MISOP 25
Misoprostol 25 µg
Comprimidos vaginales

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
USO INSTITUCIONAL Y HOSPITALARIO EXCLUSIVO
INDUSTRIA ARGENTINA

PROHIBIDA SU VENTA AL PUBLICO.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO
POR PROFESIONALES MEDICOS EN EL AMBITO INSTITUCIONAL.

FORMULA
Cada comprimido vaginal contiene:
Principio activo: Misoprostol (como complejo HPMC) 25 µg.
Excipientes: Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Glicolato sódico de almidón, Policarbófilo, Estearato de magnesio.
Código ATC : G02A D

ACCION TERAPEUTICA
Agente uterotónico y de maduración cervical, análogo sintético de la prostaglandina E1 (PGE1).

INDICACIONES
- Inducción del trabajo de parto a término con feto vivo. Presentación cefálica y gesta única, cuando el cuello uterino está inmaduro (índice de Bishop ≤ 6), siempre que no existan contraindicaciones fetales o maternales.
- Inducción del parto con feto muerto y retenido y: - edad gestacional definida por ecografía ≥ 27 semanas cuando el cuello está inmaduro (índice de Bishop ≤ 6), - edad gestacional definida por ecografía ≥ 27 semanas cuando el cuello está maduro (índice de Bishop ≥ 6) y no se dispone de oxitocina.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Propiedades farmacodinámicas
El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1. La duración de la acción terapéutica es mayor y resiste mejor el metabolismo inmediato del efecto de primer paso que las prostaglandinas de síntesis natural. Induce la contracción de la musculatura uterina, actúa como agente dilatador de vasos sanguíneos y como ligero broncodilatador sobre la fibra muscular lisa bronquial. También actúa sobre el tracto gastrointestinal inhibiendo la secreción de ácido actuando directamente sobre las células parietales gástricas, disminuyendo la producción de pepsina, estimulando la secreción duodenal de bicarbonato y aumentando la producción gástrica de moco.
Las prostaglandinas que tienen un papel más relevante en la gestación, parto y puerperio son las pertenecientes a los grupos E y F. Al contrario de lo que ocurre con la oxitocina, cuyos receptores miometriales requieren fenómenos de inducción que sólo ocurren tardíamente en la gestación, los receptores de las prostaglandinas están presentes en todo tejido miometrial tanto fuera de la gestación como en cualquier momento cronológico de la misma y esta circunstancia permite su uso a lo largo de todo el embarazo e incluso fuera de él. Mediante cambios en la estructura molecular que permiten bloquear su rápido metabolismo, se consiguen modificaciones significativas en su duración de acción, consiguiendo una elevada eficacia con concentraciones bajas y una disminución en los efectos adversos indeseables.
El misoprostol, al igual que otras prostaglandinas, produce maduración cervical, dilatación y reblandecimiento del cuello uterino disminuyendo la cantidad de fibras de colágeno y permitiendo que se intercale entre ellas una mayor cantidad de agua. Por otro lado, y de forma consecutiva, el misoprostol aumenta la frecuencia y la intensidad de las contracciones del músculo liso uterino de forma que las fibras se orientan en el sentido de la tensión ejercida sobre ellas, facilitando así la expulsión del contenido uterino.

Propiedades farmacocinéticas
La biodisponibilidad del misoprostol por vía vaginal, es tres veces mayor que por vía oral. Después de la administración vaginal, la concentración plasmática del misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre 60 y 120 minutos, y declina lentamente llegando hasta el 61% del nivel máximo a los 240 minutos después de la administración.

Tabla 1. Perfil farmacocinético de la administración vaginal

Variable	Vaginal (n = 10)
Cmax (pg /mL)	165 ± 86
Tmax (min)	80 ± 27
AUC 0-240 min	503,3 ± 296,7
AUC 0-360 min	956,7 ± 541,7

El ácido de misoprostol, principal metabolito activo de misoprostol, se une fuertemente a proteínas plasmáticas, con valores en torno al 80-90%. La unión del fármaco a proteínas plasmáticas es independiente de la concentración plasmática de misoprostol o de sus metabolitos, cuando se administra a dosis terapéuticas. 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 proteínas plasmáticas.
Una vez es 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 activad.
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 orina (73%), apareciendo en ésta en forma de metabolitos fundamentalmente, con menos del 1% en forma inalterada. Se han encontrado pequeñas cantidades en heces (15%), probablemente por eliminación biliar.
Pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal de moderada a grave, deben ajustar las dosis de misoprostol ya que los valores de Cmax y AUC pueden llegar a ser casi el doble que en pacientes sanos.
Por otro lado, existen estudios que aluden al hecho de que el pH vaginal puede modificar la farmacocinética del misoprostol, cuando éste es administrado por esta vía, ya que puede influir en el grado de absorción del mismo, aunque los resultados no son concluyentes.

Datos preclínicos sobre seguridad
En animales, los efectos tóxicos agudos de misoprostol son similares a los descritos para otras prostaglandinas: relajación del músculo liso, dificultad respiratoria y depresión del sistema nervioso central.
Según ensayos realizados en animales los signos clínicos que pueden indicar una sobredosis de misoprostol son: diarrea y una disminución en la actividad motora en roedores; y emesis, convulsiones, midriasis y diarrea en perros. No existen diferencias significativas en los valores de DL50 con respecto a distintos sexos y vías de administración; y tampoco se evidencian cambios notables en los signos clínicos tóxicos con respecto al sexo, tipo de especie animal ni vía de administración.
No se ha determinado la dosis tóxica del misoprostol en humanos.
El misoprostol se elimina fundamentalmente por metabolismo, y posterior excreción en orina (73%). (Ver también "Propiedades Farmacocinéticas").
Pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal de moderada a grave, deben ajustar las dosis de misoprostol (Ver también "Propiedades Farmacocinéticas" y "Precauciones y advertencias").
Por otro lado, existen estudios que aluden al hecho de que el pH vaginal puede modificar la farmacocinética del misoprostol , cuando éste es administrado por esta vía (Ver también "Propiedades Farmacocinéticas").
Durante un estudio toxicológico a largo plazo realizado con misoprostol en perros, ratas y ratones, se observó un aumento reversible en el número de células (hiperplasia) epiteliales gástricas superficiales.
También se obtuvo una respuesta evidente de toxicidad a largo plazo en un estudio realizado con ratones hembras cuando se les administró de 100 a 1000 veces la dosis eficaz humana, sufriendo hiperostosis (hipertrofia de huesos), principalmente en la médula del esternón. Sin embargo, no ocurrió lo mismo en estudios a largo plazo realizados en perros y ratas y tampoco se ha visto este signo en los seres humanos tratados con misoprostol.
Varios estudios *in vitro* demuestran que el misoprostol carece de poder mutagénico. También se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratas y en ratones, a los cuales se les administraron dosis de 24, 240 y 2400 microgramos/Kg/día durante 104-106 semanas en ratas, y dosis de 160, 1600 y 16000 microgramos/Kg/día durante 91-94 semanas en ratones. Tras observar los resultados, se puede decir que el misoprostol no causa ni aumenta la frecuencia de la aparición de tumores y que el aumento del número de células epiteliales gástricas es el mayor cambio morfológico encontrado tras el tratamiento prolongado con misoprostol, siendo esta hiperplasia reversible en cuanto se cesa la administración del mismo.
Estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados en ratones administrándoles dosis de hasta 2400 microgramos/Kg/día durante dos años, demuestran que el misoprostol no es carcinogénico.

POSOLOGÍA:
Este medicamento debe ser utilizado por médicos obstetras o tocoginecólogos, por vía vaginal y de acuerdo al Protocolo de cada Institución.
La posología recomendada es de 1 comprimido vaginal de 25 microgramos (25 µg) insertada en el fondo de saco vaginal, como dosis inicial
- La sensibilidad del útero aumenta con la edad del embarazo por lo que la dosis debe ser menor cuanto más avanzado esté el embarazo, debiendo adaptarse a la respuesta de la paciente y deberá mantenerse siempre en los niveles más bajos que produzcan una respuesta satisfactoria.
- Los intervalos entre dosis no deben ser menores a 4 horas , con un máximo de 6 horas.
- Razones para discontinuar el uso:
a) 2 o más contracciones en un intervalo de 10 minutos.
b) Índice de Bishop > 8.
c) Cervix con dilatación > 3 cm u 80% borramiento.
d) Trabajo de parto activo.
e) Patrones de monitoreo de frecuencia cardíaca fetal (cardiotocografía) que no confirman bienestar fetal.
f) Rotura de membranas.
- En caso de requerirse el uso de oxitocina, no deberá administrarse con un intervalo menor a 4 horas desde al última dosis de misoprostol.
- Consideraciones respecto a la indicación: Inducción del parto con feto muerto y retenido:
- Si el cuello no está maduro colocar Misoprostol 25 µg en el fondo vaginal. Repetir a las 6 horas si se requiere.
- Si no hay respuesta después de dos dosis de 25 µg aumentar a 50 µg cada 6 horas.
- No usar más de 50 µg por vez, y no exceder 4 dosis diarias (200µg).
- No usar oxitocina dentro de las 6 horas siguientes al uso de misoprostol.
- No administrar una nueva dosis, si ya hay alguna actividad uterina.

CONTRAINDICACIONES
- Antecedente de Cesárea (s) o de otra cicatriz uterina debido a un riesgo mayor de roturas uterinas.
- 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:
• Desproporción cefalopélvica.
• Sospecha o evidencia clínica de sufrimiento fetal preexistente.
• Historial de parto complicado o parto traumático.
• Multíparas con seis o más embarazos anteriores a término.
• Situación transversa
• En emergencias obstétricas cuando la relación beneficio-riesgo tanto para el feto como para la madre aconseje una intervención quirúrgica.
• Embarazo múltiple.
• Hemorragia uterina irregular durante el tercer trimestre del embarazo actual.
- Antecedentes de hipersensibilidad al misoprostol o a alguno de los excipientes de los comprimidos.
- Pacientes que presenten contraindicaciones absolutas o relativas para un trabajo de parto espontáneo como, por ejemplo, placenta previa o herpes genital activo.
- Administración simultánea de oxitocina y otros estimulantes de las contracciones uterinas.
- No se deberá administrar en pacientes con factores de riesgo de presentar embolismo de líquido amniótico, preeclampsia grave o eclampsia.
- Coagulopatias o tratamiento con anticoagulantes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:
- Se han informado casos de ruptura uterina cuando se administra misoprostol a mujeres embarazadas con cesárea previa u otra cirugía uterina, para inducir el parto o para inducir la evacuación uterina.
- Misoprostol 25 µg, al igual que otros agentes uterotónicos potentes, deberá ser utilizado siguiendo una estricta observación de la dosis y régimen recomendados. Asimismo, debe ser utilizado únicamente en centros hospitalarios con acceso a cuidados intensivos y cirugía de urgencia.
- En ausencia de estudios específicos, no se recomienda el uso de Misoprostol 25 en pacientes con:
- Insuficiencia renal,
- Insuficiencia hepática,
- Desnutrición.
- Antes y durante su utilización deberán ser cuidadosamente monitorizados la actividad uterina, el estado fetal y las características del cérvix (dilatación y borramiento), bien mediante auscultación o por monitorización fetal electrónica, para detectar la posible aparición de respuestas no deseadas como hipertonía, contractilidad uterina sostenida o distrés fetal. En el caso de que las pacientes desarrollaran hipercontractilidad o hipertonía uterina, o si el ritmo cardíaco del feto no fuera el adecuado, deberá procederse de modo que no suponga un riesgo ni para la madre ni para el feto. Al igual que ocurre con otros agentes uterotónicos, debe considerarse el riesgo de ruptura del útero.
- Los índices cefalopélvicos deberán ser cuidadosamente medidos antes de la utilización.
- Deberá ser administrado con precaución en pacientes con:
- Epilepsia o antecedentes de epilepsia. Las prostaglandinas y sus análogos pueden producir convulsiones epilépticas cuando se administran por vías diferentes a la oral.
- Enfermedad renal y/o hepática. En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática moderada o grave, se ha observado un aumento del AUC, Cmax y t½, pero no parece ser lo suficientemente importante como para proceder a un reajuste posológico. No obstante, si la paciente no tolerase el tratamiento, podría ser preciso un reajuste posológico.
- Enfermedad cardiovascular.
- Hipotensión: El misoprostol podría inducir la aparición de hipotensión arterial por el efecto vasodilatador periférico de las prostaglandinas.
- Debe tenerse precaución al administrar comprimidos vaginales a pacientes con ruptura de membranas corioamnióticas.
- Debe administrarse con precaución en los siguientes casos: corioamnionitis (infección de las membranas placentarias y del líquido amniótico), mola hidatiforme y muerte fetal intrauterina.
- Debe tenerse especial precaución con la administración de Misop 25 en pacientes con secreción vaginal en exceso por la posibilidad de una mayor absorción.
- El uso de misoprostol por vía vaginal es de uso exclusivo en adultos y debe ser realizado por médicos tocoginecólogos.
El uso de Misop 25 de modo indebido, tanto en las dosis como en las indicaciones recomendadas, puede ser nocivo para la salud fetal y materna.

Sensibilidad cruzada: Los pacientes sensibles a otras prostaglandinas o a sus análogos pueden ser sensibles al misoprostol.
Teratogénesis: Se ha descripto la aparición de malformaciones congénitas en niños de madres que han ingerido misoprostol durante el primer trimestre del embarazo. Ver abajo "Embarazo y Lactancia"
Embarazo y lactancia: 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 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, que se pueden categorizar por grupos anatómicos. Los defectos descritos con mayor frecuencia fueron los correspondientes a las extremidades inferiores y se presentaron en las cuatro quintas partes (82.6%, n=57) de total de los casos. Más de la mitad de los casos (55.1%, n=38) presentaron anomalías en el sistema nervioso central, mientras que dos quintas partes (40.6%, n=28) y una cuarta parte (27.5%, n=19) presentaron anomalías en las extremidades superiores y en el sistema esquelético, respectivamente. Dos quintas partes (40.6%, n=28) de los casos presentaron otras anomalías como defectos de los genitales, los ojos o el paladar.
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 encuentran el síndrome de Möbius (parálisis facial congénita) y defectos en las extremidades. Aún así, el riesgo absoluto de sufrir este síndrome es relativamente bajo entre las mujeres expuestas a misoprostol durante el primer trimestre del embarazo.
Misoprostol se excreta en la leche materna, pero su concentración es insignificante a las 5 horas de su administración.
Uso en pediatría: El misoprostol por vía vaginal es de uso exclusivo en adultos.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
- El misoprostol puede potenciar el efecto de la oxitocina. La administración simultánea de oxitocina y otros medicamentos que estimulen las contracciones uterinas está contraindicada.
En el caso de que, a juicio del médico, se estime preciso administrar misoprostol y oxitocina consecutivamente, debe monitorizarse 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 con magnesio podrían aumentar la frecuencia e intensidad de las diarreas asociadas al misoprostol.
- AINE: En varios estudios se ha registrado una posible potenciación de la toxicidad a nivel neurológico (fenilbutazona, naproxeno) y dolor abdominal o diarrea (diclofenac, indometacina).
- Laxantes: La administración de laxantes junto con misoprostol podría dar lugar a una intensa diarrea.

REACCIONES ADVERSAS
Efectos sobre la madre:
Los efectos adversos de Misop 25 son, en general, una prolongación de la acción farmacológica. Las reacciones adversas más frecuentes son:
- Náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, fiebre, diarrea y dolor abdominal.
Dosis tan bajas como las de este producto, administradas por vía vaginal , son bien toleradas y en raras ocasiones producen los efectos anteriormente descriptos. Se describe que la mayoría de las complicaciones severas están asociadas al uso de dosis mayores a las recomendadas.
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.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea, bronquitis, neumonía.
- Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, mialgia, calambres y agarrotamientos musculares, dolor de espalda.
- Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales: contractilidad uterina anormal (aumento de la frecuencia, tono o duración) con o sin bradicardia fetal, ruptura uterina, ruptura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, amnionitis, embolismo pulmonar por líquido amniótico, hemorragia vaginal. Se han comunicado dolor pelviano, retención de placenta, bradicardia fetal y muerte fetal y materna. (Ver "Precauciones y Advertencias"). El riesgo de ruptura uterina aumenta a mayor edad gestacional y con la presencia de cirugía uterina previa, incluyendo cesárea. La gran multiparidad parece ser también un factor de riesgo para ruptura uterina: Ver "Contraindicaciones".
No se ha establecido el efecto de misoprostol sobre el crecimiento, desarrollo y maduración funcional posterior, cuando el misoprostol se usa para maduración del cuello o para inducción del trabajo de parto. No se posee información respecto al efecto del misoprostol sobre la necesidad del uso de parto forcipal u otras intervenciones.
- Trastornos del aparato reproductor: dilatación cervical rápida.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: hipertermia transitoria, escalofríos.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad.
- Trastornos de la piel: rash.

Efectos sobre el feto:
- Se han descripto: Alteración del ritmo cardiaco fetal, acidosis fetal (pH de la arteria umbilical por debajo de 7,15, sepsis fetal intrauterina, patrón de cardiotocografía fetal que no confirma el bienestar fetal, síndrome de aspiración de meconio, sufrimiento neonatal (valoración de Apgar baja).

SOBREDOSIFICACION
Aún no se ha determinado la dosis tóxica del misoprostol utilizado por vía vaginal, en humanos, pero ha sido considerado que es una droga muy segura. De todos modos, un reciente reporte de caso ha identificado la muerte de una paciente como consecuencia de una falla multiorgánica posterior a una sobredosis de misoprostol (60 tabletas en 2 días).
- La sobredosificación 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 valorará 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVAR PREFERENTEMENTE ENTRE 15 °C Y 30 °C, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE MANEJO DE RIESGOS. ANTE CUALQUIER CONSULTA, RECLAMO O NOTIFICACION DE POSIBLES EFECTOS ADVERSOS COMUNICARSE POR VIA TELEFONICA AL 0-800-112-6476 (MISOP), VIA MAIL A LA DIRECCION misop@labdominguez.com.ar, O AL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA A.N.M.A.T AL TELEFONO 4340-0866.
Pagina Web de ANMAT para la notificación de eventos adversos por parte del profesional de la Salud: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificaciones/FichaFVG.pdf
o por parte del paciente:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificaciones/FichaPACIENTE.pdf.

PRESENTACION:
Envases conteniendo 4, 20, 48 y 100 comprimidos vaginales en blisters de aluminio de 4 comprimidos.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 55117
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Carina Rismondo.
LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.,
Av. La Plata 2552, (1437) C.A.B.A., Argentina.
Fecha de última revisión: Octubre 2010

DOMINGUEZ

MAP 2677