

KISA ÜRÜN BİLGİSİ (KÜB)

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CYTOTEC® 200 mcg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Misoprostol 200 mcg

Yardımcı maddeler:

Hidrojene kastor yağı 1,0 mg

Sodyum starch glikolat 3,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz ile beyazımsı heksagonal şekilde tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CYTOTEC® nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ile tedavisine devam edilen, risk altındaki artrit hastalarını da kapsayan, duodenal ve gastrik ülserlerin tedavisinde endikedir. Bununla birlikte CYTOTEC® NSAİİ'nin tetiklediği ülserlerde profilaktik olarak kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Duodenal ve gastrik ülserlerin ve NSAİİ'lerin tetiklediği peptik ülserlerin tedavisinde:

Günde 800 mcg; 2 veya 4 doza bölünmüş olarak kahvaltı ile birlikte ve/veya her ana öğünde ve yatmadan önce alınır.

Semptomlarda iyileşme çabuk olsa bile tedaviye minimum 4 hafta olacak şekilde devam edilmelidir. Hastalarının çoğunda ülser 4 hafta içerisinde iyileşir. Ancak gerekli ise tedaviye 8 haftaya kadar devam edilir. Eğer ülser nüks ederse daha uzun bir tedavi programı gerekebilir.

NSAİİ'nin tetiklediği peptik ülserlerde profilaksi:

Günde 2, 3 veya 4 kez 200 mcg alınır. Tedaviye gerektiği kadar devam edilir. Doz hastanın klinik durumuna uygun olarak ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Mevcut verilere göre, böbrek bozukluğu olan hastalarda dozun düşürülmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 Farmakokinetik özellikler, Böbrek yetmezliği).

Karaciğer yetmezliği: CYTOTEC® , organlarda bulunan yağ asidi oksitleyici sistemler tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda CYTOTEC®'in metabolizması ve plazma seviyelerinin önemli ölçüde etkilenmesi beklenmez.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda CYTOTEC®'in peptik ülserasyon tedavisi ya da NSAİİ'lerin tetiklediği peptik ülser hastalıklarında kullanımı henüz değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon: Genel doz kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Misoprostol aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Misoprostol uterus tonusunu ve kontraksiyonlarını artırdığından, düşük veya düşük tehdidine neden olabileceği için, hamile ya da hamile kalmayı planlayan kadınlarda kontrendikedir (bkz Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, 4.6. Gebelik ve laktasyon.). Hamilelikte kullanımı, doğum kusurlarına yol açar.
- Misoprostole ya da bu ilacın içeriğinde bulunan herhangi bir maddeye ve prostaglandinlere alerjisi olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Menopoz öncesi kadınlarda kullanımı (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar):

CYTOTEC®, NSAİİ tedaviye ihtiyaç duyan ve NSAİİ'lerin tetiklediği ülser komplikasyonları bakımından risk altında olan bir hasta olmadıkça menopoz öncesi kadınlarda kullanılmamalıdır.

Bu tip hastalarda CYTOTEC®'in sadece aşağıdaki durumlarda kullanılması tavsiye edilir.

- Hasta etkili kontraseptif önlemler alıyorsa
- Hasta gebe ise ve CYTOTEC® kullanımının riskleri üzerine bilgilendirilmişse (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

NSAİİ'lerle tedavi edilirken misoprostol kullanan hastalarda gastrointestinal kanama, ülser ve perforasyon oluşabilir. Doktorlar ve hastalar gastrointestinal semptomların olmadığı durumda bile ülser için alarında olmalıdırlar ve üst gastrointestinal traktada malignant hastalıklarının olmamasını sağlamak amacıyla tedavi öncesinde endoskopi ve biyopsi yapılmalıdır. Bu ve diğer gerekli görülen araştırmalar, doktor tarafından belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Gastrik malignansi varlığı misoprostole verilen semptomatik cevabı engellemez.

Enflamasyonlu bağırsak hastalığı gibi diyareye eğilimi olan hastalarda, diyare riskini azaltmak için misoprostol gıda ile birlikte alınmalıdır ve magnezyum içeren antiasitlerden uzak durulmalıdır.

Dehidrasyon görülen hastalarda kullanımı tehlikelidir. Bu hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

Hastanın gebe olduğundan şüpheleniliyorsa, ilaç sonlandırılmalıdır.

Klinik çalışmaların sonuçları, CYTOTEC®'in gastrik ve duodenal ülserlerin iyileşmesini hızlandırıcı etkisini gösterdiği dozlarda, hipotansiyona neden olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı gibi hipotansiyonun neden olabileceği şiddetli komplikasyonlarda ya da hipertansiyonu kapsayan şiddetli periferik vasküler bozukluklarda CYTOTEC® dikkatli kullanılmalıdır.

CYTOTEC®'in gönüllü hastalarda ya da diyabetli hastalarda glukoz metabolizması üzerine yan etkisinin bulunduğuna dair bir bulgu mevcut değildir.

CYTOTEC®'in içeriğinde mide bulantısına ve diyareye sebep olabilen hidrojene kastor yağı bulunmaktadır.

CYTOTEC® her birim dozunda 3.0 mg sodyum starch glikolat içermektedir. Bu miktar kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulması gereken 23 mg sodyumun altındadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

NSAİİ'lerle misoprostolün birlikte alınması seyrek olarak transaminazda artışa ve periferik ödeme sebep olabilir.

CYTOTEC® başlıca yağ asidi oksitleyici sistemler aracılığı ile metabolize edilir ve ilacın hepatik mikrozomal oksidaz (P450) enzim sistemi üzerine yan etkisi olmadığı gösterilmiştir. Özel çalışmalarda antipirin, diazepam ve propranolol ile aralarında klinik olarak önemli bir farmakokinetik etkileşme gösterilmemiştir. Misoprostolün çoklu dozlarında, propranolol konsantrasyonunda az miktardaki artış (ortalama AUC'de yaklaşık %20, C_{maks}'da %30) görülmüştür. Uzatılmış klinik çalışmalarda, CYTOTEC®'e atfedilmiş herhangi bir ilaç etkileşimi yoktur. Misoprostol ve birçok NSAİ ilaç ile yapılan ilaç etkileşim çalışmalarında, misoprostolün; ibuprofen, diklofenak, proksikam, aspirin, naproksen ya da indometasin üzerine anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür.

Magnezyum içeren antiasitler tedavi sırasında kullanılmamalıdır. Çünkü misoprostol kaynaklı diyareyi kötüleştirebilir.

Ayrıca CYTOTEC karbetoksin ve oksitoksinin plazma seviyelerini/etkilerini arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelikte kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda gebelik bertaraf edilmeden ve tedavi boyunca yeterli kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanımının öneminden bahsedilmeden misoprostol ile tedaviye başlanmamalıdır. Eğer gebelikten şüpheleniliyorsa tedavi durdurulmalıdır.

Gebelik dönemi

Misoprostol gebe kadınlarda kontrendikedir. Çünkü misoprostol uterusunda daralmalar ve sonucunda düşüklere, erken doğuma, cenin ölümüne ve doğum kusurlarına sebep olur. Birinci trimesterde misoprostole maruz kalındığında mobius sıra, örn. kafatası sinir paraliziler VI ve VII ve terminal transvers kol kusurları gibi doğuştan özürlü olma riskini iki kat artırır. Artrigopirozu kapsayan diğer kusurlar gözlenmiştir.

Laktasyon dönemi

Misoprostol annede hızlı bir şekilde biyolojik olarak aktif olan ve anne sütüne geçen misoprostol aside metabolize olur. Misoprostol emziren annelerde kullanılmamalıdır. Çünkü misoprostolün anne sütüne geçmesiyle emen bebeklerde diyare gibi yan etkilere sebep olabilir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Fertilité çalışmalarında sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenite ve doğum öncesi/sonrası toksisite ile ilgili majör bulgular yoktur. İnsanlarda kullanılan dozun 100 katı kullanıldığında implantasyonlarda azalma ve bazı pap büyüme geriliği gözlemlenmiştir. Misoprostolün fertilitéyi önemli derecede etkilemediği, teratojenik ya da embriyotoksik olmadığı ve sıçan paplarını doğum öncesi/sonrası periyotlarda etkilemediği sonucuna varılmıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CYTOTEC® sersemliğe neden olabilir. Bu nedenle hastalar araç ve makine kullanımı konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Bilinmiyor	Anafaktik reaksiyonlar
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Sersemlik, baş ağrısı
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Diyare*
Yaygın	Abdominal ağrı*, konstipasyon, dispepsi, flatulans, kusma ve mide bulantısı
Deri ve derialtı doku hastalıklar	
Çok yaygın	Döküntü

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları Bilinmiyor	Amniyotik sıvı embolizm, anormal uterin daralmaları, cenin ölümleri, inkomplet abortus, erken doğum, tutulan plasenta, uterus rüptürü, uterin perforasyonu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları Bilinmiyor Seyrek Bilinmiyor	Vajinal kanama (postmenopozal kanamayı da kapsar), intermenstrual kanama, menstrual bozukluklar, uterin perforasyonu Menoraji, dismenore Uterin kanaması
Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıkları Bilinmiyor	Doğum kusurları
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Yaygın olmayan Bilinmiyor	Yüksek ateş Pireksi

* Diyare ve abdominal ağrı doza bağımlıdır, genellikle tedavinin başlangıcında görülür ve genellikle kendi kendini sınırlayıcıdır. Seyrek sıklıkta, dehidrasyona yol açan diyare rapor edilmiştir.

200 mikrogramı geçmeyen tek doz yemekler ile birlikte alınır ve antiasit kullanımı gerektiğinde magnezyum içeren antiasitlerle birlikte kullanımı önlenirse diyare minimize edilebilir.

CYTOTEC® kullanımı ile oluşan advers etkiler, NSAİ'lerle birlikte kullanıldığında oluşan advers etkiler ile benzerdir.

15000'i aşkın hastada ve gönüllülerde yapılan klinik çalışmada en az bir doz misoprostol uygulanmıştır. Öncelikle oluşan advers reaksiyonlar gastrointestinal sistemdedir.

Diyare ve abdominal ağrı doza bağımlıdır, genellikle tedavinin başlangıcında görülür ve genellikle kendi kendini sınırlayıcıdır. Seyrek sıklıkta, dehidrasyona yol açan diyare rapor edilmiştir.

%1 insidanstan daha fazla olan advers reaksiyonların profili subakut (4 ila 12 haftalık dönem) ve uzun dönem klinik çalışmalar içinde aynıdır.

Uzun dönem (12 haftadan daha fazla) misoprostol uygulamasının güvenliği, hastaların bir yıla kadarki dönemde devamlı olarak tedavi edildiği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmalarda advers olay ya da gastrik biyopsi ile saptanan gastrik mukozada beklenmedik morfolojik bir değişiklik görülmemiştir.

Özel popülasyonlar:

65 yaş ve üstü hastalarda genç hastalara kıyasla, misoprostolün güvenlik profilinde önemli bir değişiklik yoktur.

Misoprostolün çocuklarda kullanımı değerlendirilmemiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları ve işaretleri:

Misoprostolün insanlardaki toksik dozu belirlenmemiştir. Doz aşımındaki klinik işaretler sedasyon, tremor, konvülsiyon, dispne, abdominal ağrı, diyare, ateş, palpasyon, hipotansiyon ya da bradikardidir.

Doz aşımının tedavisi:

Misoprostol yağ asidi gibi metabolize olur. Doz aşımında diyaliz ile tedavi uygun olacaktır. Doz aşımı vakalarında, ihtiyaç duyulduğunda standart destekleyici ölçümler yapılmalıdır.

Klinik çalışmalarda hastalar üç ay boyunca anlamlı bir yan etki oluşturmaksızın bir günde 1200 mcg'ı tolere etmişlerdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Prostaglandinler

ATC kodu: A02BB01

CYTOTEC®; doğal prostaglandin E₁'in peptik ülseri iyileştiren ve semptomlarda düzelmeye sağlayan bir analogudur.

CYTOTEC® hem bazal, uyarılmış ve nokturnal asit sekresyonunu inhibe ederek ve hem de gastrik salgıların hacmini ve mide sıvısının proteolitik aktivitesini azaltıp bikarbonat ve mukus salgılanmasını artırarak gastroduodenal mukozayı korur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Sağlıklı gönüllülerde misoprostol, oral olarak alınmasından sonra, misoprostol asidin T_{max}'ı 12±3 dakika olacak şekilde, hızla emilmiştir. Çoklu doz çalışmalarında, misoprostol asidin birikmesi gözlenmemiştir; iki gün içerisinde plazmada sabit seviyeye ulaşmıştır.

Dağılım: Misoprostol asidin serum proteinlerine bağlanma oranı %90'dır ve terapötik aralıkta konsantrasyondan bağımsızdır.

Biyotransformasyon: Misoprostol hızlı ve büyük oranda kanda farmakolojik açıdan birincil aktif metaboliti olan serbest aside dönüşür.

Eliminasyon: Misoprostol, terminal yarı ömrü yaklaşık 20-30 dakika olacak şekilde hızla itrah edilir. Radyoaktif madde ile işaretlenmiş misoprostol, oral alımdan sonra, inaktif polar metabolit şeklinde %73 oranında, öncelikli olarak idrardan atılmıştır.

Misoprostol asidin maksimum plazma konsantrasyonu, doz, yemek ile birlikte alındığında azalmaktadır ve antiasitlerle beraber kullanımı misoprostol asidin total yararlanımını düşürmektedir.

Hayvanlarda; misoprostol, sitokrom P-450 enzim sistemini etkilememektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum: Tek dozdan sonraki ve 200 – 400 mcg arasında değişen üst üste dozlar sonrasındaki, ana plazma konsantrasyon piki (C_{max}) doğrusal ilişki göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Hafif ile orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmalarda, normal böbrek fonksiyonları olan hastalara kıyasla t_{1/2}, C_{max} ve AUC değerlerinde yükselme gözlenmiştir. AUC değeri ile böbrek yetmezliğinin derecesi arasında bir bağlantı kurulamamıştır. Total böbrek yetmezliği olan hastaların altıda dördünde, AUC seviyelerinde yaklaşık iki katlık bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Böbrek yetmezliği).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpeklerde, sıçanlarda ve farelerde kullanılan tek ve çoklu dozlar insanlarda kullanılan dozların katlarıdır. Yapılan bu çalışmalardaki toksikolojik bulgular E-tipi prostaglandinlerle, diyare, kusma, midriyazis, tremor ve hiperpreksi oluşumu gibi farmakolojik etkileriyle benzerlik göstermektedir. Gastrik mukozal hiperplazi köpeklerde, sıçanlarda ve farelerde de görülmüştür. Sıçanlarda ve köpeklerde misoprostolün bir yıllık dozun ardından hiperplazi yeniden oluşmuştur. İnsanlardaki gastrik biyopsilerin histolojik araştırması bir yıllık tedaviye kadar dokularda yan etki oluşturmadığını göstermiştir. Fertilite çalışmalarında sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenite ve doğum öncesi/sonrası toksisite ile ilgili majör bulgular mevcut değildir. İnsanlarda kullanılan dozun 100 katı kullanıldığında implantasyonlarda azalma ve bazı pap büyüme geriliği gözlemlenmiştir. Misoprostolün fertiliteyi önemli derecede etkilemediği, teratojenik ya da embriyotoksik olmadığı ve sıçan paplarını doğum öncesi/sonrası periyotlarda etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Misoprostolün mutojenik potansiyelini belirlemek için yapılan 6 adet in vitro ve bir adet in vivo testlerinin sonucu negatif bulunmuştur. Sıçanlarda ve farelerde yapılan karsinojenite çalışmalarında misoprostolün karsinojenik riski olmadığı sonucuna varılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

HPMC dispersiyonu
Mikrokristalin selüloz
Sodyum starch glikolat
Hidrojene kastor yağı

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al / Al. Blister ambalaj.

28 tabletlik blister ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

PFIZER INC/ABD lisansıya,

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.Ş.

Eski Büyükdere Caddesi

Dilaver Sokak No:4

34418 Oto Sanayi - 4. Levent/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

91/ 79

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:14.10.1992

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ