FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cytotec 200 microgramos comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 microgramos de misoprostol.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido contiene 1 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.
Comprimidos de color blanco a blanquecino, hexagonales, ranurados en ambas caras, y con las marcas "SEARLE" y "1461" en una de ellas.
La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cytotec está indicado en adultos para:

- la prevención de las lesiones gastrointestinales inducidas por la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes que requieren tratamientos de larga duración con AINEs.
- el tratamiento de la úlcera duodenal.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos
- Prevención de lesiones gastrointestinales inducidas por antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con terapia mantenida con AINES:
La dosis recomendada es de 200 microgramos de misoprostol (1 comprimido) de 2 a 4 veces al día, durante o después de las comidas y al acostarse. La dosis máxima diaria recomendada es de 400 microgramos a 800 microgramos de misoprostol (2 a 4 comprimidos). La pauta de tratamiento del AINE será la prescrita por el médico. El tratamiento con Cytotec podrá mantenerse según sea necesario.

- Tratamiento de la úlcera duodenal:
La dosis total recomendada es 800 microgramos de misoprostol (4 comprimidos) al día, repartidos en 4 tomas, 200 microgramos de misoprostol (1 comprimido) 4 veces al día durante un periodo mínimo de 4 semanas, aunque los sintomas hayan desaparecido antes. La mayoría de los pacientes obtendrán una curación en 4 semanas, pero el tratamiento puede continuarse hasta 8 semanas, si así se requiere.

Uso en mujeres en edad fértil (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.6).

Uso en pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral. Los comprimidos se administrarán durante o después de las comidas y antes de acostarse con suficiente cantidad de líquido y de acuerdo a la posología prescrita.

4.3. Contraindicaciones

Misoprostol está contraindicado:
- En mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos (ver las secciones 4.4, 4.6 y 4.8).
- En mujeres embarazadas, mujeres en las que no se pueda descartar un embarazo o en mujeres que planean un embarazo, ya que misoprostol aumenta el tono uterino y las contracciones durante el embarazo que pueden causar una expulsión total o parcial de los productos de la concepción (ver secciones 4.4, 4.6 y 4.8).
- Hipersensibilidad al principio activo, otras prostaglandinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con misoprostol no debe iniciarse en mujeres en edad fértil hasta que se haya descartado un posible embarazo y se debe informar detalladamente de la importancia de utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con este medicamento. Si se sospecha la existencia de embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con misoprostol (ver secciones 4.3, 4.6 y 4.8).

Se han observado casos de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal en pacientes en tratamiento con AINE y a los que se les estaba administrando misoprostol. Tanto el médico como el paciente deberán tener en cuenta esta posibilidad, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales y, cuando proceda, se debe realizar una endoscopia y una biopsia antes de su uso para confirmar la ausencia de una enfermedad maligna en la parte superior del tracto gastrointestinal. Se deberá realizar un seguimiento periódico mediante estas exploraciones y cualquier otra que se considere necesaria.

Las respuestas sintomáticas a misoprostol no excluyen la presencia de malignidad gástrica.

Se deberá vigilar estrechamente a aquellos pacientes con condiciones que predisponen a la aparición de diarrea, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal. Para minimizar el riesgo de aparición de diarrea, misoprostol debe tomarse con alimentos y debe evitarse la utilización de medicamentos antiácidos que contengan magnesio (ver sección 4.5).

Se deberá vigilar cuidadosamente a aquellos pacientes en los que la deshidratación pueda ser peligrosa.

Los resultados de los ensayos clínicos indican que misoprostol no produce hipotensión a las dosis eficaces para promover la curación de úlceras gástricas o duodenales. Sin embargo, misoprostol debe ser usado con precaución en presencia de estados patológicos donde la hipotensión pueda precipitar complicaciones graves, por ejemplo, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica grave incluyendo la hipertensión.

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de misoprostol y AINEs, en raras ocasiones, puede causar un incremento de las transaminasas y edema periférico.

Cytotec se metaboliza principalmente por los sistemas oxidativos de los ácidos grasos y ha demostrado no tener efectos adversos en las oxidasas de función mixta del sistema enzimático P450 de los microsomas hepáticos. En estudios específicos, no se ha demostrado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa con antipirina o diazepam. Se ha observado un ligero incremento en las concentraciones de propranolol (aproximadamente de un 20% de media en el ABC y 30% en la C_{max}) con dosis múltiples de misoprostol.

Los estudios de interacción de misoprostol con diversos AINEs no mostraron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ibuprofeno, diclofenaco, piroxicam, ácido acetilsalicílico, naproxeno o indometacina.

Se debe evitar el uso de los antiácidos que contengan magnesio durante el tratamiento con misoprostol ya que puede empeorar la diarrea inducida por éste.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Se debe informar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo de teratogenicidad antes del tratamiento con Cytotec. El tratamiento no se debe iniciar hasta que se excluya el embarazo, y las mujeres hayan recibido información completa sobre la importancia de una anticoncepción adecuada durante el tratamiento. Si se sospecha un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Embarazo
Teniendo en cuenta los datos derivados de la experiencia en humanos, misoprostol aumenta el tono uterino y las contracciones que se asocian con abortos, nacimientos prematuros, muerte fetal y las malformaciones fetales. Misoprostol produce efectos farmacológicos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido. Se notificó un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones en los embarazos expuestos a misoprostol durante el primer trimestre, comparado con una incidencia del grupo de control del 2 %. En particular, la exposición prenatal a misoprostol se ha relacionado con el síndrome de Moebius (parálisis facial congénita que conduce a hipomimia, dificultades de succión y deglución y movimientos oculares, con o sin malformaciones en las extremidades); el síndrome de bridas amnióticas

(deformidades/amputaciones de las extremidades, especialmente pie zambo, acheiria, oligodactilia, paladar hendido, entre otros) y anomalías del sistema nervioso central (anomalías cerebrales y craneales como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, defectos del tubo neural).

Por consiguiente:
- Se debe informar a las mujeres sobre el riesgo de teratogenicidad.
- Si la paciente deseara continuar con su embarazo tras la exposición al misoprostol en el útero, se realizará un estrecho seguimiento ecográfico del embarazo, prestando especial atención a las extremidades y a la cabeza.

Cytotec está contraindicado durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta finalizar el tratamiento.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Se ha detectado misoprostol/metabolitos en recién nacidos/niños lactantes de mujeres tratadas con este medicamento.

No se conoce el efecto de misoprostol en recién nacidos/niños.

Cytotec no debe utilizarse durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cytotec puede causar mareos. Los pacientes deberán ser informados acerca del efecto en la conducción y manejo de maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Durante el tratamiento con misoprostol se han notificado las siguientes reacciones adversas clasificadas en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes: ≥ 1/10
Frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras: ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras: < 1/10.000
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica.
Trastornos del sistema nervioso Frecuente	Mareos, cefalea.
Trastornos gastrointestinales Muy frecuente Frecuente	Diarrea*. Dolor abdominal*, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náusea y vómito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes	Erupción.
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales Rara Frecuencia no conocida	Ruptura uterina**. Embolismo del líquido amniótico, contracciones uterinas anormales, muerte fetal, aborto incompleto, nacimiento prematuro, placenta retenida y perforación uterina.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuente Rara Frecuencia no conocida	Hemorragia vaginal (incluyendo sangrado posmenopáusico), sangrado intermenstrual, trastornos menstruales, calambres uterinos. Menorragia y dismenorrea. Hemorragia uterina.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos Frecuente	Malformación fetal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Poco frecuente Frecuencia no conocida	Pirexia. Escalofrío.

* La diarrea y el dolor abdominal estuvieron relacionados con la dosis, habitualmente aparecieron al inicio del tratamiento y fueron típicamente autolimitados. En raras ocasiones, se notificaron casos de diarrea intensa que derivaron en una deshidratación grave.
** Se ha notificado rotura uterina con poca frecuencia tras la ingesta de prostaglandinas durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. Las roturas uterinas se produjeron sobre todo en mujeres multíparas o en mujeres con una cicatriz de cesárea.

Ensayos clínicos:
En los ensayos clínicos, se administró al menos una dosis de misoprostol a más de 15.000 pacientes. Las reacciones adversas afectaron principalmente al sistema gastrointestinal.

La diarrea y el dolor abdominal estuvieron relacionados con la dosis, habitualmente aparecieron al inicio del tratamiento y fueron típicamente autolimitados. En raras ocasiones, se notificaron casos de diarrea intensa que derivaron en una deshidratación grave.

El perfil de las reacciones adversas con una incidencia superior al 1% fue similar tanto para los ensayos clínicos de menor duración (4 a 12 semanas) como en los de larga duración (de hasta 1 año).

La seguridad de la administración prolongada de misoprostol (más de 12 semanas) se ha demostrado en varios estudios en los que los pacientes fueron tratados de forma continua hasta un año. Esto incluye la ausencia de cambios adversos o no habituales en la morfología de la mucosa gástrica, determinada mediante biopsia gástrica.

Poblaciones especiales
No hubo diferencias significativas en el perfil de seguridad de misoprostol en pacientes con una edad igual o superior a 65 años, en comparación con pacientes más jóvenes.

No se ha evaluado el uso de misoprostol en niños.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas:
No se ha determinado la dosis tóxica de misoprostol en humanos. Los signos clínicos que pueden indicar una sobredosis son: sedación, temblor, convulsiones, disnea, dolor abdominal, diarrea, fiebre, palpitaciones, hipotensión o bradicardia.

Tratamiento:
Dado que misoprostol se metaboliza como un ácido graso, es poco probable que la diálisis sea un tratamiento adecuado en caso de sobredosis. En caso de sobredosis, se aplicarán medidas de soporte estándar.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez. Antiulcerosos: Prostaglandinas.
Código ATC: A02BB01.

Misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E_1, con propiedades antiulcerosas, antisecretoras gástrica y una acción citoprotectora de la mucosa gastrointestinal. La actividad antisecretora está mediada por la acción directa en los receptores específicos de las prostaglandinas situados en la superficie de las células parietales gástricas.

Inhibición de la secreción del ácido gástrico:
En sujetos sanos, misoprostol inhibe la secreción ácida gástrica basal (nocturna y diurna) y la secreción ácida inducida por estímulos (histamina, café, pentagastrina o alimentos). Este efecto antisecretor aparece 30 minutos tras la administración y persiste durante al menos 2 horas.

Inhibición de la secreción de pepsina:
Misoprostol origina una disminución moderada de la concentración de pepsina, en condiciones basales pero no durante la estimulación con histamina.

Protección de la mucosa gástrica:
Misoprostol aumenta la secreción de bicarbonato de las células no parietales y de mucus gástrico.

Se ha demostrado que misoprostol produce contracciones uterinas que pueden terminar un embarazo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
En voluntarios sanos, misoprostol se absorbe rápida y casi completamente tras su administración oral, presentando una T_{max} de ácido de misoprostol de 12 ± 3 minutos. La media de la concentración plasmática del ácido libre tras la administración de dosis únicas aumenta de

forma lineal con la dosis dentro del rango de dosis de 200 – 400 mcg. No se ha observado acumulación de ácido de misoprostol en estudios de dosis múltiples de 400 microgramos dos veces al día. El estado de equilibrio se alcanzó en dos días.

Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido de misoprostol disminuyen cuando se toma con alimentos y la disponibilidad total del ácido de misoprostol se reduce por el uso concomitante con antiácidos.

Distribución
La unión a proteinas plasmáticas del ácido de misoprostol es de aproximadamente 85% e independiente de la concentración plasmática de misoprostol o ácido de misoprostol en el rango terapéutico.

Biotransformación
Misoprostol se metaboliza rápida y ampliamente al ácido libre, su principal metabolito farmacológicamente activo en la sangre.

Eliminación
Misoprostol se elimina rápidamente con una semivida de eliminación de aproximadamente 20-30 minutos. Tras la administración oral de misoprostol radiomarcado, aproximadamente un 73% de la radiactividad administrada se excreta en orina principalmente como metabolitos inactivos polares.

Insuficiencia renal:
Estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada mostraron un incremento en la semivida, C_{max} y ABC en comparación con los resultados en pacientes sanos. No se ha establecido una correlación clara entre las ABC y el grado de insuficiencia renal.

En pacientes con enfermedad renal en fase terminal mantenidos con hemodiálisis, el ABC aproximadamente se duplicó en comparación con el valor normal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

A altas dosis, en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y conejos, misoprostol fue embrio-fetotóxico. En conejos administrados con dosis de 1.000 mcg/kg, se observó un incremento en la incidencia de muertes embrionarias. En ratas administradas con dosis de 1.600 mcg/kg, hubo un descenso en las implantaciones frente al grupo control, pero los valores permanecieron dentro de rango histórico de control para esta especie. Se observaron pérdidas post-implantación embrionarias y fetales en ratas a las que se administraron 10.000 mcg/kg.

No se observó teratogenicidad potencial.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hipromelosa, celulosa microcristalina, carboximetilalmidón de sodio (tipo A) (procedente de almidón de patata), aceite de ricino hidrogenado.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30ºC.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de lámina de aluminio formado en frío. Envase de 40 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa, 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58.403

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de octubre de 1989
Fecha de la última renovación: 30 de marzo de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios http://www.aemps.es