

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cytotec 0,2 mg tabletit

### 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 (salisyylaatit 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 jännteitä ja supistelua raskauden aikana, mikä saattaa aiheuttaa keskenmenon (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 4.8). Raskauden aikaiseen käyttöön on liittynyt synnyntäisiä 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 endoskopiatickimus ja otettava biopsia ennen hoidon aloittamista. Nämä ja muut hoitavan lääkärin tarpeelliseksi katsomat tutkimukset on toistettava säännöllisin väliajoin seurannan varmistamiseksi.

Positiivinen vaste misoprostolihoitolle 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 käytettävä varoen sellaisille potilaille, joille hypotensio voi aiheuttaa vakavia komplikaatioita potilaalla jo olevan sairauden vuoksi (esimerkiksi aivoverenkierrosairaudet, sepelvaltimotauti tai vaikeat ääreisverisuonten sairaudet, hypertensio mukaan lukien).

#### Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **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<sub>max</sub> 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

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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 ilmeikäyhyttä, imemis- ja nielemisvaikeuksia sekä silmien liikevaikeutta, mihin saattaa liittyä raajavikoja), amnionkuroumaa (mm. raajojen epämuodostumia tai puuttumista, etenkin kumpurajalkaisuutta, 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, imettävälle lapselle.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa seuraavasti:

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

<b>Immuunijärjestelmä</b> Tuntematon	Anafylaktinen reaktio
<b>Hermosto</b> Yleinen	Heitehuimaus, päänsärky
<b>Ruoansulatuselimistö</b> Hyvin yleinen Yleinen	Ripuli* Mahakipu*, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b> Hyvin yleinen	Ihottuma
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b> Harvinainen Tuntematon	Kohdun repeämä** Lapsivesiembolia, epänormaalit kohdun supistelut, sikiökuolema, epätäydellinen keskenmeno, ennenaikainen synnytys, kohtuun jäänyt istukka, kohdun puhkeaminen
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b> Melko harvinainen  Harvinainen Tuntematon	Emätinverenvuoto (postmenopausaalinen verenvuoto mukaan lukien), väliuodot, kuukautishäiriö, kohdun kouristelu Runsas kuukautiset, kivuliaat kuukautiset Kohtuverenvuoto
<b>Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt</b> Yleinen	Sikiön epämuodostumat
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> 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 ruoansulatuselimistössä.

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.

#### Erytispotilasryhmät

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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 metaboloituu 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 eritykseen 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 erityks lisäntyvät ja limakerros paksuntuu. 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  $12 \pm 3$  minuutissa. Samanaikainen

ruokailu ei vähennä misoprostolihapon biologista hyväksikäytettävyyttä, mutta hidastaa imeytymistä jonkin verran ja alentaa huippupitoisuutta plasmassa.

### Jakautuminen

Misoprostolihapo 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  $\leq 1\ 000$  mikrog/kg) eikä rotilla (tutkittu annostaso  $\leq 10\ 000$  mikrog/kg). Edellä mainitut ovat suurimmat aineen teratogeenisuustutkimuksessa mahdolliset käyttöannokset, koska tätä suuremmat annokset ovat toksisia kantaville emoille. Rotilla implantaatiot vähenivät kontrolliryhmään verrattuna misoprostoliannoksella  $1\ 600$  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 Kesto aika**

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**

14.9.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cytotec 0,2 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 0,2 mg (= 200 mikrogram) misoprostol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Läkemedlets utseende: Vit, sexkantig tablett, brytskåra, på ena sidan en kod: Searle 1461

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot ventrikelsår då patienten har en diagnostiserad eller manifest benägenhet för sårbildning under långvarig behandling med antiinflammatoriska läkemedel (salicylater och andra antiinflammatoriska läkemedel).

Behandling av ventrikelsår under långvarig behandling med antiinflammatoriska läkemedel.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Profylax:

För vuxna 0,4–0,8 mg per dygn fördelat på flera engångsdoser, oftast 2–4 administreringstillfällen per dag.

##### Behandling:

För vuxna 0,8 mg per dygn fördelat på flera engångsdoser, oftast 2–4 administreringstillfällen per dag, under minst 4 veckor.

Om den vanliga dosen inte tolereras väl, kan dosen minskas under en viss tid.

Läkemedlet tas genast efter måltid samt vid sänggåendet.

Antiinflammatoriska läkemedel tas enligt läkarens ordination. Om möjligt tas Cytotec samtidigt med de antiinflammatoriska läkemedlen.

Behandlingen med Cytotec ska fortsätta lika länge som behandlingen med antiinflammatoriska läkemedel.

Användning hos fertila kvinnor (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

*Pediatrisk population:* Säkerhet och effekt av Cytotec hos barn under 18 år har inte påvisats.

#### 4.3 Kontraindikationer

Misoprostol är kontraindicerat:

- hos fertila kvinnor som inte använder en effektivt preventivmetod (se avsnitt 4.4, 4.6 och 4.8)



- hos kvinnor som är gravida, eller hos vilka graviditet inte har uteslutits samt kvinnor som planerar att bli gravida, eftersom misoprostol ökar livmoderns tonus och kontraktioner under graviditet, vilket kan leda till missfall (se avsnitt 4.4, 4.6 och 4.8). Användning under graviditet har satts i samband med missbildningar.

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne eller mot andra prostaglandiner.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Behandling med misoprostol får inte sättas in hos kvinnor i fertil ålder innan graviditet har uteslutits och kvinnan blivit fullt informerad om vikten av adekvat antikonception under behandlingen. Vid misstänkt graviditet ska behandling med misoprostol omedelbart avslutas (se avsnitt 4.3, 4.6 och 4.8).

Gastrointestinala blödningar, ulceration och perforation har inträffat hos patienter som samtidigt behandlats med antiinflammatoriska läkemedel och misoprostol. Läkare och patient ska vara uppmärksamma på eventuell ulceration, även vid frånvaro av symtom i magtarmkanalen. För att utesluta eventuell malign sjukdom i övre magtarmkanalen krävs endoskopi och biopsi vid behov innan behandlingen sätts in. Dessa och eventuella ytterligare undersökningar som den behandlade läkaren anser nödvändiga ska upprepas med regelbundna intervaller för att säkerställa uppföljningen.

Positivt svar på misoprostolbehandling utesluter inte en malign sjukdom i buken.

Om patienten har en underliggande sjukdom som predisponerar för diarré, såsom inflammatorisk tarmsjukdom, ska Cytotec-tabletter intas med mat och magnesiuminnehållande antacida undvikas för att minska risken för diarré (se avsnitt 4.5).

Patienter för vilka dehydrering kan vara farligt ska övervakas noggrant.

Resultaten från kliniska studier tyder på att misoprostol inte orsakar hypotension vid doser som används för behandling av ventrikel- och duodenumår. Misoprostol ska dock användas med försiktighet hos patienter för vilka hypotension kan framkalla svåra komplikationer pga. en underliggande sjukdom (t.ex. cerebrovasculära sjukdomar, kranskärlssjukdom eller svåra perifera kärlsjukdomar, inklusive hypertension).

#### **Information om hjälpämne**

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

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

Misoprostol metaboliseras främst via processer för oxidering av fettsyror och har inte visat någon negativ effekt på det hepatiska enzymsystemet P450. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner observerades i studier med antipyrin och diazepam. En måttlig ökning av propranololkoncentrationerna (AUC i genomsnitt 20 % och  $C_{max}$  30 %) observerades efter administrering av multipla doser av misoprostol.

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

Antacida innehållande magnesium ska undvikas under behandling med misoprostol då detta kan förvärra diarré orsakad av misoprostol.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor

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 4.3 och 4.4).

### Graviditet

Misoprostol är kontraindicerat till gravida kvinnor eftersom det inducerar livmoderkontraktioner och associeras med missfall, för tidig 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 ansiktsförslamning som leder till hypomimik, svårigheter att suga och svälja och utföra ögonrörelser, med eller utan extremitetsmissbildning); amnionbandsyndrom (extremitetsmissbildningar/amputationer, i synnerhet klumpfot, akiri, oligodaktyli, gomsplatt bland annat) samt missbildningar i centrala nervsystemet (cerebrala och kraniala missbildningar som anencefali, hydrocefalus, cerebellär hypoplasi och neuralrördefekter). Andra defekter, såsom 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 särskild uppmärksamhet på fostrets extremiteter och huvud.

Risken för uterusruptur ökar med graviditetens längd och vid tidigare kirurgi i livmodern, inkluderat kejsarsnitt. Minst fem tidigare förlossningar ökar också risken för uterusruptur.

### Amning

Misoprostol metaboliseras snabbt hos modern till biologiskt aktiv misoprostolsyra som utsöndras i bröstmjolk. Ammande kvinnor ska inte använda misoprostol eftersom utsöndringen i bröstmjolk kan orsaka biverkningar hos det ammade barnet, såsom diarré.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Om Cytotec orsakar svindel krävs försiktighet vid bilkörning och användning av maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Alla biverkningar är presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens enligt följande:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )
Vanliga: $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ , $< 10\%$ )
Mindre vanliga: $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ ( $\geq 0,1\%$ , $< 1\%$ )
Sällsynta $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ ( $\geq 0,01\%$ , $< 0,1\%$ )
Mycket sällsynta $< 1/10\,000$ ( $< 0,01\%$ )
Ingen känd frekvens

<b>Immunsystemet</b> Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Vanliga	Svindel, huvudvärk
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga Vanliga	Diarré* Buksmärt*, förstoppning, dyspepsi, flatulens, illamående, kräkningar
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket vanliga	Utslag
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b> Sällsynta Ingen känd frekvens	Uterusruptur** Fostervattenemboli, onormala uteruskontraktioner, fosterdöd, ofullständigt missfall, för tidig födsel, kvarhållen placenta, uterusperforation
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Mindre vanliga  Sällsynta Ingen känd frekvens	Vaginal blödning (inklusive postmenopausal blödning), mellanblödningar, menstruationsstörningar, uteruskramp Menorragi, dysmenorré Uterusblödning
<b>Medfödda och/eller genetiska störningar</b> Vanliga	Fostermissbildningar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Feber Köldfrossa

\*Diarré och buksmärtor var dosberoende. Dessa förekom vanligen i början av behandlingen och försvann oftast vid fortsatt behandling. Sällsynta fall av kraftig diarré som gett upphov till svår dehydrering har rapporterats.

\*\*Uterusruptur har rapporterats i mindre vanliga fall efter prostaglandinintag under graviditetens andra eller tredje trimester. Uterusrupturer inträffade främst hos multipara kvinnor eller kvinnor med ärr efter kejsarsnitt.

#### Kliniska studier

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

Diarré och buksmärtor var dosberoende. Dessa förekom vanligen i början av behandlingen och försvann oftast vid fortsatt behandling. Sällsynta fall av kraftig diarré som gett upphov till svår dehydrering har rapporterats.

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

Säkerheten av långtidsadministrering (över 12 veckor) av misoprostol har påvisats i flera studier i vilka patienter behandlades högst i upp till ett år. Detta inkluderar inga skadliga eller ovanliga förändringar i magslemhinnans morfologi, vilket fastslogs med magbiopsier.

#### Särskilda patientgrupper

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

Användning av misoprostol hos barn har inte undersökts.

### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom och tecken på överdosering

Toxisk misoprostoldos för människa har inte fastställts. Kliniska symtom som kan indikera en överdosering är sedering, tremor, krampor, andnöd, buksmärta, diarré, feber, hjärtklappning, hypotension och bradykardi.

### Behandling av överdosering

Eftersom misoprostol metaboliseras på samma sätt som fettsyror ger dialys sannolikt ingen nytta vid behandling av överdosering. Vid överdosering är behandlingen understödande och ges enligt symtom.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid magsår och gastroesofageal refluxsjukdom, ATC-kod: A02BB01

Misoprostol är en syntetisk prostaglandin E1-analog. Misoprostol hämmar både basal och stimulerad magsyrasekretion (som stimulerande medel histamin, pentagastrin, föda och kaffe) och minskar också nattlig magsyrasekretion. *In vitro* visar studier att misoprostols antisekretoriska verkan medieras genom en direkt effekt på parietalcellerna. Misoprostol har ingen eller försumbar effekt på gastrinsekretionen.

Misoprostol har slemhinneskyddande egenskaper som konstaterats både hos försöksdjur och hos människa. Misoprostol har konstaterats skydda slemhinnan hos människa vid doser om 25 och 50 mikrogram. Dessa doser har endast en mycket liten antisekretorisk effekt för magsyra. Denna slemhinneskyddande effekt visade sig som minskad gastrisk blödning orsakad av acetylsalicylsyra och minskad fekal blodförlust då misoprostol gavs tillsammans med acetylsalicylsyra. Terapeutisk dos om 200 mikrogram ger ett skydd mot acetylsalicylinducerade skador på ventrikelslemhinnan.

Mekanismen bakom den slemhinneskyddande effekten är inte helt känd. Misoprostol stimulerar normala fysiologiska mekanismer på magtarmkanalens slemhinna. Sekretion av bikarbonat och skyddande slem ökar och slemskiktet blir tjockare. Misoprostol ökar också blodmängden i slemhinnan en aning.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Farmakokinetiska undersökningar med radioaktivt märkt misoprostol har visat att 80 % av nedsvält misoprostol absorberas. Absorptionen sker snabbt och maximal plasmakoncentration av den aktiva metaboliten, misoprostolsyra, uppnås efter cirka  $12 \pm 3$  minuter. Samtidigt intag av föda minskar inte den biologiska tillgängligheten av misoprostolsyra men orsakar en något långsammare absorption och minskar den maximala plasmakoncentrationen.

## Distribution

Misoprostolsyrans proteinbindning i serum är mindre än 90 % och inte koncentrationsberoende vid terapeutiska doser.

## Metabolism

Misoprostol metaboliseras genom processer för oxidering av fettsyror (beta- och omegaoxidation) som sker överallt i kroppen. I djurstudier har misoprostol inte visat någon effekt på det hepatiska mikrosomala oxidasenzymssystemet (P 450).

## Eliminering

73 % av nedsvald dos utsöndras i urinen och 15 % i avföringen. Inom åtta timmar utsöndras 56 % av dosen i urinen.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Resultaten på studier avseende mutagenicitet och karcinogenicitet var negativa (7 prov *in vitro* och ett prov *in vivo*). Misoprostol påverkade inte prevalensen av tumörer hos råttor och möss. Ingen teratogenicitet konstaterades hos kaniner (den undersökta dosnivån  $\leq 1000$  mikrogram/kg) eller hos råttor (den undersökta dosnivån  $\leq 10\,000$  mikrogram/kg). Dessa är största möjliga doser som kan användas i studier avseende teratogenicitet, eftersom större doser är toxiska för dräktiga honor. Hos råttor minskade implantationer jämfört med en kontrollgrupp vid en misoprostoldos om 1600 mikrogram/kg. Denna minskning är i linje med det som rapporterats tidigare för denna stam. Hos råttor har embryodöd/fosterdöd efter implantation av äggcellen rapporterats vid en dos om 10 000 mikrogram/kg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hypromellos  
Mikrokristallin cellulosa  
Natriumstärkelseglykolat  
Hydrogenerad ricinolja

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisters (aluminium/aluminium).  
56, 60, 100 och 112 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Sortering av tabletter i förväg i en dosett rekommenderas inte eftersom läkemedlet är mycket känsligt för förändringar orsakade av fukt.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10710

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

8.4.1992 / 21.9.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

14.9.2020