VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cytotec 0,2 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 0,2 mg (= 200 mikrog) misoprostolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, kuusikulmainen tabletti, jakouurre, toisella puolella koodi: Searle 1461

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ventrikkeliulkuksen ehkäisy, kun potilaalla on todettu tai ilmeinen taipumus haavanmuodostukseen pitkäaikaisen tulehduskipulääkityksen aikana (salisylaatit ja muut tulehduskipulääkkeet).
Ventrikkeliulkuksen hoito pitkäaikaisen tulehduskipulääkityksen aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Ehkäisy:
Aikuisille 0,4 - 0,8 mg vuorokaudessa jaettuna useaan kerta-annokseen, useimmiten 2 - 4 ottokertaa päivässä.

Hoito:
Aikuisille 0,8 mg vuorokaudessa jaettuna useaan kerta-annokseen, useimmiten 2 - 4 ottokertaa päivässä, vähintään 4 viikon ajan.

Mikäli normaaliannos ei ole hyvin siedetty, voidaan sitä joksikin aikaa pienentää.
Lääke otetaan välittömästi aterian jälkeen sekä nukkumaan mentäessä.
Tulehduskipulääkkeet otetaan lääkärin määräyksen mukaisesti. Cytotec-tabletit otetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa mikäli mahdollista.
Cytotec-hoitoa tulisi jatkaa yhtä kauan kuin tulehduskipulääkehoitoakin.

Käyttö hedelmällisessä iässä oleville naisille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6).

*Pediatriset potilaat*Cytotec-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu alle 18-vuotiaille lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Misoprostoli on vasta-aiheinen:
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 4.8)
- potilaille, jotka ovat raskaana tai joilta raskauden mahdollisuutta ei ole voitu sulkea pois, ja niille naispotilaille, jotka suunnittelevat raskautta, sillä misoprostoli lisää kohdun jänteyttä ja supistelua

raskauden aikana, mikä saattaa aiheuttaa keskenmenon (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 4.8). Raskauden aikaiseen käyttöön on liittynyt synnynnäisiä vikoja.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, apuaineelle tai jollekin muulle prostaglandiinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Misoprostolihoitoa ei saa aloittaa hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, ennen kuin on varmistettu, että potilas ei ole raskaana, ja naiselle on perusteellisesti selvitetty riittävän raskaudenehkäisyn tärkeys hoidon aikana. Jos potilaan arvellaan olevan raskaana, valmisteen käyttö on lopetettava heti (ks. kohdat 4.3, 4.6 ja 4.8).

Ruoansulatuskanavan verenvuotoa, haavaumia ja perforaatioita on tullut tulehduskipulääkkeitä ja misoprostolia samanaikaisesti saaneille potilaille. Lääkärin ja potilaan pitää ottaa huomioon haavauman mahdollisuus, vaikka ruoansulatuskanavan oireita ei olisikaan. Ylemmän ruoansulatuskanavan pahanlaatuisen sairauden poissulkemiseksi on tarvittaessa tehtävä endoskopiatutkimus ja otettava biopsia ennen hoidon aloittamista. Nämä ja muut hoitavan lääkärin tarpeellisiksi katsomat tutkimukset on toistettava säännöllisin väliajoin seurannan varmistamiseksi.

Positiivinen vaste misoprostolihoidolle ei sulje pois mahan pahanlaatuista sairautta.

Jos potilaalla on jokin ripulille altistava perussairaus, kuten tulehduksellinen suolistosairaus, on Cytotec-tabletit otettava ruoan kera ja vältettävä magnesiumia sisältäviä antasideja ripulin riskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.5).

Potilaita on seurattava tarkasti, jos dehydraatio on heille vaarallista.

Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, ettei misoprostoli aiheuta hypotensiota maha- ja pohjukaissuolihaavauman hoidossa käytetyillä annoksilla. Misoprostolia on kuitenkin käyttettävä varoen sellaisille potilaille, joille hypotensio voi aiheuttaa vakavia komplikaatioita potilaalla jo olevan sairauden vuoksi (esimerkiksi aivoverenkiertosairaudet, sepelvaltimotauti tai vaikeat ääreisverisuonten sairaudet, hypertensio mukaan lukien).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Misoprostolin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa transaminaasiarvojen suurentumista ja perifeeristä edeemaa.

Misoprostoli metaboloituu elimistön rasvahappoja hapettavissa järjestelmissä, eikä sillä ole havaittu olevan haitallisia vaikutuksia maksan P450-entsyymijärjestelmään. Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu antipyriinillä tai diatsepaamilla tehdyissä tutkimuksissa. Propranololipitoisuuksien havaittiin suurentuneen hieman (AUC keskimäärin 20 % ja C_{max} 30 %) kun misoprostolia annettiin useita annoksia.

Misoprostolilla ja useilla tulehduskipulääkkeillä tehdyissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa ei ilmennyt kliinisesti merkitsevää vaikutusta ibuprofeenin, diklofenaakin, piroksikaamin, asetyylisalisyylihapon, naprokseenin tai indometasiinin kinetiikkaan.

Magnesiumia sisältävien antasidien käyttöä on vältettävä misoprostolihoidon aikana, sillä ne saattavat pahentaa misoprostolin aiheuttamaa ripulia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

<u>Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi</u>

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on ennen Cytotec-hoitoa kerrottava teratogeenisuusriskistä. Hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin raskaus on suljettu pois. Naiselle on kerrottava tarkoin riittävän

ehkäisyn tärkeydestä hoidon aikana. Jos raskautta epäillään, hoito on heti lopetettava (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Raskaus

Misoprostoli on vasta-aiheista raskaana oleville naisille, koska sen käyttö aiheuttaa kohdun supistelua ja käyttö on yhdistetty keskenmenoihin, ennenaikaiseen synnytykseen, sikiökuolemaan ja sikiön epämuodostumiin. Misoprostolille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistuneiden raskauksien epämuodostumariskin raportoitiin suurentuneen noin kolminkertaiseksi verrattuna vertailuryhmään. Vertailuryhmässä raskauksien epämuodostumien ilmaantuvuus oli 2 %. Sikiöaikaiseen misoprostolialtistukseen on liittynyt etenkin Möbiuksen oireyhtymää (synnynnäinen kasvohalvaus, josta aiheutuu ilmeköyhyyttä, imemis- ja nielemisvaikeuksia sekä silmien liikevaikeutta, mihin saattaa liittyä raajavikoja), amnionkuroumaa (mm. raajojen epämuodostumia tai puuttumista, etenkin kampurajalkaisuutta, käsien puuttumista, sormien tai varpaiden puuttumista, suulakihalkiota) ja keskushermoston poikkeavuuksia (aivojen ja kallon poikkeavuuksia, kuten anenkefaliaa, hydrokefalusta, aivojen hypoplasiaa, hermostoputken vikoja). Myös muita vikoja, kuten artrogrypoosia on havaittu.

Näin ollen:
- Naisille pitää kertoa teratogeenisuusriskistä.
- Jos sikiö on altistunut misoprostolille ja potilas haluaa jatkaa raskautta, raskautta on seurattava tarkasti ultraäänitutkimuksin, joissa on kiinnitettävä huomiota erityisesti raajoihin ja päähän.

Kohdunrepeämän riski kasvaa gestaatioiän suuretessa ja aikaisemman kohtuleikkauksen, mukaan lukien keisarinleikkauksen, myötä. Myös vähintään viidesti synnyttäneillä naisilla on kohonnut kohdunrepeämän riski.

Imetys

Misoprostoli metaboloituu nopeasti äidin elimistössä biologisesti aktiiviseksi misoprostolihapoksi, joka kulkeutuu äidinmaitoon. Imettävien äitien ei pidä käyttää misoprostolia, koska misoprostolin kulkeutuminen äidinmaitoon saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten ripulia, imetettävälle lapselle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Autolla ajamisessa ja koneiden käyttämisessä on noudatettava varovaisuutta, jos Cytotec aiheuttaa heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa seuraavasti:

Hyvin yleinen: ≥1/10 (≥ 10 %)
Yleinen: ≥1/100, <1/10 (≥ 1 %, < 10 %)
Melko harvinainen: ≥1/1 000, <1/100 (≥ 0,1 %, < 1 %)
Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000 (≥ 0,01 %, < 0,1 %)
Hyvin harvinainen <1/10 000 (< 0,01 %)
Tuntematon

Immuunijärjestelmä Tuntematon	 Anafylaktinen reaktio
Hermosto Yleinen	 Heitehuimaus, päänsärky
Ruoansulatusjärjestelmä Hyvin yleinen Yleinen	 Ripuli* Mahakipu*, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat,

	pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen	 Ihottuma
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat Harvinainen Tuntematon	 Kohdun repeämä** Lapsivesiembolia, epänormaalit kohdun supistelut, sikiökuolema, epätäydellinen keskenmeno, ennenaikainen synnytys, kohtuun jäänyt istukka, kohdun puhkeaminen
Sukupuolielimet ja rinnat Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	 Emätinverenvuoto (postmenopausaalinen verenvuoto mukaan lukien), välivuodot, kuukautishäiriö, kohdun kouristelu Runsaat kuukautiset, kivuliaat kuukautiset Kohtuverenvuoto
Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt Yleinen	 Sikiön epämuodostumat
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Melko harvinainen Tuntematon	 Kuume Vilunväristykset

*Ripuli ja mahakipu olivat annosriippuvaisia. Niitä esiintyi tyypillisimmin hoidon alussa ja ne menivät useimmiten ohi hoitoa jatkettaessa. Harvinaisissa tapauksissa on raportoitu voimakasta ripulia, joka on johtanut vaikeaan dehydraatioon.
** Kohdun repeämiä on raportoitu melko harvoin, kun prostaglandiineja on otettu toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Kohdun repeämiä esiintyi etenkin monisynnyttäjillä sekä naisilla, joilla oli keisarileikkausarpi.

Kliiniset tutkimukset
Yli 15 000 potilasta ja koehenkilöä on saanut ainakin yhden annoksen misoprostolia kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutuksia ilmeni ensisijaisesti ruoansulatusjärjestelmässä.

Ripuli ja mahakipu olivat annosriippuvaisia. Niitä esiintyi tyypillisimmin hoidon alussa ja ne menivät useimmiten ohi hoitoa jatkettaessa. Harvinaisissa tapauksissa on raportoitu voimakasta ripulia, joka on johtanut vaikeaan dehydraatioon.

Yli 1 %:n yleisyysluokituksella ilmenneiden haittavaikutusten profiili oli samanlainen lyhytaikaisissa (neljästä kahteentoista viikkoa kestäneissä) ja pitkäaikaisissa (korkeintaan vuoden kestäneissä) kliinisissä tutkimuksissa.

Pitkäaikaisen (yli 12 viikkoa) misoprostolin käytön turvallisuus on osoitettu useissa tutkimuksissa, joissa potilaita hoidettiin korkeintaan vuoden ajan. Mahan limakalvon morfologiassa ei havaittu haitallisia tai epätavallisia muutoksia mahabiopsian perusteella.

Erityispotilasryhmät
Misoprostolin turvallisuusprofiilissa ei ollut merkitseviä eroja, kun verrattiin yli 65-vuotiaita potilaita nuorempiin potilaisiin.

Misoprostolin käyttöä lapsille ei ole tutkittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen merkit ja oireet
Misoprostolin toksista annosta ihmiselle ei ole määritetty. Kliinisiä oireita, jotka saattavat viitata yliannostukseen, ovat sedaatio, vapina, kouristukset, hengenahdistus, mahakipu, ripuli, kuume, sydämen tykytys, hypotensio tai sydämen harvalyöntisyys.

Yliannostuksen hoito
Dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä yliannostuksen hoidossa, koska misoprostoli metoboloituu rasvahapon tavoin. Yliannostustapauksissa hoito on elintoimintoja ylläpitävää ja oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Maha- ja pohjukaissuolihaavan sekä refluksitaudin hoitoon tarkoitetut valmisteet, ATC-koodi: A02BB01

Misoprostoli on synteettinen prostaglandiini-E1:n analogi. Misoprostoli estää sekä basaalista että stimuloitua mahahapon eritystä (stimulanttina histamiini, pentagastriini, ruoka tai kahvi). Misoprostoli vähentää myös yöllistä mahahapon eritystä. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että misoprostolin mahahapon eritystä estävä vaikutus välittyy suoraan parietaalisoluihin. Misoprostolilla ei ole vaikutusta gastriinin erityksen tai vaikutus on vain vähäinen.

Misoprostolilla on limakalvoa suojaavia ominaisuuksia, mikä on todettu sekä koe-eläimillä että ihmisillä. Misoprostolin on todettu suojaavan ihmisen limakalvoa 25 ja 50 mikrogramman annoksilla. Nämä annokset vähentävät mahahapon eritystä hyvin vähän. Vaikutus ilmeni asetyylisalisyylihapolla (ASA) aiheutetun mahaverenvuodon vähenemisenä sekä verenhukan vähenemisenä ulosteessa, kun misoprostoli annettiin samanaikaisesti ASA:n kanssa. Terapeuttinen annos 200 mikrogrammaa suojaa mahan limakalvoa ASA:n aiheuttamalta vauriolta.

Limakalvoa suojaavan vaikutuksen mekanismia ei täysin tunneta. Misoprostoli stimuloi normaaleja fysiologisia mekanismeja mahasuolikanavan limakalvoilla. Bikarbonaatin ja suojaavan liman eritys lisääntyvät ja limakerros paksuuntuu. Misoprostoli lisää myös limakalvon verimäärää jonkin verran.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Farmakokineettiset tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä misoprostolilla osoittavat, että niellystä misoprostolista imeytyy 80 %. Imeytyminen tapahtuu nopeasti ja aktiivisen metaboliitin, misoprostolihapon, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 12 ± 3 minuutissa. Samanaikainen ruokailu ei vähennä misoprostolihapon biologista hyväksikäytettävyyttä, mutta hidastaa imeytymistä jonkin verran ja alentaa huippupitoisuutta plasmassa.

Jakautuminen

Misoprostolihappo sitoutuu seerumin proteiineihin alle 90-prosenttisesti. Terapeuttisilla pitoisuuksilla sitoutumisaste ei riipu lääkeaineen pitoisuudesta.

Biotransformaatio

Misoprostoli metaboloituu elimistön rasvahappoja hapettavissa järjestelmissä (beeta- ja omega-oksidaatio), joita on kaikkialla kehossa. Eläinkokeissa misoprostolilla ei ole ollut vaikutusta maksan mikrosomaaliseen oksidaasientsyymijärjestelmän (P 450).

Eliminaatio

Niellyn annoksen lääkeaineesta 73 % erittyy virtsaan ja 15 % ulosteeseen. Kahdeksan tunnin kuluessa 56 % annoksesta on erittynyt virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Misoprostolilla tehtyjen mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia (7 *in vitro* -koetta ja yksi *in vivo* -koe). Misoprostoli ei vaikuttanut kasvainten esiintyvyyteen rotissa eikä hiirissä. Teratogeenisuutta ei todettu kaneilla (tutkittu annostaso ≤ 1000 mikrog/kg) eikä rotilla (tutkittu annostaso ≤ 10 000 mikrog/kg). Edellä mainitut ovat suurimmat aineen teratogeenisuustutkimuksessa mahdolliset käyttöannokset, koska tätä suuremmat annokset ovat toksisia kantaville emoille. Rotilla implantaatiot vähenivät kontrolliryhmään verrattuna misoprostoliannoksella 1600 mikrog/kg. Väheneminen oli samaa luokkaa kuin tällä kannalla on aikaisemminkin raportoitu. Rotilla on todettu munasolun kiinnittymisen jälkeen tapahtuvia alkion/sikiön kuolemia annoksella 10 000 mikrog/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti
Hydrattu risiiniöljy

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (alumiini/alumiini).
56, 60, 100 ja 112 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tablettien jakamista etukäteen lääkeannostelijaan ei suositella, koska lääkeaine on erittäin herkkä kosteuden aiheuttamille muutoksille.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10710

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.4.1992 / 21.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.5.2018