

## FICHA TECNICA

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Misoprolen 200 mcg Tabletas

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada tableta contiene:

Misoprostol.....0,20mg

Excipientes c.s.p.....1 tableta

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Tableta

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Misoprolen está indicado para el tratamiento de la úlcera duodenal y la úlcera gástrica incluyendo aquellas inducidos por medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes con riesgo de artritis, mientras continúa su tratamiento con AINE. Además, Misoprolen puede usarse para la profilaxis de úlceras inducidas por AINE.

#### **4.2 Posología y forma de administración.**

Posología

Adultos

**Tratamiento de la úlcera duodenal, úlcera gástrica y úlcera péptica inducida por AINEs:** 800 microgramos diarios en dos o cuatro dosis divididas tomadas con el desayuno y/o cada comida principal y al acostarse.

El tratamiento debe administrarse inicialmente durante al menos 4 semanas, incluso si se logra un alivio sintomático antes. En la mayoría de los pacientes las úlceras se curarán en 4 semanas pero el tratamiento puede continuar por hasta 8 semanas si es necesario. Si la úlcera recae, se puede administrar tratamiento adicional.

**Profilaxis de la úlcera péptica inducida por AINE:** 200 microgramos dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. El tratamiento puede continuar según sea necesario. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la condición clínica de cada paciente.

**Insuficiencia renal:** La evidencia disponible indica que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:** Misoprolen es metabolizado por sistemas oxidantes de ácidos grasos presentes en los órganos de todo el cuerpo. Por lo tanto, es poco probable que su metabolismo y sus niveles plasmáticos se vean afectados notablemente en pacientes con insuficiencia hepática.

Ancianos

Se puede usar la dosis habitual.

Población pediátrica

El uso de Misoprolen en niños aún no se ha evaluado en el tratamiento de la úlcera péptica o la enfermedad por úlcera péptica inducida por AINE.

#### **4.3 Contraindicaciones**

El misoprostol está contraindicado:

- En mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos efectivos (ver secciones 4.4, 4.6 y 4.8)
- En mujeres que están embarazadas, o en las que no se ha excluido el embarazo, o que están planeando un embarazo, ya que el misoprostol aumenta el tono uterino y las contracciones en el embarazo, lo que provoca la expulsión parcial o completa de los productos de la concepción (ver secciones 4.4, 4.6 y 4.8). El uso en el embarazo está asociado con defectos de nacimiento.
- En pacientes con hipersensibilidad conocida al misoprostol o a cualquier otro componente del producto, u otras prostaglandinas.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso.**

Las mujeres en edad fértil no deben comenzar a tomar misoprostol hasta que se excluya el embarazo, y se les debe aconsejar por completo sobre la importancia de la anticoncepción adecuada durante el tratamiento.

Si se sospecha un embarazo, se debe suspender el uso del producto (ver secciones 4.3, 4.6 y 4.8). En tales pacientes, se recomienda que Misoprolen solo se use si el paciente:

- toma medidas anticonceptivas efectivas
- ha sido informada sobre los riesgos de tomar Misoprolen si está embarazada (ver sección 4.3)

Se han producido hemorragias gastrointestinales, ulceración y perforación en pacientes tratados con AINEs que reciben misoprostol. Los médicos y los pacientes deben permanecer alertas ante la ulceración, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales, y, *cuando corresponda, se debe realizar una endoscopia y una biopsia antes del uso para garantizar que no exista una enfermedad maligna en el tracto gastrointestinal superior. Estas investigaciones y cualquier otra que el médico considere necesaria deben repetirse a intervalos apropiados para fines de seguimiento.*

Las respuestas sintomáticas al misoprostol no descarta la presencia de malignidad gástrica.

El misoprostol debe usarse con precaución en pacientes con afecciones que los predisponen a la diarrea, como la enfermedad inflamatoria intestinal. Para minimizar el riesgo de diarrea, el misoprostol se debe tomar con alimentos y se deben evitar los antiácidos que contienen magnesio (ver sección 4.5).

El misoprostol debe usarse con precaución en pacientes en los que la deshidratación sería peligrosa. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

Los resultados de los estudios clínicos indican que Misoprolen no produce hipotensión a dosis efectivas para promover la curación de las úlceras gástricas y duodenales. Sin embargo, Misoprolen debe usarse con precaución en presencia de estados de enfermedad en los que la hipotensión puede precipitar complicaciones graves, p. enfermedad cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria o enfermedad vascular periférica grave, incluida la hipertensión.

No hay evidencia de que Misoprolen tenga efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa en voluntarios humanos o pacientes con diabetes mellitus.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

La administración concomitante de AINEs y misoprostol en casos raros puede causar un aumento de transaminasas y edema periférico.

Misoprolen se metaboliza predominantemente a través de los sistemas oxidantes de ácidos grasos y no ha mostrado ninguna reacción adversa sobre el sistema enzimático de la enzima oxidasa de función mixta microsomal hepática (P450). En estudios específicos no se ha demostrado interacción farmacocinética clínicamente significativa con antipirina o diazepam. Se ha observado un aumento modesto en las concentraciones de propranolol (media aproximadamente 20% en AUC, 30% en C<sub>max</sub>) con dosis múltiples de misoprostol. En extensos estudios clínicos no se han atribuido interacciones farmacológicas a Misoprolen. Los estudios de interacción farmacológica con misoprostol y varios AINEs no mostraron efectos clínicamente significativos sobre la cinética del ibuprofeno, diclofenaco, piroxicam, aspirina, naproxeno o indometacina.

Los antiácidos que contienen magnesio deben evitarse durante el tratamiento con misoprostol, ya que esto puede empeorar la diarrea inducida por misoprostol.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.**

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre el riesgo de teratogenicidad antes del tratamiento con Misoprolen. El tratamiento no debe iniciarse hasta que se excluya el embarazo, y se debe aconsejar a las mujeres sobre la importancia de la anticoncepción adecuada durante el tratamiento. Si se sospecha un embarazo, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente (ver secciones 4.3 y 4.4).

## Embarazo

### Misoprostol

El misoprostol induce contracciones uterinas y se asocia con aborto, parto prematuro, muerte fetal y malformaciones fetales.

Aproximadamente, se informó un riesgo 3 veces mayor de malformaciones en los embarazos expuestos al misoprostol durante el primer trimestre, en comparación con una incidencia del grupo control del 2%. En particular, la exposición prenatal al misoprostol se ha asociado con el síndrome de Moebius (parálisis facial congénita que conduce a hipomimia, problemas de succión y deglución y movimientos oculares, con o sin defectos en las extremidades); Síndrome de la banda amniótica (deformidades / amputaciones de extremidades, especialmente pie equino varo, acheiria, olipidactilia, paladar hendido, entre otros) y anomalías del sistema nervioso central (anomalías cerebrales y craneales como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, defectos del tubo neural). Se han observado otros defectos, incluida la artrogriposis.

Por consiguiente:

- Se debe informar a las mujeres sobre el riesgo de teratogenicidad.
- Si la paciente desea continuar con su embarazo después de la exposición al misoprostol en el útero, se debe realizar una cuidadosa ecografía del embarazo, con especial atención a las extremidades y la cabeza.

El riesgo de ruptura uterina aumenta con la edad gestacional avanzada y con la cirugía uterina previa, incluido el parto por cesárea. La gran multiparidad también parece ser un factor de riesgo para la ruptura uterina.

### Amamantamiento

El misoprostol se metaboliza rápidamente en la madre a ácido misoprostol, que es biológicamente activo y se excreta en la leche materna. El misoprostol no debe administrarse a madres lactantes porque la excreción de ácido misoprostol podría causar efectos no deseados como diarrea en lactantes.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Misoprolen puede causar mareos. Se debe advertir a los pacientes sobre la operación de maquinaria y conducción.

#### **4.8 Efectos indeseables**

Los términos de reacción adversa se categorizaron utilizando la tasa de incidencia de la siguiente manera:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )	
Frecuentes: $\geq 1/100$ y $<1/10$ , ( $\geq 1\%$ y $<10\%$ )	
Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $<1/100$ , ( $\geq 0.1\%$ y $<1\%$ )	
Raras: $\geq 1 / 10,000$ y $<1/1000$ , ( $\geq 0.01\%$ y $<0.1\%$ )	
Muy raras: $<1 / 10,000$ , ( $<0.01\%$ )	
No conocida	
Trastorno del sistema inmunitario No conocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso Frecuente	Mareos, dolor de cabeza
Desórdenes gastrointestinales Muy Frecuente Frecuente	Diarrea* Dolor abdominal *, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy Frecuente	Rash
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales. Rara No conocida	Ruptura uterina** Embolia de líquido amniótico, contracciones uterinas anormales, muerte fetal, aborto incompleto, nacimiento prematuro, placenta retenida, perforación uterina.
Sistema reproductivo y trastornos de los senos Poco Frecuente  Rara No conocida	Hemorragia vaginal (incluido sangrado posmenopáusico), sangrado intermenstrual, trastorno menstrual, calambres uterinos Menorragia, dismenorrea Hemorragia uterina

Trastornos congénitos, familiares y genéticos. Frecuente	Malformaciones fetales
Trastornos generales y sitio de administración Condiciones No conocida Poco frecuente	Resfriado Pirexia

\* La diarrea y el dolor abdominal estaban relacionados con la dosis, generalmente se desarrollaron de manera temprana en el curso de la terapia y, por lo general, eran autolimitados. Se han reportado casos raros de diarrea profunda que conducen a deshidratación severa.

\*\* La ruptura uterina se ha informado poco después de la ingesta de prostaglandinas durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. Las rupturas uterinas ocurrieron particularmente en mujeres multíparas o en mujeres con una cicatriz de cesárea.

La diarrea se puede minimizar usando dosis únicas que no excedan los 200 microgramos con los alimentos y evitando el uso de antiácidos que contengan predominantemente magnesio cuando se requiere un antiácido.

El patrón de eventos adversos asociados con Misoprolen es similar cuando se administra un AINE concomitantemente.

#### Ensayos clínicos:

En ensayos clínicos, más de 15,000 pacientes y sujetos recibieron al menos una dosis de misoprostol. Las reacciones adversas involucraron principalmente al sistema gastrointestinal.

La diarrea y el dolor abdominal estaban relacionados con la dosis, generalmente se desarrollaron temprano en el curso de la terapia y, por lo general, eran autolimitados. Se han reportados casos raros de diarrea profunda que conducen a deshidratación severa.

El perfil de reacciones adversas con > 1% de incidencia fue similar para ensayos clínicos subagudos (de cuatro a doce semanas) y a largo plazo (hasta un año).

La seguridad de la administración a largo plazo (más de 12 semanas) de misoprostol se ha demostrado en varios estudios en los que los pacientes fueron tratados de forma continua hasta por un año. Esto incluye ningún cambio adverso o inusual en la morfología de la mucosa gástrica, según lo determinado por la biopsia gástrica.

#### **Poblaciones especiales:**

No hubo diferencias significativas en el perfil de seguridad del misoprostol en pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes más jóvenes.

No se ha evaluado el uso de misoprostol en niños.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas.**

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las reacciones adversas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia.

### **4.9 Sobredosis**

#### Signos y síntomas de sobredosis

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

#### Tratamiento de sobredosis

Debido a que el misoprostol se metaboliza como un ácido graso, es poco probable que la diálisis sea un tratamiento adecuado para la sobredosis. En casos de sobredosis, se deben adoptar medidas de apoyo estándar según sea necesario.

En ensayos clínicos, los pacientes han tolerado 1200 microgramos diarios durante tres meses sin efectos adversos significativos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: prostaglandinas, código ATC: A02BB01.

Misoprolen es un análogo de la prostaglandina E1 natural que promueve la curación de la úlcera péptica y el alivio sintomático.

#### Mecanismo de acción

Misoprolen protege la mucosa gastroduodenal al inhibir la secreción de ácido basal, estimulada y nocturna y al reducir el volumen de secreciones gástricas, la actividad proteolítica del fluido gástrico y el aumento de la secreción de bicarbonato y moco.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Misoprolen se absorbe rápidamente después de la administración oral, con niveles plasmáticos máximos del metabolito activo (ácido misoprostol) después de aproximadamente 30 minutos. La vida media de eliminación plasmática del ácido misoprostol es de 20-40 minutos. No se produce acumulación de ácido misoprostol en plasma después de la administración repetida de 400 microgramos dos veces al día.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de dosis única y dosis repetidas en perros, ratas y ratones a dosis múltiples de la dosis humana, los hallazgos toxicológicos fueron consistentes con los efectos farmacológicos conocidos de las prostaglandinas de tipo E, siendo los principales síntomas diarrea, vómitos, midriasis, temblores e hiperpirexia. También se observó hiperplasia de la mucosa gástrica en el ratón, la rata y el perro. En la rata y el perro, la hiperplasia fue reversible al suspender el misoprostol después de un año de dosificación. El examen histológico de biopsias gástricas en humanos no ha mostrado respuesta adversa a los tejidos después de un año de tratamiento. En los estudios de fertilidad, teratogenicidad y toxicidad perinatal / postnatal en ratas y conejos no hubo hallazgos importantes. Se observó una disminución en las implantaciones y cierto retraso en el crecimiento del cachorro a dosis superiores a 100 veces la dosis humana. Se concluyó que el misoprostol no afecta significativamente la fertilidad, no es teratogénico o embriotóxico y no afecta a las crías de ratas en el período peri / postnatal.

El misoprostol fue negativo en una batería de 6 ensayos in vitro y una prueba in vivo para evaluar el potencial mutagénico. En estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones, se concluyó que no había riesgo de riesgo carcinogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina pH 112, Almidón Glicolato de sodio tipo A, Estearato de magnesio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplica.

### **6.3 Período de validez.**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación.**

Almacenar a temperatura no mayor de 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Se presenta en caja de cartón dúplex x 1, 10, 30 y 100 tabletas en envase folios de ALUPOL/ALUPOL.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación.**

Ningún requerimiento especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**INTIPHARMA S.A.C**

RUC 20428837780

Calle Bolívar 270 Of. 701, Miraflores Lima-Perú

Fabricado por: Laboratorios Gabblan S.A.C

## **8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2019