

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
IPPA
CYTOTEC®
Tabletas**

TEXTO FINAL DE LA IPP-A

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

CYTOTEC®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Misoprostol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Misoprostol	200 mcg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Misoprostol esta indicado para:

Co-administración con medicamentos anti-inflamatorios no esteroides (AINEs) para el tratamiento y prevención de úlceras gástricas y duodenales, lesiones hemorrágicas y erosiones inducidas por AINEs.

Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales activas.

Tratamiento de gastroduodenitis erosiva asociada con enfermedad de úlcera péptica.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: En voluntarios sanos, el misoprostol se absorbe rápidamente después de la administración oral con una t_{max} de misoprostol ácido de 12 ± 3 minutos. Las concentraciones pico promedio (C_{max}) después de dosis únicas muestran una relación lineal versus una dosis sobre el rango de dosis de 200 a 400 mcg. No se notó ninguna acumulación de misoprostol ácido en estudios de múltiples dosis; el estado estable plasmático se alcanzó dentro de los siguientes dos días.

Distribución: El porcentaje de unión a las proteínas séricas del misoprostol ácido es $<90\%$ y su concentración es independiente del rango terapéutico.

Metabolismo: El misoprostol se metaboliza rápida y extensamente a su forma de ácido libre, que es el principal metabolito farmacológicamente activo en sangre.

Excreción: El misoprostol es eliminado rápidamente con una vida media ($t_{1/2}$) de alrededor de 20-30 minutos. Después de la administración oral del misoprostol radiomarcado, cerca del 73% de la radiactividad administrada se excreta en la orina principalmente como metabolitos polares inactivos.

Las concentraciones máximas de misoprostol ácido en plasma disminuyen cuando la dosis se toma con alimentos y la disponibilidad total de misoprostol ácido se reduce con la administración concomitante de antiácidos.

El misoprostol no afecta el sistema de enzimas del citocromo P-450 en animales.

Poblaciones especiales de pacientes:

Insuficiencia renal: Estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada muestran un aumento en $t_{1/2}$, C_{max} y ABC en pacientes con insuficiencia renal comparado con los normales. No se encontró una correlación clara entre el grado de insuficiencia renal y el ABC. En pacientes con daño renal total, hubo un incremento aproximado de 2 veces el ABC en 4 de 6 pacientes (Ver Sección 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN-INSUFICIENCIA RENAL).

Propiedades farmacodinámicas.

Misoprostol es un análogo de la prostaglandina sintética E_1 con propiedades curativas en úlceras gástricas y duodenales y con propiedades protectoras de la mucosa y antisecretoras de ácido gástrico. La actividad antisecretora es mediada por la acción directa sobre los receptores de la prostaglandina específica en la superficie de las células parietales gástricas.

En humanos sanos, misoprostol inhibe la secreción basal de ácidos gástrico durante el día y la noche así como la secreción ácida estimulada por histamina, pentagastrina, alimentos, tegagastrina, betazol y café. Este efecto antisecretor se presenta 30 minutos después de la administración y persiste durante por lo menos tres horas. En general, solamente la dosis de 200 mcg tuvo efectos substanciales en la secreción nocturna o en la secreción estimulada por alimentos e histamina.

Misoprostol disminuye la producción de pepsina, ácido gástrico y el volumen de fluido gástrico bajo condiciones basales y bajo algunas condiciones de estimulación.

Misoprostol estimula la secreción de bicarbonato de sodio y la producción por mucosa gástrica. Además, el misoprostol mantiene la hemodinámica de la mucosa.

Se ha demostrado que misoprostol produce contracciones uterinas que podrían terminar el embarazo.

6. CONTRAINDICACIONES

Misoprostol esta contraindicado en pacientes:

- Que estén embarazadas, o en las cuales no se excluye el embarazo, (Ver sección 7. PRECAUCIONES GENERALES, Sección 8. RESTRICCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA y Sección 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, EXPERIENCIA POST-MERCADEO).

- Con una hipersensibilidad conocida al misoprostol o a cualquier otro componente del producto o a otras prostaglandinas.

7. PRECAUCIONES GENERALES

- Las mujeres con potencial de embarazo, no deben iniciar el tratamiento con misoprostol hasta que se haya excluido el embarazo y deben estar totalmente asesoradas sobre la importancia de la contracepción adecuada mientras estén sometidas al tratamiento. Si se sospecha que hay embarazo, el uso del producto debe discontinuarse (Ver Sección 6. CONTRAINDICACIONES, Sección 8. RESTRICCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA y Sección 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, EXPERIENCIA POST-MERCADEO).
- Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación que haya ocurrido en pacientes bajo el tratamiento de AINEs que estén recibiendo misoprostol. Los médicos y pacientes deben mantenerse alertas para detectar la aparición de úlceras, aún en la ausencia de síntomas gastrointestinales.
- Las respuestas sintomáticas a misoprostol no descartan la presencia de tumores malignos gástricos.
- Pacientes con condiciones que los predispongan a presentar diarrea, como la enfermedad inflamatoria del intestino. Para minimizar el riesgo de diarrea, el misoprostol debe tomarse con alimentos y debe de evitarse la administración de antiácidos que contengan magnesio.
- Pacientes en los cuales la deshidratación puede ser peligrosa. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

Efectos sobre la capacidad para manejar o utilizar maquinaria: No se han evaluado sistemáticamente los efectos del misoprostol sobre la capacidad para manejar o utilizar maquinaria.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Misoprostol esta contraindicado en mujeres embarazadas debido a que induce contracciones uterinas y está asociado con el aborto, nacimientos prematuros, muerte fetal y defectos de nacimiento (Ver Sección 6. CONTRAINDICACIONES, Sección 7. PRECAUCIONES GENERALES y Sección 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, EXPERIENCIA POST-MERCADEO).

Lactancia

Misoprostol es rápidamente metabolizado en la madre a misoprostol ácido, el cual es biológicamente activo y es excretado en la leche materna. Misoprostol no debe ser administrado a madres en etapa de lactancia debido a que la excreción del misoprostol ácido podría ocasionar efectos indeseables como diarrea en infantes que estén recibiendo lactancia materna.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios Clínicos:

En pruebas clínicas en 15,000 pacientes y sujetos que recibieron al menos una dosis de misoprostol. Las reacciones adversas fueron principalmente de origen gastrointestinal. Las siguientes con las reacciones adversas que aparecen con una frecuencia >1%:

Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, náusea, vómito.

La diarrea y el dolor abdominal se relacionaron con la dosis, principalmente aparecieron en forma temprana en el curso de la terapia y en términos generales se auto-limitaron. En raras ocasiones se han reportado diarrea importante que lleve a una deshidratación severa.

El perfil de las reacciones adversas con una incidencia > 1% fue similar en estudios clínicos de corto plazo (cuatro a doce semanas de duración) y de largo plazo (hasta un año).

La seguridad de la administración de misoprostol a largo plazo (más de 12 semanas) ha sido demostrada en diversos estudios en los cuales los pacientes fueron tratados continuamente hasta durante un año. No se registraron cambios adversos o inusuales de la mucosa gástrica de acuerdo a lo encontrado en estudios morfológicos de biopsia gástrica.

Poblaciones Especiales:

Las reacciones adversas que se presentaron con una frecuencia < 1% en mujeres durante pruebas clínicas incluyeron las siguientes:

Trastornos mamarios y del sistema reproductor: dismenorrea, menorragia con sangrado intermenstrual, trastornos menstruales, cólicos uterinos, hemorragia vaginal (incluyendo sangrado post-menopáusico).

No hubo diferencias importantes en el perfil de seguridad de misoprostol en pacientes de 65 años o mayores, comparado con pacientes más jóvenes.

Los siguientes eventos adversos fueron reportados durante la EXPERIENCIA POST-MERCADEO:

Trastornos del sistema inmune: reacción anafiláctica.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: erupción ("rash").

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales: contracciones anormales uterinas, embolismo de líquido amniótico, muerte fetal, aborto incompleto, nacimiento prematuro, placenta retenida, perforación uterina, ruptura uterina.

Trastornos mamarios y del sistema reproductor: hemorragia uterina.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: defectos de nacimiento.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: escalofríos, pirexia.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

Los estudios de interacciones con misoprostol y diversos AINEs no mostraron un efecto clínicamente significativo en la cinética del ibuprofeno, diclofenaco, piroxicam, ácido acetilsalicílico, naproxeno e indometacina. Misoprostol no interfiere con los efectos benéficos de los AINEs sobre los signos y síntomas de la artritis reumatoide y de la osteoartritis.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Se evaluó el potencial mutagénico/carcinogénico del misoprostol en siete pruebas *in vitro* y en una prueba *in vivo*, las cuales fueron negativas.

No hubo evidencia de un efecto de misoprostol en la frecuencia o incidencia de tumores en ratas o ratones.

No hubo evidencia de teratogenicidad en conejos a dosis de hasta 1000 mcg/Kg ni en ratas a dosis de hasta 10,000 mcg/Kg, que fueron las dosis mayores viables para la prueba debido a toxicidad materna. Conejos a los que se les administraron 1000 mcg/Kg tuvieron una mayor incidencia de muertes embrionarias. En ratas a las que se les dieron 1600 mcg/Kg tuvieron un decremento en las implantaciones comparado con el grupo control, pero los valores permanecieron dentro del rango de control histórico para la cepa.

La pérdida embrionaria/fetal posterior a la implantación se observó en ratas a las que se les dieron 10,000 mcg/Kg.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso en la prevención de úlceras, erosiones y lesiones hemorrágicas en pacientes con tratamiento de mantenimiento con AINEs

La dosis total diaria recomendada es de 400 mcg a 800 mcg por día en dos a cuatro dosis individuales. Los AINEs deben tomarse de acuerdo al esquema prescrito por el médico. Cuando lo considere adecuado, las tabletas de misoprostol deben tomarse simultáneamente con AINEs. El misoprostol debe tomarse durante la duración de la terapia con AINEs.

Uso en el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, incluyendo aquellas asociadas con el uso de AINEs; y el tratamiento de gastritis erosiva asociada con la enfermedad de úlcera péptica

La dosis total diaria recomendada es de 800 mcg por día en dos a cuatro dosis divididas durante un mínimo de cuatro semanas.

Uso en mujeres con potencial de embarazo (Ver Sección 6. CONTRAINDICACIONES, Sección 7. PRECAUCIONES GENERALES y Sección 8. RESTRICCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

Uso en insuficiencia renal

Podría ser necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (Ver Sección 5. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS-INSUFICIENCIA RENAL).

Uso en personas mayores

No se recomienda ajustar la dosis en personas mayores.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños de menos de 18 años.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Signos y síntomas de sobredosis

La dosis tóxica de misoprostol en humanos no ha sido determinada. Los signos clínicos que pueden asociarse a una sobredosis son sedación, temblor, convulsiones, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, fiebre, palpitaciones, hipotensión o bradicardia.

Tratamiento de la sobredosis

Debido a que el misoprostol es metabolizado como un ácido graso, no es probable que la diálisis sea un tratamiento adecuado en sobredosis. En caso de sobredosis, deben adoptarse las medidas estándar de soporte conforme éstas se requieran.

15. PRESENTACIONES

Caja con 28 tabletas de 200 mcg en envase de burbuja.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo y la lactancia ni en menores de 18 años.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, Edo. de México,

México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. SSA IV	IPP No.
105M84	093300415D0278

® Marca Registrada