

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cytotec 0,2 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 0,2 mg de misoprostol.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém:

Óleo de rícino hidrogenado - 1mg

Sódio - 0,105 mg (sob a forma de carboximetilamido sódico)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido branco a esbranquiçado, com ranhura, de forma hexagonal com uma face lisa e outra gravada com "SEARLE" e "1461".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Cytotec está indicado na:

- coadministração com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como terapêutica e prevenção de úlceras gástricas e duodenais, lesões hemorrágicas e erosões induzidas por AINEs. Está provado que o misoprostol reduz as complicações gastrointestinais em doentes com artrite reumatoide medicados com anti-inflamatórios não esteroides.
- terapêutica da úlcera gástrica ou duodenal ativas
- terapêutica da gastroduodenite erosiva associada à doença ulcerosa péptica.

4.2 Posologia e modo de administração

Para minimizar o risco de diarreia, o Cytotec deve ser tomado com as refeições e não devem ser simultaneamente administrados antiácidos contendo magnésio.

Posologia

O misoprostol está recomendado nas doses e regimes especificados no quadro que se segue:

Patologia	Posologia/Regime
Prevenção de úlceras, erosões e lesões hemorrágicas em doentes com uma terapêutica de AINEs contínua.	400 microgramas a 800 microgramas por dia em duas a quatro doses divididas. Os AINEs devem ser tomados de acordo com prescrição do médico. Sempre que for apropriado, os comprimidos de misoprostol devem ser tomados simultaneamente com o AINE. O misoprostol deve ser tomado enquanto durar a terapêutica de AINEs.
Tratamento de úlceras gástricas e duodenais, incluindo as associadas com a utilização de AINEs; tratamento de gastrite erosiva associada a doença ulcerosa péptica.	800 microgramas por dia divididos em duas ou quatro tomas, durante um período mínimo de 4 semanas.

Idosos

Não se recomenda um ajuste da dose nos doentes idosos.

Compromisso renal

Pode ser necessário reduzir a dose em doentes com insuficiência renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Cytotec em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

4.3 Contraindicações

O misoprostol é contraindicado em:

- Em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar contraceção adequada (ver secções 4.4, 4.6 e 4.8).

- Em grávidas, em mulheres nas quais não pode ser excluída uma gravidez ou em mulheres que estão a planear engravidar, uma vez que o misoprostol aumenta o tónus e contrações uterinas na gravidez, que podem provocar expulsão parcial ou completa do produto de concepção (ver secções 4.4, 4.6 e 4.8).
- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou a outras prostaglandinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As mulheres em idade fértil não devem iniciar o misoprostol até exclusão de gravidez e devem ser completamente informadas da importância da contraceção adequada durante o tratamento. Caso se suspeite de gravidez, a utilização do medicamento deve ser interrompida (ver secções 4.3, 4.6 e 4.8).

Ocorreram casos de hemorragia gastrointestinal, ulceração e perfuração em doentes tratados com AINEs a tomar misoprostol. Os médicos e os doentes devem manter-se atentos relativamente à ulceração, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais e quando apropriado, deve efetuar-se uma endoscopia e biópsia, antes da utilização do misoprostol, para garantir a ausência de doenças malignas no aparelho gastrointestinal superior. Estes exames complementares de diagnóstico e quaisquer outros considerados necessários pelo médico, devem ser repetidos em intervalos apropriados para fins de acompanhamento.

Respostas sintomáticas ao misoprostol não excluem a presença de neoplasia gástrica.

O misoprostol deve ser utilizado com precaução em doentes com situações predisponentes à diarreia, como a doença inflamatória do intestino. Para minimizar o risco de diarreia, o misoprostol deve ser tomado com alimentos e deve evitar-se os antiácidos contendo magnésio (ver secção 4.5).

O misoprostol deve ser utilizado com precaução em doentes nos quais a desidratação pode ser perigosa. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Os resultados de estudos clínicos indicam que o misoprostol não produz hipotensão em doses eficazes para promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais. No entanto, o misoprostol deve ser utilizado com precaução na presença de estados de doença onde a hipotensão pode precipitar complicações graves, como por exemplo, doença cerebrovascular, doença da artéria coronária ou doença vascular periférica grave, incluindo hipertensão.

Este medicamento contém óleo de rícino hidrogenado. Pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

Este medicamento contém sódio. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de AINEs e misoprostol pode, em casos raros, provocar o aumento das transaminases e edema periférico.

O misoprostol é predominantemente metabolizado por via dos sistemas de oxidação de ácidos gordos e não mostrou qualquer efeito adverso no sistema enzimático de oxidase microssomal hepática de função mista (P450). Em estudos específicos, não foi demonstrada interação farmacocinética clinicamente significativa com antipirina ou diazepam. Foi observado um ligeiro aumento na concentração de propranolol [média de aproximadamente 20% na AUC (área sob a curva), 30% na Cmax], com doses múltiplas de misoprostol.

Estudos de interação medicamentosa com o misoprostol e vários AINEs não mostraram efeito clinicamente significativo na cinética do ibuprofeno, diclofenac, piroxicam, aspirina, naproxeno e indometacina.

Os antiácidos contendo magnésio devem ser evitados durante o tratamento com misoprostol, pois podem agravar a diarreia induzida pelo misoprostol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil

As mulheres com potencial para engravidar têm de ser informadas acerca do risco de teratogenicidade antes do tratamento com Cytotec. O tratamento não pode ser iniciado até exclusão da gravidez e as mulheres devem ser completamente informadas acerca da importância de uma contraceção adequada durante o tratamento. Caso se suspeite de gravidez, o tratamento tem de ser interrompido imediatamente (ver secções 4.3 e 4.4).

Gravidez

O misoprostol está contraindicado em mulheres grávidas porque induz contrações uterinas e está associado a aborto, parto prematuro, morte fetal e malformações fetais. Foi comunicado um aumento de aproximadamente 3 vezes do risco de malformações em gravidezes expostas ao misoprostol durante o primeiro trimestre comparativamente a uma incidência de 2% num grupo controlo. Em particular, a exposição pré-natal ao

misoprostol tem sido associada a síndrome de Moebius (paralisia facial congénita resultando em hipomímia, dificuldade na sucção e deglutição e nos movimentos oculares, com ou sem defeitos dos membros), síndrome da banda amniótica (deformidades/amputações de membros, em especial, pé bato, aquiria, oligodactilia, fenda palatina, entre outras) e anomalias do sistema nervoso central (anomalias cerebrais e cranianas, tais como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, defeitos do tubo neural). Foram observadas outras alterações incluindo artrogripose.

Consequentemente:

- As mulheres devem ser informadas acerca do risco de teratogenicidade.
- Caso a doente pretenda prosseguir com a gravidez após a exposição ao misoprostol in utero, tem de ser efetuada uma cuidadosa monitorização ecográfica da gravidez, prestando especial atenção aos membros.

O risco de rutura uterina aumenta com o avanço da idade gestacional e com a cirurgia uterina prévia, incluindo cesariana. Partos múltiplos parecem ser também um fator de risco para a rutura uterina.

Amamentação

O misoprostol é rapidamente metabolizado em ácido misoprostólico, que é biologicamente ativo e excretado no leite materno. O misoprostol não deve ser administrado a mulheres que estejam a amamentar porque a excreção do ácido misoprostólico pode provocar efeitos indesejáveis em latentes, tais como diarreia.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O misoprostol pode provocar tonturas. Os doentes devem ter precaução ao utilizar máquinas e conduzir.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e notificados durante o tratamento com Cytotec, com as seguintes frequências: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito raros $< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema	Muito frequent	Frequente s	Pouco frequentes	Raros ($\geq 1/10.000$)	Muito raros	Desconhecido
--------------------------	-----------------------	--------------------	-------------------------	---	--------------------	---------------------

de órgãos	es (≥1/10)	(≥1/100 e <1/10)	(≥1/1.000 e <1/100)	e <1/1.000)	(<1/10.000)	
Doenças do sistema imunitário						Reação anafilática
Doenças do sistema nervoso		Tonturas, cefaleias				
Doenças gastrointestinais	Diarreia*	Dor abdominal*, obstipação, dispepsia, flatulência, náusea, vômitos				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea					
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				Rutura uterina**		Embolia de líquido amniótico, contrações uterinas alteradas, morte fetal, aborto incompleto, parto prematuro, retenção da placenta, perfuração uterina
Doenças dos órgãos			Hemorragia vaginal	Menorragia, dismenorrei		Hemorragia uterina

genitais e da mama			(incluindo hemorragia pós-menopausa), hemorragia intermenstrual, alterações menstruais, câibra uterina	a		
Afeções congénitas, familiares e genéticas		Malformação fetal				
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Pirexia			Arrepios

*A diarreia e a dor abdominal foram dependentes da dose e geralmente ocorreram no início do tratamento, sendo, na maior parte dos casos, autolimitadas. Foram notificados episódios raros de diarreia grave conduzindo a estados de desidratação grave.

**Tem sido comunicada rutura uterina com pouca frequência após a toma de prostaglandinas durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez. As ruturas uterinas ocorreram em especial em mulheres múltíparas ou em mulheres com uma cicatriz de cesariana.

Ensaio clínico:

Em estudos clínicos, mais de 15.000 doentes e voluntários tomaram pelo menos uma dose de misoprostol. As reações adversas envolveram, principalmente, o sistema gastrointestinal.

A diarreia e a dor abdominal foram dependentes da dose e geralmente ocorreram no início do tratamento, sendo, na maior parte dos casos, autolimitadas. Foram notificados episódios raros de diarreia grave conduzindo a estados de desidratação grave.

O perfil das reações adversas com incidência >1% foi semelhante para os estudos clínicos subagudos (quatro a 12 semanas) e de longo prazo (até um ano).

A segurança da administração prolongada (superior a 12 semanas) de misoprostol foi demonstrada em vários estudos nos quais os doentes foram tratados em regime contínuo até um ano. Não se registaram alterações adversas ou invulgares na morfologia da mucosa gástrica, determinadas por biopsia endoscópica.

Populações especiais

Não se registaram diferenças significativas no perfil de segurança do misoprostol em doentes com mais de 65 anos, comparativamente a doentes mais jovens.

População pediátrica

A utilização de misoprostol em crianças ainda não foi avaliada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas de sobredosagem

A dose tóxica de misoprostol no ser humano não foi ainda determinada. Os sinais clínicos que podem indicar sobredosagem são: sedação, tremor, convulsões, dispneia, dor abdominal, diarreia, febre, palpitações, hipotensão ou bradicardia.

Tratamento da sobredosagem

Uma vez que o misoprostol é metabolizado como um ácido gordo é pouco provável que a diálise seja um tratamento apropriado para a sobredosagem. Em casos de sobredosagem devem ser adotadas medidas de suporte, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.2.2.4. Aparelho digestivo. Antiácidos e antiulcerosos. Modificadores da secreção gástrica; Prostaglandinas, código ATC: A02BB01

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1, com atividade antiulcerosa citoprotetora e inibitória da secreção gástrica de ácido.

A atividade antissecretora é mediada pela ação direta sobre o recetor específico das prostaglandinas, na superfície da célula parietal.

Efeito na secreção gástrica de ácido

Nos voluntários saudáveis, o Cytotec inibe a secreção basal gástrica de ácido diurna e noturna, bem como a estimulada pela histamina, pentagastrina, alimentos, tetragastrina, betazole e café.

Este efeito antissecretório inicia-se cerca de 30 minutos após a administração e persiste pelo menos três horas.

Efeito sobre a secreção de pepsina e do volume de secreção gástrica

O misoprostol diminui o débito de pepsina e de ácido, bem como o volume de secreção gástrica em condições basais e em resposta a alguns estímulos.

Atividade citoprotetora da mucosa

O misoprostol estimula a secreção de bicarbonato duodenal e a produção de muco gástrico além de manter a hemodinâmica da mucosa.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O Cytotec é rápido e extensamente metabolizado num ácido misoprostol, principal metabolito ativo em circulação. Em voluntários saudáveis, a absorção de misoprostol é rápida. Os níveis plasmáticos máximos (tmax) do principal metabolito ativo (ácido misoprostol) são proporcionais à dose, sendo atingidos cerca de 12 + 3 minutos após toma única. A semivida de eliminação plasmática (t1/2) do misoprostol é de 20 a 30 minutos. A média das concentrações máximas plasmáticas (Cmax) após toma única, mostra uma relação linear com a dose administrada para o intervalo entre 200 e 400 microgramas. Observou-se em estudos clínicos que não existe acumulação do ácido misoprostol no sangue após tomas múltiplas e o estado de equilíbrio plasmático é atingido em dois dias.

Após uma toma oral de Cytotec marcado com radioisótopos, cerca de 73% da dose é excretada pela urina sob a forma de metabolitos polares inativos.

Estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada mostraram um aumento do T1/2, Cmax e AUC, comparativamente aos normais. Não existe uma correlação clara entre o grau de insuficiência renal e a AUC. Em doentes com insuficiência renal total existiu um aumento de duas vezes a AUC em quatro de seis doentes.

A ligação às proteínas séricas do ácido misoprostol é < 90% e é independente da concentração nos níveis terapêuticos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese, mutagénese, teratogénese e diminuição da fertilidade.

O potencial mutagénico/carcinogénico do misoprostol foi testado em sete testes in vitro e um teste in vivo, tendo todos sido negativos.

Não houve evidência de ocorrência de tumor no rato e ratinho.

Não houve evidência de teratogenicidade no coelho com doses até 1000 microgramas/kg nem no rato com dosagens até 10.000 microgramas/kg; estas foram as doses mais elevadas possíveis, devido à toxicidade materna. No coelho, com doses de 1.000 microgramas/kg, registou-se um aumento de mortes embrionárias. No rato, tomas da ordem dos 1.600 microgramas/kg condicionaram um decréscimo dos implantes comparativamente ao grupo controlo, mas os valores situaram-se, apesar disso, dentro dos níveis esperados para a linhagem testada. Foram observadas perdas embrionário/fetais pós-implante no rato com doses de 10.000 microgramas/kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carboximetilamido sódico,
Celulose microcristalina,
Óleo de rícino hidrogenado,
Hipromelose.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Cytotec são acondicionados em blisters de Alu-Alu em embalagens de 20 e 60 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park

Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8628628 - 20 comprimidos, 0,2 mg. blisters Alu/Alu

N.º de registo: 8628636 - 60 comprimidos, 0,2 mg. blisters Alu/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 1985

Data da última renovação: 28 de fevereiro de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

31 de maio de 2019