

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cytotec, 200 µg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 200 µg mizoprostolu (*Misoprostolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Sześciokątne tabletki o barwie białej lub szarawej, z kreską dzielącą po obu stronach, z wytłoczonym na jednej stronie napisem „SEARLE 1461”, przeznaczone do podawania doustnego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Cytotec jest wskazany w zapobieganiu owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy powstałym w trakcie leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### **Dorośli**

Zalecana dawka wynosi od 400 mikrogramów do 800 mikrogramów na dobę w dwóch lub czterech dawkach podzielonych. W trakcie przyjmowania produktu Cytotec należy kontynuować leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zgodnie z zaleceniem lekarza. Jeśli wskazane, produkt Cytotec należy przyjmować jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), do czasu zakończenia terapii NLPZ. Poszczególne dawki produktu Cytotec należy przyjmować w czasie śniadania i (lub) głównych posiłków, oraz przed snem.

##### **Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)**

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

##### **Zaburzenia czynności nerek**

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

##### **Zaburzenia czynności wątroby**

Produkt Cytotec jest metabolizowany przez układy utleniania kwasów tłuszczowych, znajdujące się w różnych narządach organizmu. Dlatego prawdopodobieństwo istotnego wpływu zaburzeń czynności wątroby na metabolizm produktu i jego stężenie w osoczu jest niewielkie.

##### **Dzieci**

Stosowanie produktu Cytotec u dzieci w leczeniu owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy, w tym powstałych w trakcie leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, nie było do tej pory oceniane.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne prostaglandyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Mizoprostol jest przeciwwskazany do stosowania:

- u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4, 4.6 i 4.8)
- u kobiet w ciąży lub u których nie wykluczono, że są w ciąży, lub które planują zajście w ciążę, ponieważ mizoprostol zwiększa napięcie i kurczliwość mięśnia macicy u kobiety w ciąży, co może spowodować częściowe lub całkowite wydalenie produktu zapłodnienia (jaja płodowego) (patrz punkty 4.4, 4.6 i 4.8). Stosowanie produktu w ciąży wiązało się z wystąpieniem wad wrodzonych.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### **Stosowanie u kobiet przed menopauzą (patrz punkt 4.3)**

Produktu Cytotec nie należy stosować u kobiet przed menopauzą, chyba że pacjentka wymaga podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i występuje u niej duże ryzyko wystąpienia powikłań owrzodzeń wywołanych przez te leki.

Zaleca się, aby u pacjentek z omawianej grupy produkt Cytotec był stosowany tylko wtedy, jeżeli pacjentka:

- stosuje skuteczne metody zapobiegania ciąży
- została poinformowana o ryzyku towarzyszącym przyjmowaniu produktu Cytotec w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

Jeżeli istnieje podejrzenie ciąży należy przerwać stosowanie produktu Cytotec (patrz punkty: 4.3, 4.6 i 4.8).

U pacjentów leczonych lekami z grupy NLPZ, stosujących mizoprostol, występują owrzodzenia, perforacje oraz krwawienia z przewodu pokarmowego. Lekarze i pacjenci powinni zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia owrzodzeń, jeżeli nawet nie występują inne objawy ze strony przewodu pokarmowego. Przed zastosowaniem produktu, jeżeli jest to wskazane, należy wykonać endoskopię oraz biopsję w celu wykluczenia choroby nowotworowej w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Te oraz inne badania uznane przez klinicystę jako niezbędne należy powtarzać w celach obserwacyjnych w odpowiednich odstępach czasu.

Złagodzenie objawów w odpowiedzi na leczenie mizoprostolem nie wyklucza obecności zmiany nowotworowej żołądka.

Pacjenci w stanach predysponujących do wystąpienia biegunki, takich jak nieswoiste choroby zapalne jelit. W celu zmniejszenia ryzyka biegunki należy przyjmować mizoprostol z jedzeniem oraz unikać leków zobojętniających kwas solny w żołądku (zawierających związki magnezu) (patrz punkt 4.5).

Pacjentów, dla których odwodnienie może być niebezpieczne należy uważnie kontrolować.

#### **Środki ostrożności**

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że produkt Cytotec nie wywołuje niedociśnienia tętniczego w dawkach skutecznie przyspieszających gojenie się owrzodzeń żołądka i dwunastnicy. Jednakże, produkt ten należy stosować ostrożnie w stanach chorobowych, takich jak: choroba naczyń mózgowych, choroba niedokrwienna serca lub ciężka postać choroby naczyń obwodowych, w tym nadciśnienie tętnicze; w których niedociśnienie tętnicze może przyczynić się do wystąpienia ciężkich powikłań.

Nie ma dowodów na to, aby produkt Cytotec wpływał niekorzystnie na metabolizm glukozy u zdrowych ochotników lub u pacjentów z cukrzycą.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W rzadkich przypadkach jednoczesne podawanie leków z grupy NLPZ i mizoprostolu może spowodować zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz obrzęki obwodowe.

Produkt Cytotec jest przede wszystkim metabolizowany przez układy utleniające kwasy tłuszczowe. Nie wykazuje niekorzystnego wpływu na wielofunkcyjny mikrosomalny układ enzymatyczny oksydazy (P-450) w wątrobie. W badaniach nie wykazano, aby produkt ten wchodził w istotne interakcje farmakokinetyczne z fenazonem lub diazepamem.

Przy stosowaniu wielokrotnych dawek mizoprostolu obserwowano niewielkie zwiększenie stężeń propranololu (średnio około 20% w AUC, 30% w Cmax).

W szeroko zakrojonych badaniach klinicznych nie stwierdzono, aby produkt Cytotec wchodził w interakcje z innymi lekami. Dodatkowe dane nie wykazują, aby istniała istotna klinicznie interakcja farmakokinetyczna lub farmakodynamiczna z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym, diklofenakiem, ibuprofenem, piroksykamem, naproksenem i indometacyną.

W trakcie leczenia mizoprostolem należy unikać leków zobojętniających kwas solny w żołądku (zawierających związki magnezu), ponieważ mogą one nasilać wywołaną przez mizoprostol biegunkę.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Cytotec należy ją poinformować o ryzyku działania teratogenego. Nie rozpoczynać leczenia przed upewnieniem się, że pacjentka nie jest w ciąży, i należy ją w pełni poinformować o znaczeniu stosowania skutecznej metody antykoncepcji w okresie leczenia. Jeśli podejrzewa się, że pacjentka jest w ciąży, leczenie należy natychmiast przerwać (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### Ciąża

Mizoprostol jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży, gdyż zwiększa kurczliwość mięśnia macicy i może powodować przerwanie ciąży, przedwczesny poród, śmierć i wady rozwojowe płodu. U kobiet w ciąży narażonych na działanie mizoprostolu w pierwszym trymestrze ciąży zgłaszano około 3-krotnie większe ryzyko wad rozwojowych niż w grupie kontrolnej, w której ryzyko to wyniosło 2%. Narażenie na mizoprostol w okresie prenatalnym wiązało się w szczególności z wystąpieniem zespołu Möbiusa (wrodzony paraliż mięśni twarzy, prowadzący do hipomimii, trudności ze ssaniem i polykaniem i z ruchem gałek ocznych, z wadami kończyn lub bez), zespołu pasm owodniowych [między innymi brak lub deformacja kończyn, zwłaszcza stopa końsko-szpota, wrodzony brak jednej lub obu rąk (ang. acheiria), oligodaktylia, rozszczep podniebienia] i wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego (wady rozwojowe mózgu i czaszki, bezmózgowie, wodogłowie, niedorozwój mózdzku, wady cewy nerwowej). Obserwowano również inne wady, w tym artrogrypozę.

W związku z tym:

- kobietę należy poinformować o ryzyku działania teratogenego;
- jeśli po narażeniu na działanie mizoprostolu *in utero*, pacjentka chce kontynuować ciążę, konieczne jest uważne monitorowanie ciąży za pomocą USG, ze zwróceniem szczególnej uwagi na kończyny i głowę płodu.

Ryzyko pęknięcia macicy zwiększa się wraz z zaawansowaniem wieku ciążowego i wcześniejszymi zabiegami przeprowadzonymi na macicy, w tym z cesarskim cięciem. Wydaje się, iż wielorództwo również może stanowić czynnik ryzyka wystąpienia pęknięcia macicy.

##### Karmienie piersią

Mizoprostol jest szybko metabolizowany w organizmie matki do kwasu mizoprostolowego, substancji biologicznie czynnej, która przenika do mleka matki. Mizoprostol nie powinien być podawany

matkom karmiącym, ponieważ kwas mizoprostolowy przenikający do mleka kobiecego może spowodować wystąpienie działań niepożądanych, takich jak biegunka u niemowląt karmionych piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Cytotec może spowodować zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów o możliwym wpływie produktu Cytotec na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych określano w następujący sposób:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> Nieznana	reakcje anafilaktyczne
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Często	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bóle głowy
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często Często	biegunka* bóle brzucha*, zaparcia, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, nudności, wymioty
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Bardzo często	wysypka
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b> Rzadko Nieznana	pęknięcie macicy** zator płynem owodniowym, nieprawidłowe skurcze macicy, śmierć płodu, poronienie niezupełne, poród przedwczesny, łożysko zatrzymane, perforacja macicy
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b> Niezbyt często  Rzadko Nieznana	krwawienia z pochwy (obejmujące krwawienia u kobiet po menopauzie), krwawienia międzymiesiączkowe, zaburzenia menstruacyjne, skurcze macicy krwotok miesięczkowy, bolesne miesiączkowanie krwotok z macicy
<b>Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne</b> Często	wady płodu

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Niezbýt często Nieznana	gorączka dreszcze
--	----------------------

*\*Biegunka i bóle brzucha były związane z wielkością dawki, zazwyczaj występowały we wczesnym etapie leczenia oraz ulegały samoograniczeniu. W rzadkich przypadkach donoszono o nasilonych biegunkach, prowadzących do ciężkiego odwodnienia.*

*\*\* Przypadki pęknięcia macicy u kobiet, które przyjmowały prostaglandyny w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, zgłaszano niezbyt często. Przypadki pęknięcia macicy występowały zwłaszcza u wieloródek lub u kobiet z bliznami po cesarskim cięciu.*

#### Badania kliniczne

Ponad 15 000 pacjentów i uczestników badań otrzymało co najmniej jedną dawkę mizoprostolu w badaniach klinicznych. Działania niepożądane dotyczyły przede wszystkim przewodu pokarmowego.

Biegunka i bóle brzucha były związane z wielkością dawki, zazwyczaj występowały we wczesnym etapie leczenia oraz ulegały samoograniczeniu. W rzadkich przypadkach donoszono o nasilonych biegunkach, prowadzących do ciężkiego odwodnienia.

Profil działań niepożądanych o częstości występowania > 1% był podobny jak dla badań klinicznych krótkoterminowych (trwających cztery do dwunastu tygodni) oraz długoterminowych (trwających do jednego roku).

Bezpieczeństwo długoterminowego (trwającego powyżej 12 tygodni) podawania mizoprostolu wykazano w kilku badaniach, w których pacjentów leczono nieprzerwanie przez okres do jednego roku. Za pomocą biopsji żołądka wykazano, że nie występują żadne niepożądane lub nietypowe zmiany morfologiczne błony śluzowej żołądka.

#### Wybrane grupy populacji

Nie stwierdzono szczególnych różnic w profilu bezpieczeństwa mizoprostolu u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Dotychczas nie oceniano stosowania mizoprostolu u dzieci.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego lub przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może doprowadzić do nasilenia działań farmakologicznych. W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie objawowe i podtrzymujące. W badaniach

klucznych pacjentów tolerowali dawki 1200 mikrogramów na dobę podawane przez trzy miesiące, bez wystąpienia istotnych działań niepożądanych.

#### Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania

Nie ustalono dawki toksycznej mizoprostolu u ludzi. Objawy kliniczne, mogące wskazywać na przedawkowanie obejmują: uspokojenie polekowe, drżenie, drgawki, duszność, ból brzucha, biegunkę, gorączkę, kołatanie serca, niedociśnienie tętnicze lub bradykardię.

#### Leczenie przedawkowania

Jest mało prawdopodobne, aby dializa stanowiła odpowiednie leczenie przedawkowania, ponieważ mizoprostol jest metabolizowany jak kwas tłuszczowy. W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Prostaglandyny, kod ATC: A 02 BB01

Produkt Cytotec jest analogiem prostaglandyny E<sub>1</sub> występującej w organizmie, która przyspiesza gojenie się owrzodzeń trawiennych i ustępowanie ich objawów.

Produkt Cytotec chroni błonę śluzową żołądka i dwunastnicy w mechanizmie hamowania podstawowego, stymulowanego i nocnego wydzielania kwasu solnego, oraz zmniejszenia objętości i aktywności proteolitycznej soku żołądkowego, jak też przez nasilenie wydzielania dwuwęglanów i śluzu.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Produkt Cytotec ulega szybkiemu wchłonięciu po podaniu doustnym, przy czym maksymalne stężenie w osoczu czynnego metabolitu (kwasu mizoprostolowego) zostaje osiągnięte po 30 minutach. Okres półtrwania kwasu mizoprostolowego wynosi 20-40 minut. Nie dochodzi do kumulacji tego metabolitu w osoczu po wielokrotnym podawaniu 400 mikrogramów dwa razy na dobę.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane toksykologiczne uzyskane w badaniach nad pojedynczymi i wielokrotnymi dawkami u psów, szczurów i myszy, u których stosowano dawki kilka razy większe od zalecanych u ludzi, odpowiadały znanym działaniom farmakologicznym prostaglandyn E, przy czym głównymi objawami toksycznymi były: biegunka, wymioty, rozszerzenie źrenic, drżenia i zwiększenie temperatury ciała. Obserwowano także przerost błony śluzowej żołądka u myszy, szczurów i psów. U szczurów i psów przerost ten był odwracalny po odstawieniu mizoprostolu. Badanie histologiczne wycinków ze ściany żołądka pobranych od ludzi nie wykazało niepożądanych reakcji tkankowych po leczeniu trwającym do roku. Badania nad płodnością, teratogennością i toksycznością okołoporodową u szczurów i królików nie przyniosły istotnych obserwacji. Po podawaniu dawek ponad 100 razy przekraczających dawki stosowane u ludzi stwierdzono zmniejszoną częstość implantacji i pewne opóźnienie wzrostu młodych osobników. Stwierdzono, że mizoprostol nie wpływa w sposób istotny na płodność, nie jest teratogen ani embriotoksyczny oraz nie wpływa na rozwój młodych szczurów w okresie okołoporodowym.

Test dla mizoprostolu był ujemny w zestawie 6 prób *in vitro* oraz w jednej próbie *in vivo*, w których badano jego potencjał mutageny. W badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach i myszach stwierdzono, że z podawaniem produktu nie wiąże się żadne ryzyko działania rakotwórczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna, skrobi glikolan sodowy, olej rycynowy uwodorniony, hydroksypropylometyloceluloza.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii aluminiowej, w tekturowym pudełku, zawierające 30 lub 50 tabletek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/2716

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

05.03.1992 / 24.06.1999 / 16.08.2004 / 20.06.2005/ 02.01.2008/31.07.2009

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

20.08.2018