

# OXAPROST® - OXAPROST® 75

## DICLOFENAC

## MISOPROSTOL

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### FORMULAS

#### OXAPROST®

Cada comprimido contiene:

Diclofenac sódico.....	50 mg
Misoprostol estabilizado al 1 % .....	20,2 mg
(equivalente a 200 mcg de misoprostol + 20 mg HPMC)	
Celulosa microcristalina, almidón de maíz, povidona, estearato de magnesio, lactosa, Acryl Eze, antiespumante, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y aceite de ricino hidrogenado.....	c.s.

#### OXAPROST® 75

Cada comprimido contiene:

Diclofenac sódico.....	75 mg
Misoprostol estabilizado al 1 % .....	20,2 mg
(equivalente a 200 mcg de misoprostol + 20 mg HPMC)	
Celulosa microcristalina, almidón de maíz, povidona, estearato de magnesio, lactosa, Acryl Eze, antiespumante, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y aceite de ricino hidrogenado.....	c.s.

### ACCION TERAPEUTICA

Agente antiinflamatorio, analgésico, antipirético, no esteroide (AGENTE, fármaco inhibidor de la secreción ácida gástrica y citoprotector de la mucosa gastroduodenal).

### INDICACIONES

Tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea y osteoartritis.

**Este medicamento no debe usarse en mujeres de edad fértil a menos que tengan un alto riesgo de complicaciones gástricas asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroideos o alto riesgo de desarrollo de úlcera gástrica o duodenal, y en estos casos deben usarse medidas de contracepción efectivas.**

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

#### Acción farmacológica

El diclofenac tiene acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Estas acciones se ejercen a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel de la enzima prostaglandin-sintetasa (ciclooxigenasa).

El misoprostol inhibe la secreción ácida gástrica, tanto basal como la estimulada por histamina, pentagastrina, alimentos y cafeína, además reduce la secreción gástrica nocturna.

Los estudios *in vitro* indican que la inhibición de la secreción del ácido gástrico se ejerce por una acción directa sobre los receptores específicos para PGE situados en la superficie de las células parietales del estómago. Estudios en animales sugieren predominio del efecto local del misoprostol sobre el efecto sistémico.

Si bien el mecanismo de protección de la mucosa no está completamente definido, el misoprostol aumenta los mecanismos fisiológicos normales de la mucosa gastroduodenal.

El misoprostol estimula la secreción duodenal de bicarbonato en forma dosis-dependiente y la cantidad de mucus soluble que se obtiene del aspirado gástrico. Además en humanos, el misoprostol en dosis de 200 mcg, incrementa el flujo sanguíneo de la mucosa en más del 15 % sobre el basal.

En pacientes con osteoartritis, 200 mcg de misoprostol coadministrados con 900 mg de aspirina 4 veces por día, redujeron la pérdida de sangre por materia fecal inducida por la aspirina. En sujetos sanos, el pretratamiento con 200 mcg de misoprostol, brindó una protección de la mucosa gástrica altamente significativa contra el daño producido por la aspirina. El misoprostol, en dosis de 25 y 50 mcg, dosis que ejercen ligero efecto antisecreto, cuando se administra concomitantemente con aspirina, mostró acción citoprotectora de la mucosa en sujetos sanos, al reducir el sangrado gástrico y la pérdida de sangre por materia fecal.

Dosis de 200 mcg de misoprostol, 4 veces por día, coadministradas con aspirina, son altamente eficaces, tanto en la cicatrización de úlceras y erosiones gástricas como en las lesiones hemorrágicas gastroduodenales inducidas por aspirina, en los pacientes con artritis reumatoidea que están sometidos a altas dosis de esta droga (650 - 1.300 mg, 4 veces por día). El misoprostol no interfiere con los efectos

beneficiosos de la aspirina sobre los signos y síntomas de la artritis reumatoidea.

Estudios realizados en voluntarios sanos mostraron que 200 mcg de misoprostol coadministrados con tolmetina y naproxeno protegieron la mucosa gastroduodenal contra las lesiones producidas por los mismos.

#### Farmacocinética

El diclofenac sódico se absorbe rápidamente en el intestino y está sujeto a metabolismo de primer paso. La concentración plasmática pico se obtiene entre 1 y 4 horas después de la administración oral. Este principio activo tiene una ligadura proteica de 99,7 % y la vida media plasmática para la fase terminal de eliminación es de 1 - 2 horas.

Aproximadamente el 60 % de la dosis administrada se excreta por riñón en forma de metabolitos y menos del 1 % como droga no metabolizada.

Cerca del 30 % de la dosis se excreta en la bilis bajo la forma de metabolitos.

El misoprostol se absorbe rápidamente luego de su administración por vía oral. Los niveles plasmáticos máximos de su metabolito activo (ácido misoprostol) son proporcionales a la dosis y los alcanza aproximadamente a los 30 minutos. La vida media de eliminación plasmática del ácido misoprostol es de 20 a 40 minutos. La vida media de eliminación plasmática de los metabolitos inactivos adicionales del misoprostol es de 1,5 horas. No hay acumulación plasmática de ácido misoprostol luego de la administración de una dosis múltiple de 400 mcg, 2 veces por día.

Cuando se suministra por vía oral una dosis de misoprostol radiomarcado, se observa que el 73 % se excreta en orina y el 15 % en las heces. Alrededor del 56 % de la radiactividad total se elimina con la orina dentro de las 8 horas.

El misoprostol se metaboliza por la vía de los sistemas oxidativos de los ácidos grasos (beta y omega oxidación), los que están presentes en todo el organismo. Por tal motivo es improbable que otros fármacos interfieran en el metabolismo del misoprostol, ya sea en pacientes sanos o con daño hepático. En estudios clínicos que incluyeron más de 7.000 pacientes no se atribuyeron al misoprostol interacciones medicamentosas. En un estudio realizado con altas dosis de antiácidos decreció la biodisponibilidad del ácido misoprostol. El significado clínico de esto no ha sido bien establecido, ya que el efecto del misoprostol en el estómago y el duodeno es local. El misoprostol no ejerce ninguna acción clínicamente significativa sobre la absorción, niveles plasmáticos o la acción antiagregante plaquetaria de dosis terapéuticas de aspirina. La administración de misoprostol no provocó niveles séricos anormales de creatinina.

El porcentaje de unión del ácido misoprostol a las proteínas séricas fue menor del 90 %, y dentro del rango terapéutico, resultó ser independiente de la concentración. No hubo acumulación de misoprostol en los glóbulos rojos. La administración de misoprostol con la comida no altera la biodisponibilidad del ácido misoprostol, pero reduce la concentración máxima ( $C_{max}$ ) e incrementa la vida media del mismo. En sujetos sanos de alrededor de 64 años, el área bajo la curva para el ácido misoprostol está incrementada, quizá debido a una disminución del volumen de distribución del metabolito o, menos probablemente, a una biodisponibilidad sistémica aumentada. De todos modos, no hubo diferencias significativas en la seguridad o en la eficacia en los pacientes ancianos comparadas con los jóvenes.

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

OXAPROST®: un comprimido 2 a 3 veces por día, con las comidas.

OXAPROST® 75: un comprimido 2 veces por día, con las comidas.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes ancianos. Los comprimidos de OXAPROST® y OXAPROST® 75 no deben ser masticados, rotos o disueltos.

### CONTRAINDICACIONES

Úlcera péptica activa. Pacientes con hipersensibilidad al diclofenac o a las prostaglandinas.

El diclofenac está contraindicado en pacientes asmáticos que presentan crisis de broncoespasmos, urticaria o rinitis aguda cuando reciben aspirina u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos. El uso de inhibidores de la prostaglandin-sintetasa puede producir el cierre prematuro del conducto



# BETA

TECNOLOGIA  
FARMACEUTICA  
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.  
Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.  
Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.  
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio  
de Salud. Certificado N° 18.349.  
Elaborado en Ruta 5 N° 3753 -  
Parque Industrial - La Rioja.

255350-b

arterioso cuando se los administra en el último trimestre del embarazo.

**OXAPROST® y OXAPROST® 75 están contraindicados en la embarazada.**

**El misoprostol puede comprometer el embarazo ya que produce contracciones uterinas y puede producir interrupción del mismo. Existen reportes de Brasil sobre anomalías congénitas o muerte fetal asociadas al mal uso del misoprostol.**

**Debe advertirse a las mujeres no embarazarse mientras estén tomando misoprostol. Si una mujer se embaraza mientras está tomando misoprostol, debe discontinuarse el uso del producto.**

**El misoprostol induce contracciones uterinas y, en el primer trimestre del embarazo, puede ocasionar sangrado uterino y la expulsión parcial o total del producto de la concepción.**

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

### ADVERTENCIA - NOTA ESPECIAL PARA LAS MUJERES

Este medicamento puede inducir la interrupción del embarazo, por lo tanto, si usted está embarazada no lo debe usar.

Las interrupciones en el embarazo causadas por el misoprostol pueden ser incompletas. Esta situación puede tener serias complicaciones médicas llegando a requerir hospitalización y cirugía, cuya consecuencia podría llegar a ser la infertilidad.

Si usted cree que está embarazada no tome misoprostol. Debe evitar el embarazo mientras está tomando misoprostol, esto significa que debe estar bajo una forma eficaz de control de la natalidad. Si usted está tomando misoprostol y se embaraza, deje de tomar el medicamento y consulte a su médico.

En términos generales los AINEs deben ser administrados con cuidado en pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal, hematemesis o melena, colitis ulcerosa, enfermedad de Cröhn, diátesis hemorrágica o anomalías hematológicas. Los pacientes con insuficiencia hepática, cardíaca o renal severa, así como los ancianos, deben ser mantenidos bajo estricto control y se les deben realizar periódicamente pruebas de funcionalismo renal, hepático y hematológicas.

**Las mujeres en edad fértil deben emplear un método anticonceptivo adecuado (contraceptivos orales o dispositivos intrauterinos) mientras estén recibiendo misoprostol (ver CONTRAINDICACIONES).**

**Lactancia:** no se recomienda el uso de misoprostol durante la lactancia dado que su potencial distribución podría causar diarrea severa en el niño que lacta.

En animales, las prostaglandinas de tipo E tienen la capacidad de producir hipotensión por vasodilatación periférica. Los resultados de los estudios clínicos indican que el misoprostol no produce hipotensión arterial a las dosis eficaces para promover la cicatrización de úlceras gastroduodenales. Pese a ello, el misoprostol debe usarse con precaución en presencia de enfermedades en las que la hipotensión arterial podría precipitar complicaciones severas, por ejemplo, enfermedad vascular cerebral o coronaria. No se ha establecido la seguridad y eficacia de OXAPROST® y OXAPROST® 75 en menores de 18 años.

### Interacciones medicamentosas

El diclofenac puede aumentar las concentraciones plasmáticas del litio, del metotrexato y de la digoxina.

Los estudios farmacodinámicos no mostraron que el diclofenac potenciara los efectos de los hipoglucemiantes orales y los anticoagulantes, sin embargo es aconsejable el monitoreo adecuado durante la coadministración de estas drogas.

Se ha informado que el diclofenac disminuye los niveles séricos de salicilatos y viceversa; aún no está aclarada la relevancia clínica de este fenómeno.

Hay reportes de que algunos AINEs inhiben el efecto natriúrico de los diuréticos del tipo furosemida.

En estudios clínicos no hubo evidencia de interacciones medicamentosas entre el misoprostol y drogas utilizadas a nivel cardíaco, gastrointestinal, pulmonar o del sistema nervioso central. En un estudio de farmacocinética se observó interacción medicamentosa con altas dosis de antiácidos (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética). Sin embargo, en estudios clínicos de cicatrización de úlceras, los antiácidos a bajas dosis no tuvieron efecto sobre la eficacia del misoprostol.

## REACCIONES ADVERSAS

**Teratogénesis:** se ha descrito la aparición de malformaciones congénitas en niños de madres que han ingerido misoprostol durante el primer trimestre del embarazo.

La diarrea y el dolor abdominal son efectos adversos moderados y que se han observado frecuentemente (13 - 40 % de los pacientes).

En algunas pacientes pueden producirse alteraciones menstruales.

El diclofenac puede producir raras veces efectos colaterales sobre el sistema nervioso central tales como: cansancio, insomnio o irritabilidad.

Ocasionalmente se reportaron reacciones cutáneas, retención hídrica y anomalías de las transaminasas séricas. Existen evidencias de que los AINEs producen úlcera gastroduodenal, hematemesis y melena. También se han informado ictericia, hepatitis, insuficiencia renal y síndrome nefrótico. En cualquiera de estas circunstancias el tratamiento debe ser suspendido.

Muy raramente se han reportado leucopenia, trombocitopenia y anemia aplásica.

Se han informado reacciones anafilácticas / anafilactoides, broncoespasmo y eritema multiforme.

No hubo diferencias significativas en el perfil de seguridad del misoprostol en aproximadamente 500 pacientes que tenían 65 años o más, comparado con pacientes más jóvenes.

La seguridad de la administración de misoprostol a largo plazo se demostró en múltiples estudios en los cuales los sujetos fueron tratados con dosis de 400 mcg diarios en forma continua durante un año.

## SOBREDOSIFICACION

Los síntomas de sobredosis de diclofenac no están bien definidos pero es posible que se presenten efectos gastrointestinales, renales y hepáticos. El tratamiento debe ser sintomático y no hay antídoto específico.

La dosis tóxica de misoprostol en seres humanos no ha sido determinada. Fueron toleradas dosis diarias acumulativas totales de 1.600 mcg, sólo con el reporte de síntomas de malestar gastrointestinal. En animales, los efectos tóxicos agudos son similares a los reportados para otras prostaglandinas: relajación del músculo liso, dificultad respiratoria y depresión del sistema nervioso central.

Los signos clínicos que pueden indicar una sobredosis son: sedación, temblor, convulsiones, disnea, dolor abdominal, contracciones uterinas, diarrea, palpitaciones, hipotensión arterial o bradicardia.

El tratamiento inmediato, requiere la emesis forzada para eliminar los comprimidos no digeridos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "**Dr. Ricardo Gutiérrez**"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "**Dr. Pedro de Elizalde**"

Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "**Prof. A. Posadas**"

Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "**Sor María Ludovica**"

Tel.: (0221) 451-5555.

## PRESENTACIONES

OXAPROST®: envases con 16 comprimidos.

OXAPROST® 75: envases con 16 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO  
Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30 °C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).**

**Fecha de la última revisión: 06.02.**

