



CYTOTEC® 200 mcg
(Misoprostol)
Tabletas

ADVERTENCIAS

LA ADMINISTRACIÓN DE CYTOTEC® (MISOPROSTOL) A MUJERES EMBARAZADAS PUEDE PROVOCAR MALFORMACIONES CONGÉNITAS, ABORTOS, PARTO PREMATURO O RUPTURA UTERINA.

SE HA INFORMADO RUPTURA UTERINA CUANDO SE ADMINISTRÓ CYTOTEC® EN MUJERES EMBARAZADAS PARA INDUCIR EL TRABAJO DE PARTO O EL ABORTO. EL RIESGO DE LA RUPTURA UTERINA AUMENTA CON LA AVANZADA EDAD GESTACIONAL Y CON LA CIRUGÍA UTERINA PREVIA, INCLUIDO EL PARTO POR CESÁREA (ver también **PRECAUCIONES** y **TRABAJO DE PARTO Y PARTO**).

LAS MUJERES EMBARAZADAS NO DEBEN TOMAR CYTOTEC® PARA REDUCIR EL RIESGO DE ÚLCERAS PRODUCIDAS POR MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES) (ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, y PRECAUCIONES**).

SE DEBE ADVERTIR A LAS PACIENTES SOBRE LAS PROPIEDADES ABORTIVAS Y SOBRE NO PROPORCIONAR EL MEDICAMENTO A OTROS.

CYTOTEC® no debe ser utilizado para reducir el riesgo de úlceras inducidas por AINES en mujeres en edad fértil a menos que la paciente tenga un riesgo elevado de sufrir complicaciones de úlceras gástricas asociadas con el uso de AINES, o tenga un riesgo elevado de padecer úlcera gástrica. En tales casos, se podrá prescribir CYTOTEC® si la paciente:

- ha tenido un resultado negativo para la prueba de embarazo en suero dentro de las 2 semanas antes de comenzar el tratamiento.
- es capaz de cumplir con medidas anticonceptivas efectivas.
- ha recibido advertencias, tanto de manera oral como escrita, sobre los riesgos del misoprostol, el riesgo de posibles fallos en el método anticonceptivo y el riesgo para otras mujeres en edad fértil si tomaran el medicamento por error.
- inicia el tratamiento con CYTOTEC® sólo en el segundo o tercer día del próximo período menstrual normal.

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

CYTOTEC® 200 mcg Tabletas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de CYTOTEC contiene: Misoprostol 200 mcg.

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 16.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas.

5. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacocinética: El misoprostol se absorbe ampliamente, y sufre una rápida desesterificación de su ácido libre, que es responsable de su actividad clínica y, a diferencia del compuesto original, es detectable en el plasma. La cadena del lado alfa sufre una oxidación beta y la cadena del lado beta sufre una oxidación omega seguida por la reducción de la cetona para obtener análogos de la prostaglandina F.

En voluntarios sanos, el CYTOTEC (misoprostol) se absorbe rápidamente luego de la administración oral con un $T_{m\acute{a}x}$ de misoprostol ácido de 12 ± 3 minutos y una vida media terminal de 20–40 minutos.

Existe una elevada variabilidad en los niveles plasmáticos de misoprostol ácido entre y dentro de los estudios, pero los valores medios luego de dosis únicas exhiben una relación lineal con dosis por encima del rango de 200–400 mcg. No se ha notado ningún tipo de acumulación de misoprostol ácido en los estudios con dosis múltiples; se alcanzó el estado estacionario del plasma dentro de los dos días.

Las concentraciones plasmáticas máximas de misoprostol ácido se ven disminuidas cuando se toma la dosis con la comida y la disponibilidad total del misoprostol ácido se reduce con el uso simultáneo de antiácidos. Se realizaron ensayos clínicos con el uso simultáneo de antiácidos, no obstante, este efecto no parece tener importancia clínica.

Media \pm SD	$C_{m\acute{a}x}$ (pg/mL)	ABC (0–4) (pg·h/mL)	$T_{m\acute{a}x}$ (min)
Ayuno	811 \pm 317	417 \pm 135	14 \pm 8
Con antiácidos	689 \pm 315	349 \pm 108*	20 \pm 14
Con un desayuno rico en grasas	303 \pm 176*	373 \pm 111	64 \pm 79*

*Comparaciones con resultados de ayuno estadísticamente significativos, $p < 0,05$.

Luego de la administración oral del misoprostol radiomarcado, aproximadamente un 80 % de radiactividad detectada aparece en la orina. Los estudios farmacocinéticos en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal demostraron aproximadamente una duplicación de $T_{1/2}$, $C_{m\acute{a}x}$ y AUC (por sus siglas en inglés, área bajo la curva) en comparación con los sujetos normales, pero ninguna correlación clara entre el grado de insuficiencia y el AUC. En los sujetos mayores de 64 años, el AUC de misoprostol ácido se ve aumentado. No se recomienda ningún ajuste de rutina en la dosis de pacientes mayores o en aquellos que tengan insuficiencia renal, pero sí podría ser necesario reducir la dosis si no se tolera la dosis usual.

Los estudios de interacción medicamentosa entre el misoprostol y diversos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos no demostró ningún efecto sobre la cinética del ibuprofeno o el diclofenaco, y una disminución del 20 % en el AUC para la aspirina, aunque no tuviera importancia clínica.

Los estudios farmacocinéticos también demostraron una falta de interacción medicamentosa con la antipirina y el propranolol cuando estos medicamentos se administran con misoprostol. El misoprostol administrado durante 1 semana no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética en estado estacionario del diazepam cuando los dos medicamentos se administran con 2 horas de diferencia.

La unión de proteína sérica para el misoprostol ácido es inferior al 90 % y es independiente de la concentración en el rango terapéutico.

Luego de una única dosis oral de misoprostol en madres en periodo de lactancia, el misoprostol ácido fue excretado en la leche materna. La máxima concentración de misoprostol ácido en la leche materna extraída se alcanzó dentro de la hora posterior a la dosis y fue de 7,6 pg/mL (CV 37 %) y 20,9 pg/mL (CV 62 %) luego de una dosis única de 200 μ g y 600 μ g de misoprostol, respectivamente. Las concentraciones de misoprostol ácido en la leche materna se redujeron a < 1 pg/mL a las 5 horas después de la dosis.

Farmacodinamia: El misoprostol tiene propiedades tanto antiselectoras (inhibe la secreción de ácido gástrico) como, en animales, protectoras de la mucosa. Los AINEs inhiben la síntesis de la prostaglandina, y una deficiencia en las prostaglandinas dentro de la mucosa gástrica podría conducir a la disminución de la secreción del bicarbonato y el moco, lo que podría contribuir al daño en la mucosa provocado por estos agentes. El misoprostol puede aumentar la producción del bicarbonato y moco, pero en el hombre esto se ha demostrado con dosis de 200 mcg y más, que también resultan antiselectoras. Por lo tanto, no es posible determinar si la capacidad del misoprostol de reducir el riesgo de úlcera gástrica es resultado de este efecto antiselector, su efecto de protección de la mucosa, o ambos.

Los estudios *in vitro* en células parietales caninas utilizando misoprostol ácido titulado como el ligando han conducido a la identificación y caracterización de receptores específicos de las prostaglandinas. La unión a los receptores es saturable, reversible y estereoespecífica. Los lados tienen una elevada afinidad por el misoprostol, para su metabolito ácido y para otras prostaglandinas de tipo E, pero no para las prostaglandinas F o I y demás compuestos no relacionados, como la histamina o la cimetidina. La afinidad por el sitio del receptor para el misoprostol se correlaciona bien con un índice indirecto de actividad antisecretora. Es probable que estos receptores específicos permitan que el misoprostol, cuando se lo toma con las comidas, sea efectivo tópicamente, sin importar las bajas concentraciones séricas obtenidas.

El misoprostol produce una reducción moderada en la concentración de pepsina durante las condiciones basales, pero no durante la estimulación de la histamina. No tiene ningún efecto significativo sobre el ayuno o la gastrina postprandial, ni sobre la producción del factor intrínseco.

Efectos sobre la secreción de ácido gástrico: el misoprostol, en el rango de 50–200 mcg, inhibe la secreción de ácido gástrico basal y nocturna, y la secreción ácida en respuesta a una variedad de estímulos, como son: alimentos, histamina, pentagastrina y café. La actividad se hace evidente a los 30 minutos después de la administración oral y se mantiene durante al menos 3 horas. En general, los efectos de 50 mcg fueron modestos y de poca duración, y solamente la dosis de 200 mcg tuvo efectos notables sobre la secreción nocturna o sobre la secreción de histamina o aquella estimulada por los alimentos.

Efectos uterinos: Se ha demostrado que CYTOTEC produce contracciones uterinas que podrían poner en riesgo el embarazo. (Ver el recuadro **ADVERTENCIAS**.)

Otros efectos farmacológicos: CYTOTEC no produce efectos clínicamente significativos sobre los niveles séricos de prolactina, gonadotropinas, hormona estimulante de la tiroides, hormona del crecimiento, tiroxina, cortisol, hormonas gastrointestinales (somatostatina, gastrina, péptido intestinal vasoactivo y motilina), creatinina ni ácido úrico. El vaciado gástrico, la competencia inmunológica, la agregación plaquetaria, la función pulmonar o el sistema cardiovascular no se ven modificados con las dosis recomendadas de CYTOTEC.

Estudios clínicos: En una serie de estudios clínicos a corto plazo (aproximadamente 1 semana) controlados por placebo en voluntarios humanos sanos, se evaluaron las dosis de misoprostol respecto a su capacidad para reducir el riesgo de lesión a la mucosa inducida por AINEs. Los estudios con 200 mcg cuatro veces al día de misoprostol con tolmetina y naproxeno, y de 100 y 200 mcg cuatro veces al día con ibuprofeno, todos demostraron una reducción en la frecuencia de lesiones endoscópicas significativas de entre 70-75 % con placebo al 10-30 % con misoprostol. Las dosis de 25–200 mcg cuatro veces al día redujeron la lesión y el sangrado de la mucosa inducidos por la aspirina.

La reducción del riesgo de úlceras gástricas provocadas por medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Dos ensayos aleatorizados, doble ciego y 12 semanas de duración en pacientes osteoartíticos que tenían síntomas gastrointestinales pero ninguna úlcera detectada por endoscopia mientras tomaba AINEs comparó la capacidad de 200 mcg de CYTOTEC, 100 mcg de CYTOTEC y el placebo para reducir el riesgo de formación de úlceras gástricas (UG). Los pacientes fueron divididos casi equitativamente entre ibuprofeno, piroxicam y naproxeno, y continuaron su tratamiento durante las 12 semanas. La dosis de 200 mcg provocó una reducción marcada y estadísticamente significativa en las úlceras gástricas en ambos estudios. La dosis inferior resultó menos efectiva en cierto modo, con un resultado significativo solamente en uno de los estudios.

Reducción del riesgo de úlceras gástricas inducidas por ibuprofeno, piroxicam o naproxeno				
[Número de pacientes con úlcera(s) (%)]				
Tratamiento	Duración del tratamiento			
	4 semanas	8 semanas	12 semanas	
<i>Estudio N.º 1</i>				
CYTOTEC 200 mcg cuatro veces al día (n=74)	1 (1,4)	0	0	1 (1,4)*
CYTOTEC 100 mcg cuatro veces al día (n=77)	3 (3,9)	1 (1,3)	1 (1,3)	5 (6,5)*
Placebo (n=76)	11 (14,5)	4 (5,3)	4 (5,3)	19 (25,0)

<i>Estudio N.º 2</i>				
CYTOTEC 200 mcg cuatro veces al día (n=65)	1 (1,5)	1 (1,5)	0	2 (3,1)*
CYTOTEC 100 mcg cuatro veces al día (n=66)	2 (3,0)	2 (3,0)	1 (1,5)	5 (7,6)
Placebo (n=62)	6 (9,7)	2 (3,2)	3 (4,8)	11 (17,7)
<i>Estudios N.º 1 y N.º 2**</i>				
CYTOTEC 200 mcg cuatro veces al día (n=139)	2 (1,4)	1 (0,7)	0	3 (2,2)*
CYTOTEC 100 mcg cuatro veces al día (n=143)	5 (3,5)	3 (2,1)	2 (1,4)	10 (7,0)*
Placebo (n=138)	17 (12,3)	6 (4,3)	7 (5,1)	30 (21,7)

*Diferencia estadísticamente significativa en relación con el placebo en el nivel del 5 %.

**Datos combinados del Estudio N.º 1 y el Estudio N.º 2.

En estos ensayos no se observaron diferencias significativas entre el CYTOTEC y el placebo respecto al alivio del dolor abdominal diurno o nocturno. No se demostró ningún efecto de CYTOTEC que reduzca el riesgo de úlceras duodenales, aunque se observaron relativamente menos lesiones duodenales.

En otro ensayo clínico, 239 pacientes que recibían aspirina 650-1300 mg cuatro veces al día para la artritis reumatoidea que habían presentado evidencia endoscópica de inflamación duodenal y/o gástrica fueron aleatorizados para recibir misoprostol 200 mcg cuatro veces al día o placebo durante 8 semanas mientras seguían recibiendo aspirina. El estudio evaluó la posible interferencia del CYTOTEC sobre la eficacia de la aspirina en estos pacientes con artritis reumatoidea al analizar la sensibilidad en las articulaciones, la inflamación, la evaluación clínica del médico, la evaluación del paciente, cambios en la clasificación ARA, cambios en la fuerza de prensión de la mano, cambios en la duración de la rigidez matutina, la evaluación del paciente del dolor en reposo, el movimiento, interferencia con las actividades diarias y la velocidad de sedimentación globular. CYTOTEC no interfirió con la eficacia de la aspirina en estos pacientes con artritis reumatoide.

6. INDICACIONES Y USO

CYTOTEC (misoprostol) está indicado para reducir el riesgo de úlceras gástricas inducidas por AINEs (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluida la aspirina) en pacientes que poseen un riesgo elevado de sufrir complicaciones de una úlcera gástrica, como son los adultos mayores y pacientes que presenten una enfermedad debilitante simultánea, así como también en pacientes con riesgo elevado de desarrollar úlceras gástricas, como aquellos con antecedentes de úlcera. No se ha demostrado que CYTOTEC reduzca el riesgo de úlceras duodenales en pacientes que toman AINEs. Se debería tomar CYTOTEC mientras dure el tratamiento con el AINE. Se ha demostrado que CYTOTEC reduce el riesgo de úlceras gástricas en estudios controlados de 3 meses de duración. No tuvo ningún efecto, en relación con el placebo, sobre el dolor gastrointestinal o en las molestias asociadas con el uso de AINEs.

7. CONTRAINDICACIONES

Ver el recuadro **ADVERTENCIAS**.

Las mujeres embarazadas no deben tomar CYTOTEC para reducir el riesgo de úlceras inducidas por medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

No debe tomar CYTOTEC quien tenga antecedentes de alergia a las prostaglandinas.

8. ADVERTENCIAS

Ver el recuadro **ADVERTENCIAS**.

Para uso hospitalario, sólo si misoprostol se utiliza para la maduración cervical, inducción del parto o para el tratamiento de una hemorragia post-parto grave, que están por fuera de las indicaciones aprobadas.

Este medicamento por contener aceite de ricino hidrogenado, como excipiente, puede producir náuseas, vómitos, cólico y a altas dosis acción purgante severa. No administrar en caso de obstrucción intestinal.

9. PRECAUCIONES

Se debe tener cuidado cuando se utilice CYTOTEC (misoprostol) en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Información para los pacientes: Se les debe informar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen CYTOTEC para reducir el riesgo de úlceras inducidas por AINEs que no deben estar embarazadas cuando comiencen el tratamiento con CYTOTEC, y que deben usar un método anticonceptivo efectivo mientras tomen CYTOTEC.

Ver el recuadro **ADVERTENCIAS**.

El CYTOTEC está indicado para la administración junto con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluida la aspirina, para reducir las posibilidades de desarrollar úlcera gástrica inducida por AINEs.

CYTOTEC debe tomarse solamente según las indicaciones del médico.

Si el paciente tiene dudas sobre o problemas con CYTOTEC, póngase en contacto con el médico de inmediato.

LOS PACIENTES NO DEBEN DARLE CYTOTEC A NADIE MÁS. Se ha prescrito CYTOTEC para la condición específica del paciente, podría no ser el tratamiento correcto para otra persona y podría ser peligroso si la otra persona fuera a quedar embarazada.

La caja de CYTOTEC que reciba el paciente por el farmacéutico incluirá un inserto que contiene información para el paciente. El paciente debe leer el inserto antes de tomar CYTOTEC y cada vez que la receta sea renovada debido a que el inserto puede haber sido revisado.

Mantenga CYTOTEC fuera del alcance de los niños.

NOTA ESPECIAL PARA MUJERES: CYTOTEC podría producir malformaciones congénitas, abortos (a veces incompletos), trabajo de parto prematuro o ruptura del útero si lo utilizan mujeres embarazadas.

10. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Ver *Farmacología Clínica*. No se ha demostrado que CYTOTEC interfiera con los efectos beneficiosos de la aspirina sobre los signos y síntomas de artritis reumatoide. CYTOTEC no ejerce ningún efecto clínicamente significativo sobre la absorción, los niveles en sangre y los efectos antiplaquetarios de las dosis terapéuticas de aspirina. CYTOTEC no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre la cinética del diclofenaco y el ibuprofeno.

Las prostaglandinas como el CYTOTEC pueden aumentar la actividad de los agentes oxitócicos, en particular cuando se administran menos de 4 horas antes de iniciar el tratamiento con oxitocinas. No se recomienda la administración simultánea.

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo:

Efectos teratogénicos: Ver el recuadro **ADVERTENCIAS**. Se han informado anomalías congénitas, a veces asociadas con la muerte fetal, tras el uso fallido del misoprostol como abortivo; sin embargo, no se ha demostrado el mecanismo teratogénico del medicamento. Diversos informes en la literatura asocian el uso de misoprostol durante el primer trimestre del embarazo con defectos en el cráneo, parálisis de nervios craneales, malformaciones faciales y defectos en las extremidades.

CYTOTEC no es fetotóxico o teratogénico en ratas y conejos con dosis de 625 y 63 veces la dosis para humanos, respectivamente.

Efectos no teratogénicos: Ver el recuadro **ADVERTENCIAS**. CYTOTEC podría poner en riesgo el embarazo (provocar un aborto) y por lo tanto podría provocar daños al feto cuando se administre a mujeres embarazadas. CYTOTEC puede producir contracciones uterinas, sangrado uterino y expulsión de los productos de la concepción. Los abortos provocados por CYTOTEC pueden ser incompletos. Si una mujer está o quedara embarazada mientras recibe este medicamento para reducir el riesgo de úlceras inducidas por AINEs, se debe interrumpir el uso del medicamento y se advierte a la paciente sobre los posibles riesgos para el feto.

Trabajo de parto y parto: CYTOTEC puede inducir o aumentar las contracciones uterinas. La administración vaginal de CYTOTEC, fuera de su indicación aprobada, ha sido utilizada como un agente para la maduración cervical, para la inducción del trabajo de parto y para el tratamiento de hemorragias graves posteriores al parto en presencia de atonía uterina. Un efecto adverso de suma importancia para el uso obstétrico de CYTOTEC es la taquisistolia uterina que podría transformarse en tetania uterina con una marcada disminución en el flujo sanguíneo uteroplacental, la ruptura uterina (lo que requiere una reparación quirúrgica, histerectomía y/o salpingo-ooforectomía), o embolia del líquido amniótico y conducir a cambios cardíacos fetales adversos. La actividad uterina y el estado del feto deben ser vigilados por personal capacitado de obstetricia en un entorno hospitalario.

El riesgo de ruptura uterina asociado con el uso de misoprostol durante el embarazo aumenta con el avance de las edades gestacionales y con antecedente de cirugía uterina, incluyendo el parto por cesárea. La gran multiparidad también parece ser un factor de riesgo para la ruptura uterina.

El uso de CYTOTEC fuera de sus indicaciones aprobadas puede también relacionarse con paso de meconio, presencia de meconio en el líquido amniótico y parto por cesárea. Se han comunicado también casos de shock materno, muerte materna, bradicardia fetal y muerte fetal con el uso de misoprostol.

En mujeres con antecedentes de operación cesárea o una cirugía uterina importante, no debe utilizarse CYTOTEC en el tercer trimestre de embarazo, debido al aumento en el riesgo de ruptura uterina. CYTOTEC no debe emplearse en casos donde los medicamentos uterotónicos están generalmente contraindicados o donde la hiperestimulación uterina se considera inapropiada, p. ej. la desproporción cefalopélvica, gran multiparidad, patrones uterinos hipertónicos o hiperactivos, o sufrimiento fetal cuando el parto no es inminente, o cuando una intervención quirúrgica es más adecuada.

No se ha establecido el efecto de CYTOTEC sobre el crecimiento posterior, desarrollo y la maduración funcional del niño cuando se utiliza CYTOTEC para la maduración cervical o la inducción del trabajo de parto. Se desconoce si existe información sobre el efecto de CYTOTEC respecto a la necesidad de usar fórceps u otro tipo de intervención en el parto.

El uso de CYTOTEC (misoprostol) para el tratamiento de la hemorragia postparto se ha asociado con reportes de fiebres altas (superiores a 40°C o 104°F), acompañados por efectos autonómicos y del sistema nervioso central, como taquicardia, desorientación, agitación y convulsiones. Estas fiebres eran de naturaleza transitoria. La terapia de apoyo debe ser dictada por la presentación clínica del paciente.

Mujeres en período de lactancia: El misoprostol se metaboliza rápidamente en la madre a misoprostol ácido, que es biológicamente activo y es excretado por la leche materna. No existen informes publicados sobre efectos adversos del misoprostol en los lactantes de madres que tomen misoprostol. Se debe tener cuidado cuando se indique misoprostol a una mujer en período de lactancia.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y efectividad de CYTOTEC en pacientes pediátricos.

Carcinogénesis, mutagénesis y disminución en la fertilidad: No se encontró evidencia de que CYTOTEC tenga efecto sobre la aparición o incidencia de tumores en ratas que recibieron dosis diarias de hasta 150 veces la dosis humana durante 24 meses. De manera similar, no se observó efecto sobre la aparición o incidencia de tumores en ratones que recibieron dosis diarias de hasta 1000 veces la dosis humana durante 21 meses. El potencial mutagénico de CYTOTEC fue evaluado en varios ensayos *in vitro*, todos los cuales resultaron negativos.

El misoprostol, cuando se administra a crías de ratas macho y hembra en dosis de 6,25 veces a 625 veces la dosis máxima terapéutica recomendada en humanos, produjo pérdidas previas y posteriores a la implantación relacionadas con la dosis y una reducción significativa en el número de cachorros vivos nacidos con la máxima dosis. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de un efecto adverso general sobre la fertilidad de machos y hembras.

12. REACCIONES ADVERSAS

Lo que sigue ha sido informado como reacciones adversas en sujetos que recibían CYTOTEC:

Gastrointestinales: En sujetos que recibían CYTOTEC 400 u 800 mcg por día en ensayos clínicos, los eventos adversos gastrointestinales más frecuentes fueron diarrea y dolor abdominal. La incidencia de diarrea con 800 mcg en ensayos controlados en pacientes que tomaban AINEs se encontraba entre 14–40 % y en todos los estudios (más de 5000 pacientes) promediaron en un 13 %. El dolor abdominal se produjo en 13–20 % de los pacientes en ensayos con AINEs y aproximadamente un 7 % de todos los estudios, pero no se percibió una diferencia consistente en relación con el placebo.

La diarrea fue dependiente de la dosis y generalmente se presentó al inicio del tratamiento (después de 13 días), usualmente fue autolimitada (a menudo desaparecía luego de 8 días), pero en ocasiones requirió la suspensión del tratamiento con CYTOTEC (en el 2% de los pacientes). Se han informado casos raros de diarrea profunda que condujeron a una deshidratación grave. Los pacientes con una condición subyacente como enfermedad inflamatoria intestinal, o aquellos con deshidratación, cuando existiera, podrían ser peligrosas, deberán ser monitoreados de cerca si se les indica CYTOTEC. La incidencia de diarrea se puede minimizar si se administra luego de las comidas y al momento de acostarse, y si se evita la administración simultánea de CYTOTEC con antiácidos que contienen magnesio.

Ginecológicas: Las mujeres que recibieron CYTOTEC durante los ensayos clínicos informaron los siguientes trastornos ginecológicos: manchado (0,7 %), cólicos (0,6 %), hipermenorrea (0,5 %), trastornos menstruales (0,3 %) y dismenorrea (0,1 %). El sangrado vaginal postmenopáusico podría estar relacionado con la administración de CYTOTEC. Si se produjera, se deberá realizar un estudio diagnóstico para descartar una patología ginecológica (Ver el recuadro **ADVERTENCIAS**).

Geriátricas: No se percibieron diferencias significativas en el perfil de seguridad de CYTOTEC en aproximadamente 500 pacientes tratados con úlceras de 65 años o más, en comparación con pacientes más jóvenes.

Los eventos adversos adicionales que fueron informados se clasifican como se indica a continuación:

Incidencia superior al 1%: En los ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas fueron informadas por más del 1% de los sujetos que recibieron CYTOTEC y podrían tener una relación causal con el medicamento: náuseas (3,2 %), flatulencia (2,9 %), cefalea (2,4 %), dispepsia (2,0 %), vómitos (1,3 %) y constipación (1,1 %). No obstante, no se percibieron diferencias significativas entre la incidencia de estos eventos para CYTOTEC y el placebo.

Relación causal desconocida: Los siguientes eventos adversos fueron informados con poca frecuencia. No se ha establecido la relación causal entre CYTOTEC y estos eventos, aunque tampoco se puede excluir:

Cuerpo en general: molestias/dolores, astenia, fatiga, fiebre, escalofríos, rigores, variación de peso.

Piel: erupción, dermatitis, alopecia, palidez, dolor en los senos.

Sentidos especiales: gusto anormal, visión anormal, conjuntivitis, sordera, tinnitus, dolor de oído.

Respiratorios: infección del tracto respiratorio inferior, bronquitis, broncoespasmo, disnea, neumonía, epistaxis.

Cardiovasculares: dolor torácico, edema, diaforesis, hipotensión, hipertensión, arritmia, flebitis, enzimas cardíacas incrementadas, síncope, infarto de miocardio (algunos fatales), eventos tromboembólicos (como embolia pulmonar, trombosis arterial y ACV (accidente cerebro vascular).

Gastrointestinales: Sangrado gastrointestinal, infección/inflamación gastrointestinales, trastorno rectal, función hepatobiliar anormal, gingivitis, reflujo, disfagia, aumento de la amilasa.

Hipersensibilidad: reacción anafiláctica

Metabólicos: glucosuria, gota, nitrógeno incrementado, incremento de la fosfatasa alcalina.

Genitourinarios: poliuria, disuria, hematuria, infección del tracto urinario.

Trastornos psiquiátricos/Sistema nervioso: ansiedad, cambios en el apetito, depresión, somnolencia, mareos, sed, impotencia, pérdida de la libido, aumento de la sudoración, neuropatía, neurosis, confusión.

Musculoesqueléticos: artralgia, mialgia, calambres musculares, rigidez, dolor de espalda.

Sangre/Coagulación: anemia, diferencial anormal, trombocitopenia, púrpura, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG).

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 de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117. Si se encuentra en Bolivia puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com y/o escribir a la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud a través de la plataforma <https://misa.agemed.gob.bo/externo>.

13. SOBREDOSIS

No se ha determinado la dosis tóxica de CYTOTEC en humanos. La dosis diaria total acumulativa de 1600 mcg ha sido bien tolerada, y sólo se han informado síntomas de molestias gastrointestinales. En animales, los efectos tóxicos agudos son diarrea, lesiones gastrointestinales, necrosis cardíaca focal, necrosis hepática, necrosis tubular renal, atrofia testicular, dificultades respiratorias y depresión del sistema nervioso central. Los signos clínicos que podrían indicar una sobredosis son la sedación, temblores, convulsiones, disnea, dolor abdominal, diarrea, fiebre, palpitaciones, hipotensión o bradicardia. Los síntomas deberán ser tratados con terapia de apoyo.

Se desconoce si es posible dializar el misoprostol ácido. No obstante, dado que el misoprostol se metaboliza como un ácido graso, es poco probable que la diálisis sea un tratamiento adecuado para la sobredosis.

14. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis oral recomendada de CYTOTEC en adultos para reducir el riesgo de úlceras gástricas inducidas por AINEs es de 200 mcg cuatro veces al día con las comidas. Si no es posible tolerar esta dosis, se podrá utilizar una dosis de 100 mcg (Ver *Farmacología Clínica: Estudios Clínicos*). Se debe tomar CYTOTEC mientras dure el tratamiento con el AINE, como indique el médico. CYTOTEC se debe tomar con las comidas, y la última dosis deberá ser al momento de acostarse.

Insuficiencia renal: El ajuste del horario de dosificación en pacientes con insuficiencia renal no es rutinariamente necesario, pero es posible reducir la dosis si la dosis de 200 mcg no es bien tolerada (Ver *Farmacología Clínica*).

15. EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O UTILIZAR MAQUINARIA

No conocida.

16. DATOS FARMACÉUTICOS

16.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, Almidón glicolato sódico (tipo A), Aceite de ricino hidrogenado e Hidroxipropilmetilcelulosa.

16.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

16.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

16.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

16.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 28, 56, 60, 112, 120 y 140 tabletas en envase de blíster de PVC/Aluminio/PA y aluminio plateado.

16.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos.

Fabricado por: PIRAMAL HEALTHCARE UK LIMITED – Reino Unido.

Fecha de revisión del texto: Febrero 2025

LLD_Per_USPI_LAB-0170-9.0_14Feb2025_v1