

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIMITOL 200mcg
MISOPROSTOL comprimidos**1.- Nombre del producto farmacéutico****FIMITOL 200mcg**
MISOPROSTOL comprimidos**2.- Composición cualitativa y cuantitativa****Cada comprimido contiene:**Misoprostol 200mcg (Dispersión al **1:100 Misoprostol/Hipromelosa**)**Excipientes:** Celulosa microcristalina, **Almidón** glicolato sódico **tipo A**, aceite de **ricino** hidrogenado**3.- Forma farmacéutica:** Comprimidos**4.- PARTICULARIDADES CLÍNICAS****4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Misoprostol esta indicado para prevención **y tratamiento de la hemorragia** de post parto cuando la oxitocina no **se encuentra**-disponible.

4.2 POSOLOGIA

La dosis recomendada para la prevención de la hemorragia por parto, es una dosis oral-de 600mcg (3 comprimidos).

Para ganatizar la administración de la dosis completa, consuma los comprimidos enteros y no los parta o pulverice.®

La dosis debe ser adaptada a la respuesta de la paciente y deberá mantenerse siempre a los niveles más bajos que produzcan una respuesta uterina satisfactoria.

Los comprimidos deben ser administrados en un centro asistencial bajo estricta vigilancia médica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIMITOL COMPRIMIDOS 200mcg

Efectos con alimentos:

La ingestión concomitante de alimentos disminuye la biodisponibilidad del misoprostol oral. Por lo tanto, el misoprostol se debe administrar preferiblemente en ayunas. Sin embargo, se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos si es necesario en situaciones que amenazan la vida.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2).

Población pediátrica:

Hay datos limitados para el uso en mujeres menores de 18 años.

4.3 CONTRAINDICACIONES

El Misoprostol está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Pacientes en las que los fármacos **oxitócicos** están generalmente contraindicados o en las que las contracciones prolongadas del útero **se** consideren inapropiadas.
- Pacientes que presenten alguna de las siguientes características:
 - Historial de cesárea o cirugía mayor uterina.
 - Historial de parto difícil y/o parto traumático.
 - Múltiparas con 6 o más embarazos anteriores a **término**
 - Secreción vaginal inexplicable y/o hemorragia uterina irregular durante el embarazo actual.
- Administración simultánea de oxitocina y otros estimulantes de las contracciones uterinas.
- No se deberá administrar en pacientes con factores de riesgo de presentar embolia del líquido amniótico, preeclampsia grave o eclampsia.

4.4 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.

- Se ha reportado efectos adversos serios, que incluyen perforación del útero, hiperestimulación uterina, hemorragia vaginal severa, muerte materno y/o fetal al usar este producto como inductor del parto o abortivo (Med Watch, FDA, Agosto 2000)
- Embarazo: El Misoprostol a dosis elevadas, produce un incremento de anomalías congénitas en ratas y conejos, incluyendo anomalías en las extremidades superiores e inferiores y en el Sistema Nervioso Central, siendo el periodo de mayor

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FIMITOL COMPRIMIDOS 200mcg**

sensibilidad entre el primer y segundo mes de embarazo. Se ha observado que el Misoprostol presenta un efecto embriotóxico en ratas y conejos y cualquier dosis que produzca un incremento sostenido del tono uterino puede poner en peligro el embrión o feto.

- Se han descrito más de 35 tipos de anomalías en niños expuestos a Misoprostol durante el primer trimestre del embarazo. Los defectos más frecuentes fueron lesiones en extremidades inferiores, sistema nervioso central y genitales.
- Se han publicado también efectos que han sufrido niños de madres que ingirieron Misoprostol en un intento fallido de provocar un aborto. Dentro de los efectos más comunes se encuentra el *Síndrome de Möbius* (parálisis facial congénita) y defectos en las extremidades.
- Lactancia: El Misoprostol se excreta en la leche materna, pero su concentración es insignificante a las 5 horas de su administración.
- Al igual que otros agentes uterotónicos potentes, el Misoprostol deberá ser utilizado siguiendo una estricta observación de la dosis y régimen recomendado. Asimismo, debe ser utilizado únicamente en centros hospitalarios con acceso a cuidados intensivos y cirugía de urgencia.
- Al igual que ocurre con otros agentes uterotónicos, debe considerarse el riesgo de ruptura del útero.
- El Misoprostol deberá ser administrado con precaución en pacientes con:
 - Epilepsia o antecedentes de epilepsia
 - Enfermedad cardiovascular: Se han notificado raramente accidentes cardiovasculares graves tras la administración intramuscular de análogos de prostaglandina. Por esta razón, las mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular establecida deben tratarse con precaución.
 - Hipotensión: El Misoprostol podría inducir la aparición de hipotensión arterial por el efecto vasodilatador periférico de las prostaglandinas.
 - Debe tenerse precaución al administrar Misoprostol a pacientes con ruptura de membranas carioamnióticas.
 - Debe administrarse con precaución en los siguientes casos: corioamnionitis (infección de las membranas placentarias y del líquido amniótico), mola hidatiforme y muerte fetal intrauterina.
 - En ausencia de estudios específicos, no se recomienda el uso de Misoprostol en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática y/o desnutrición.

4.5 INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

- ✓ **Oxitocina:** El Misoprostol puede potenciar el efecto de la oxitocina: La administración simultánea de oxitocina y otros medicamentos que estimulen las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FIMITOL COMPRIMIDOS 200mcg**

contracciones uterinas está contraindicada. En el caso de que, a juicio del médico, se estime preciso administrar Misoprostol y oxitocina consecutivamente, debe monitorearse cuidadosamente la actividad uterina de la paciente.

- ✓ **Acenocumarol:** Se ha observado una posible inhibición del efecto anticoagulante, cuando se utiliza concomitantemente con Misoprostol.
- ✓ **Antiácidos:** Los antiácidos que contienen magnesio podrían aumentar la frecuencia e intensidad de las diarreas asociadas al Misoprostol.
- ✓ **AINES:** En varios estudios se ha registrado una posible potenciación de la toxicidad a nivel neurológico (fenilbutazona, naproxeno) y dolor abdominal o diarrea (diclofenaco, indometacina).
- ✓ **Laxantes:** La administración de laxantes junto con Misoprostol podría dar lugar a una intensa diarrea.

4.6 REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos del Misoprostol son, en general, una prolongación de la acción farmacológica. Las reacciones adversas más frecuentes son:

- **Trastornos gastrointestinales:** náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.
-
- ✓ **Algunos de los siguientes efectos adversos han sido descritos de forma ocasional:**
 - **Trastornos cardiovasculares:** hipertensión, hipotensión, arritmia, flebitis, edema, dolor pectoral
 - **Trastornos del sistema nervioso/psiquiátrico:** mareo, confusión, somnolencia, síncope, cefalea, temblores, ansiedad, neurosis.
 - **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** tos, disnea, bronquitis, neumonía.
 - **Trastornos musculoesqueléticos:** artralgia, mialgias, calambres y agarrotamientos musculares, dolor de espalda.
 - **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales:** contractibilidad uterina anormal, tales como taquisistolia, hipertonia y síndrome de hiperestimulación (aumento de la frecuencia, tono, o duración con o sin bradicardia fetal), ruptura uterina, ruptura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, amnionitis, embolia pulmonar por líquido amniótico, hemorragia vaginal.
 - **Trastornos del aparato reproductor:** dilatación cervical rápida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIMITOL COMPRIMIDOS 200mcg

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** hipertermia transitoria, escalofríos.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones de hipersensibilidad
- **Trastornos de la piel:** rash

4.7 SOBREDOSIS

La sobredosificación con Misoprostol puede manifestarse con contracciones uterinas hipertónicas (con riesgo de muerte fetal intrauterina), hipertermia, taquipnea, hipotensión, convulsiones con escalofríos, agitación y emesis.

Si la actividad uterina o los efectos secundarios alcanzan una intensidad excesiva, se reducirá la dosis o se suspenderá la administración y se evaluará la administración de un tratamiento tocolítico.

En el caso de sobredosificación masiva, el tratamiento de apoyo será sintomático. No existe antídoto específico.

Si aparece hipertonicidad uterina extrema o si existe evidencia de sufrimiento fetal, se seguirán procedimientos obstétricos apropiados y se aconseja que el parto se lleve a cabo de manera rápida.

5.0 Propiedades Farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Prostaglandinas

Código ATC: G02AD06

El Misoprostol es un análogo **sintético** de la prostaglandina E1.

A las dosis recomendadas, Misoprostol induce contracciones de las fibras musculares lisas en el miometrio.

5.2 Propiedades Farmacocinética:

El Misoprostol al ser administrado oralmente se absorbe rápida y extensamente (88%). Los alimentos y antiácidos disminuyen la tasa de absorción. Por la vía oral, la concentración **plasmática** de Misoprostol se eleva rápidamente, llegando al máximo entre los 12,5 y 60 minutos después de la administración, y a su nivel más bajo después de 120 minutos.

Consecuentemente, el tono uterino inicia su elevación alrededor de los 8 minutos y alcanza su máximo cerca de los 26 minutos. Considerando la rápida reducción de los niveles plasmáticos de la droga, los intervalos entre dosis podrían ser tan cortos como cada 2 o 3 horas, cuando se administra por vía oral.

El ácido de Misoprostol principal metabolito activo de Misoprostol, se une fuertemente a las proteínas plasmáticas con valores en torno al 80-90%. La unión del fármaco a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración plasmática de Misoprostol o de sus metabolitos, cuando se administra a dosis terapéutica. Esto hace que su administración no se vea afectada con la edad del paciente o con la administración concomitante de otros fármacos que se unan fuertemente a las proteínas plasmáticas.

Una vez absorbido, el Misoprostol sufre un metabolismo hepático intenso y casi completo, dando lugar a metabolitos como su derivado desacetilado, que es el responsable de su actividad. Dicho metabolito ácido sufre un metabolismo adicional mediado por los sistemas oxidativos de los ácidos grasos (β y ω oxidación) y una posterior reducción del grupo cetona genera compuestos carentes de actividad.

El Misoprostol no induce ni inhibe el sistema enzimático oxidativo del citocromo P450, por lo que no produce interacciones con medicamentos como teofilina, Warfarina, benzodiazepinas y otros medicamentos que utilizan esta misma vía de metabolismo.

El Misoprostol se elimina fundamentalmente por metabolismo y posterior excreción en la orina (73%), apareciendo en ésta en forma de metabolitos fundamentalmente con menos del 1% en forma inalterada.

Se han encontrado pequeñas cantidades en las heces (15%), probablemente por eliminación biliar.

Los pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal moderada a grave deben ajustar las dosis de Misoprostol, ya que los valores de $C_{máx}$ y AUC pueden llegar a ser casi el doble que en pacientes sanos.

5.3 Datos de seguridad preclínica

En estudios a dosis única y dosis repetida en perros, ratas y ratones, a múltiples de la dosis humana, los hallazgos toxicológicos fueron consistentes con los efectos farmacológicos conocidos de la prostaglandina del tipo E, los síntomas principales fueron diarrea, vómitos, midriasis, temblores y hiperpirexia. La hiperplasia gástrica mucosal también fue observada en los ratones, rata y el perro. En la rata y el perro la hiperplasia fue reversible al discontinuar el tratamiento del Misoprostol después de un año de dosificación. Al examen histológico de biopsias gástricas en humanos no ha mostrado respuesta adversa al tejido después de un año de tratamiento. En estudios de fertilidad, teratogenicidad y toxicidad peri/post natal en ratas y conejos no hubo hallazgos importantes. Se concluye que el Misoprostol no afecta significativamente la fertilidad, no es teratogénico o toxico embrionario y no afecta las crías de rata en el periodo peri/post natal. El Misoprostol fue negativo en una batería de 6 ensayos *in vitro*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIMITOL COMPRIMIDOS 200mcg**

y uno *in vivo* para evaluar el potencial mutagénico. En estudios carcinogénicos en ratas y ratones se concluyó que no hubo riesgo carcinogénico

6.- Particularidades farmacéuticas**6.1. Lista de excipientes**

- 1.- Celulosa microcristalina,
- 2.- Almidón Glicolato sódico tipo A
- 3.- Aceite de ricino hidrogenado

6.2. Incompatibilidades

No aplica

6.3. Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C. Guardar en un envase original para protegerlo de la humedad.

6.4. Naturaleza y contenido del envase primario.

Blister de aluminio que contiene X comprimidos=