή βραδυκαρδία.

Αντιμετώπιση της Υπερδοσολογίας

Επειδή η μισοπροστόλη μεταβολίζεται ως λιπαρό οξύ, είναι πιθανόν η αιμοκάθαρση να μην είναι η κατάλληλη αγωγή σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνονται τα συνήθη ενδεδειγμένα υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιόξινα φάρμακα – Φάρμακα για την θεραπεία του πεπτικού έλκους και της παλινδρομικής νόσου - Προσταγλανδίνες, κωδικός ATC: A02BB01.

Η μισοπροστόλη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της προσταγλανδίνης E₁, που ασκεί επουλωτική του πεπτικού έλκους, αντιεκκριτική του γαστρικού οξέος και κυτταροπροστατευτική του γαστρεντερικού βλεννογόνου δράση. Η αντιεκκριτική δράση ασκείται με άμεση δράση σε ειδικούς υποδοχείς των προσταγλανδινών στην επιφάνεια των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου.

Δράση στην έκκριση γαστρικού οξέος

Σε υγιή άτομα, η μισοπροστόλη αναστέλλει κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας την έκκριση του βασικού γαστρικού οξέος, καθώς και εκείνη που διεγέρθηκε από ισταμίνη, πενταγαστρίνη, τροφές, τετραγαστρίνη, βεταζόλη και καφέ.

Η αντιεκκριτική δράση εκδηλώνεται 30 λεπτά μετά τη χορήγηση και διαρκεί τουλάχιστον 3 ώρες.

Δράση στην έκκριση πεψίνης και στον όγκο του γαστρικού υγρού

Η μισοπροστόλη ελαττώνει την έκκριση της πεψίνης και του γαστρικού οξέος καθώς και τον όγκο

του γαστρικού υγρού κάτω από φυσιολογικές καθώς και από συνθήκες διέγερσης.

Η αναστολή της γαστρικής έκκρισης με τη μισοπροστόλη πραγματοποιείται σε συνδυασμό τοπικών και συστηματικών ενεργειών. Σε σκύλους με εννευρωμένους θυλάκους Pavlov, η αναστολή της έκκρισης πραγματοποιείται σε χαμηλότερη δοσολογία με ενδοθυλακική ένεση παρά με ενδοφλέβια ή ενδογαστρική χορήγηση, γεγονός που υποδηλώνει ότι προεξάρχει ίσως η τοπική ενέργεια. Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η γαστρική αναστολή γίνεται μάλλον με άμεση επίδραση στα τοιχωματικά κύτταρα παρά με έμμεσους μηχανισμούς. Σε μελέτες με ζώα και σε κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε μικρή ή καμιά επίδραση στα επίπεδα γαστρίνης στον ορό.

Κυτταροπροστασία του βλεννογόνου

Σε ζώα και στον άνθρωπο, το Cytotec διεγείρει την έκκριση διττανθρακικών (όξινων ανθρακικών) και βλέννης. Σε αρουραίους διατηρείται η ροή αίματος στον βλεννογόνο, ενώ σε σκύλους αυξάνει. Αυτές οι κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες του Cytotec μπορεί να ισχυροποιήσουν την ακεραιότητα του φράγματος του γαστρικού βλεννογόνου έναντι βλαπτικών παραγόντων.

Το Cytotec σε δόση 25 μg και 50 μg σε ανθρώπους είχε κυτταροπροστατευτική επίδραση στον βλεννογόνο, που εκδηλώθηκε με μείωση των απωλειών αίματος στο στομάχι και στα κόπρανα μετά από φόρτιση με ασπιρίνη. Είναι γνωστό ότι οι δόσεις αυτές ασκούν μικρή αντιεκκριτική επίδραση στο στομάχι. Μια δόση 200 μg αποδείχθηκε ενδοσκοπικά πολύ σημαντική προστασία έναντι ασπιρίνης και tolmetin.

Το Cytotec 200 μg σε σύγκριση προς εικονικά δισκία πρόσφερε σε υγιείς ανθρώπους 80% μεγαλύτερη προστασία έναντι γαστρίτιδας από αιθανόλη, διαφορά στατιστικά σημαντική. Το Cytotec παρέχει προστασία στατιστικά σημαντικά καλύτερη από την cimetidine 300 mg. Η τελευταία είναι 20% πιο προστατευτική από τα εικονικά δισκία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η μισοπροστόλη μεταβολίζεται γρήγορα και σε μεγάλο βαθμό σε ελεύθερο οξύ, που είναι ο κύριος φαρμακολογικά δραστικός μεταβολίτης στο αίμα.

Σε υγιείς εθελοντές, η μισοπροστόλη απορροφάται γρήγορα μετά τη χορήγηση από το στόμα.

Μετά τη χορήγηση μιας δόσης εφάπαξ, ο χρόνος (t_{max}) για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης του misoprostol acid στο πλάσμα είναι 12 ± 3 λεπτά και στη συνέχεια αποβάλλεται γρήγορα με χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) 20-40 λεπτά περίπου.

Ο μέσος όρος των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (C_{max}) μετά από εφάπαξ δόσεις βρίσκεται σε γραμμική σχέση προς τη δόση, για δόσεις από 200 έως 400 mcg.

Δεν παρατηρήθηκε άθροιση misoprostol acid σε μελέτες με πολλαπλές δόσεις. Η σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα επιτεύχθηκε σε 2 ημέρες.

Μετά από χορήγηση από το στόμα ραδιοεπισημασμένης μισοπροστόλης, το 73% περίπου της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αποβάλλεται κυρίως στα ούρα με τη μορφή ανενεργών πολικών μεταβολιτών.

Μελέτες φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ελαφρές έως μέτριες νεφρικές διαταραχές έδειξαν αύξηση των $t_{1/2}$, C_{max} και AUC σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Δεν βρέθηκε σαφής σχέση ανάμεσα στο βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας και την AUC.

Το misoprostol acid συνδέεται με πρωτεΐνες του ορού σε ποσοστό <90% και δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση στα όρια των θεραπευτικών δόσεων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκυλιά, αρουραίους και ποντίκια και δόσεις πολλαπλάσιες της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο τα τοξικολογικά ευρήματα ήταν

σύμφωνα με τα γνωστά φαρμακολογικά αποτελέσματα των προσταγλανδινών του τύπου Ε με κυριότερα συμπτώματα την διάρροια, τον έμετο, την μυδρίαση, τον τρόμο και την υπερπυρεξία. Παρατηρήθηκε επίσης υπερπλασία του γαστρικού βλεννογόνου στα ποντίκια, τους αρουραίους και στα σκυλιά. Στους αρουραίους και τα σκυλιά η υπερπλασία ήταν αναστρέψιμη με τη διακοπή της μισοπροστόλης μετά από χορήγηση ενός έτους.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, τερατογόνου δράσης και τοξικότητας στο νεογνό κατά την περιγεννητική και μεταγεννητική περίοδο σε αρουραίους και κουνέλια δεν υπήρξαν σημαντικά ευρήματα. Σε δόσεις πάνω από 100 φορές της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού εμφυτεύσεων και καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Ως συμπέρασμα, η μισοπροστόλη δεν βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά την αναπαραγωγική ικανότητα, δεν έχει τερατογόνο ή εμβρυοτοξική δράση και δεν επηρεάζει τα νεογνά των αρουραίων στην περιγεννητική και μεταγεννητική περίοδο.

Η μεταλλαξιογόνος δράση της μισοπροστόλης εξετάστηκε σε 6 *in vitro* και 1 *in vivo* δοκιμασία, το αποτέλεσμα δε ήταν σε όλες αρνητικό.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης σε μελέτες με αρουραίους ή ποντικούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υπρομελλόζη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο, κικέλαιο υδρογονωμένο.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 3 κυψέλες αλουμινίου των 14 δισκίων η καθεμία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243
154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ: 210 6785 800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

40410/07/19-5-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

09-11-1999/19-05-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01/2024