

MIFEP KIT

MIFEPRISTONA 200 mg

MISOPROSTOL 200 µg

Comprimido

Comprimido ranurado vaginal

Mifepristona vía de administración oral

Misoprostol vía de administración vaginal

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

CONTENIDO:

Cada envase de MIFEP KIT contiene:

- 1 blister de MIFEP (mifepristona 200 mg) con 1 comprimido
- 1 blister de MISOP 200 (misoprostol 200 µg) con 4 comprimidos ranurados vaginales

FÓRMULA

Cada comprimido de MIFEP (mifepristona) contiene:

Principio activo: Mifepristona 200,0 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 90,0 mg, Almidón de maíz 40,0 mg, Povidona 12,0 mg, Estearato de magnesio 4,0 mg

Cada comprimido ranurado vaginal de MISOP 200 (misoprostol) contiene:

Principio activo: Misoprostol (como dispersión en HPMC al 1%) 200 µg

Excipientes: Lactosa monohidrato 126,0 mg, Celulosa en polvo 42,0 mg, Almidón glicolato de sodio 10,00 mg, Estearato de magnesio 2,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Mifepristona: Antagonista de la progesterona.

Código ATC G03XB01

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

Código ATC G02AD06

INDICACIONES

Interrupción medicamentosa del desarrollo del embarazo intrauterino de hasta 63 días de amenorrea.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

MECANISMO DE ACCIÓN:

Mifepristona: La actividad antiprogestacional de la mifepristona es el resultado de la interacción competitiva con la progesterona a nivel de los receptores de progesterona. Basándose en estudios con varias dosis en varias especies animales (ratón, rat, conejo y mono), el compuesto inhibe la actividad de la progesterona endógena o exógena, produciendo efectos sobre el útero y el cuello uterino que combinados con el misoprostol produce la interrupción de un embarazo intrauterino. Durante el embarazo, el compuesto sensibiliza el miometrio a la actividad inductora de contracciones de las prostaglandinas.

Misoprostol: 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 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 FARMACODINÁMICAS

Mifepristona: La mifepristona es un esteroide sintético con una acción antiprogestacional como resultado de la competencia con progesterona en los receptores de progesterona.

En dosis que van de 3 a 10 mg/kg por vía oral, inhibe la acción de progesterona endógena o exógena en diferentes especies animales (ratas, ratones, conejos y monos). Esta acción se manifiesta en la forma de interrupción del embarazo en roedores.

En mujeres con dosis mayores o iguales a 1 mg/kg, la mifepristona actúa como antagonista de los efectos endometriales y miometriales de la progesterona.

Durante el embarazo, sensibiliza el miometrio para la contracción induciendo la acción de las prostaglandinas. El efecto máximo se logra cuando la prostaglandina se administra 36 a 48 horas después de la mifepristona.

La mifepristona induce el ablandamiento y dilatación del útero, se ha demostrado que el ablandamiento y dilatación resultan detectables a partir de las 24 horas posteriores a la administración de mifepristona y aumenta a un máximo de aproximadamente 36-48 horas después de la administración.

La mifepristona se fija al receptor glucocorticoido. En animales con dosis de 10 a 25 mg/kg inhibe la acción de dexametasona. En los hombres, la acción antiglucocorticode se manifiesta en una dosis igual o mayor a 4,5 mg/kg por la elevación compensatoria de ACTH y cortisol. La bioactividad del glucocorticoido (GBA) puede disminuir durante varios días después de la administración única de 200 mg de mifepristona para la interrupción del embarazo. Las implicancias clínicas de esto no son claras, sin embargo, los vómitos y las náuseas pueden aumentar en mujeres susceptibles.

La mifepristona tiene una acción anti-androgénica débil que solo aparece en animales durante la administración prolongada de dosis muy altas (de 10 a 100 mg/kg).

Misoprostol:

El misoprostol es un análogo 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. En las dosis recomendadas, el misoprostol induce contracciones del músculo liso en el miometrio y la relajación del cuello uterino. Las propiedades uterótónicas de misoprostol deben facilitar la apertura cervical y la evacuación del producto de la concepción.

Cuando se administre por vía vaginal, el aumento en el tono uterino comienza después de 20 minutos y alcanza su máximo después de 46 minutos. La contractilidad uterina aumenta continuamente durante cuatro horas después de la administración vaginal. La administración vaginal de misoprostol induce contracciones mucho más poderosas y regulares que la administración oral.

En el caso de una interrupción temprano del embarazo, la combinación de un análogo de la prostaglandina utilizado en un régimen secuencial después de mifepristona provoca la expulsión del producto de la concepción. En ensayos clínicos, la tasa de éxito es de alrededor de 95% cuando se combinan 200 mg de mifepristona con 800 µg de misoprostol por vía vaginal, en hasta 63 días de amenorrea.

La tabla muestra el resultado del tratamiento con respecto al aborto completo, el aborto incompleto/retenido y el embarazo que continúa por duración de amenorrea a partir del estudio fundamental realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS):

Días de amenorrea	Aborto completo		Aborto incompleto		Aborto retenido		Continúa el embarazo		Resultado no determinado	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
< 49	214	95,5	5	2,2	0	0	2	0,9	3	1,3
50 - 57	227	93,0	11	4,5	0	0	0	0	6	2,5
>57 - <63	249	92,2	15	5,6	0	0	0	0	6	2,5

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Mifepristona:

Absorción: Después de la administración oral de una dosis única de 600 mg, la mifepristona se absorbe rápidamente. La concentración pico de 1,98 mg/L se alcanza después de 1,30 horas después de la ingestión (media de 10 sujetos).

Distribución: Existe una recovesta de dosis no lineal con dosis de 100 mg y más. Después de la fase de distribución, la eliminación es lenta al principio, la concentración disminuye a la mitad entre las 12 y las 72 horas, y luego se hace más rápida, lo que da lugar a una vida media de eliminación de 18 horas. Con las técnicas radioreceptoras, la vida media terminal es de hasta 90 horas, lo que incluye todos los metabolitos de mifepristona capaces de fijarse a los receptores de progesterona.

Biotransformación: Después de la administración de dosis bajas de mifepristona (20 mg por vía oral o intravenosa) en mujeres en edad fértil, la biodisponibilidad absoluta es del 69%.

En el plasma, la mifepristona se fija 98% a las proteínas plasmáticas: albúmina y principalmente alfa-1-glicoproteína ácida (AAG), a la cual la fijación es saturable.

Debido a esa fijación específica, el volumen de distribución y la depuración plasmática de mifepristona son inversamente proporcionales a la concentración plasmática de AAG.

La N-Demetilación y la hidroxilación terminal de la cadena 17-propinil son vías metabólicas primarias de metabolismo oxidativo hepático.

Eliminación: La mifepristona se excreta principalmente en las heces. Después de la administración de una dosis rotulada de 600 mg, el 10% de la radioactividad se elimina en la orina y el 90% en las heces.

Misoprostol:

Absorción: En la administración vaginal, las concentraciones plasmáticas del ácido de misoprostol (es decir, su metabolito farmacológicamente activo) alcanzan el pico en 1-2 horas y luego disminuyen lentamente, lo que resulta en niveles de plasma sostenidos durante hasta 4 horas.

El hígado es el sitio primario de metabolismo y menos de 1% de ácido de misoprostol se excreta en la orina.

Eliminación: Los metabolitos del ácido de misoprostol están inactivos y la mayor parte de la dosis se excreta como metabolitos para misoprostol y ácido de misoprostol en la orina.

La fijación de la proteína sérica del ácido de misoprostol es aproximadamente 90% y su concentración es independiente de las dosis terapéuticas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Mifepristona: La mifepristona ha demostrado no tener potencial mutagénico ni efectos tóxicos en hasta 1000 mg/kg en la administración aguda realizada en ratones y ratas.

En estudios toxicológicos realizados en ratas y monos de hasta 6 meses de duración, la mifepristona produjo efectos relacionados con su actividad antihormonal (antiprogesterona, antiglucocorticoido e antiandrogénica). En estudios de toxicología en reproducción, la mifepristona actúa como un potente abortivo. No se observó ningún efecto teratogénico de mifepristona en ratas ni ratones que sobrevivieron a la exposición fetal. En conejos que sobrevivieron a la exposición fetal, sin embargo, se produjeron casos aislados de anomalías graves (bóveda craneal, cerebro y médula espinal). La cantidad de anomalías fatales no resultó estadísticamente significativa y no se observó ningún efecto relacionado con la dosis. En monos, la cantidad de fetos que sobrevivieron la acción abortiva de mifepristona resultó suficiente para una evaluación concluyente.

Misoprostol: Estudios de toxicidad de dosis única realizados en roedores y no roedores indican un margen de seguridad de al menos 500 a 1000 veces entre las dosis letales en animales y las dosis terapéuticas

en humanos. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en animales han demostrado embriotoci-dad con dosis elevadas.

POSOLOGÍA

Régimen de dosificación y administración

A los fines de este tratamiento, el tiempo de embarazo se determina a partir del primer día del último período menstrual y la duración del mismo puede determinarse a partir de la historia menstrual y el examen clínico. Si la duración del embarazo es incierta o si se sospecha embarazo ectópico, hacer una ecografía.

Se debe retirar cualquier dispositivo intrauterino (DIU) antes comenzar con el tratamiento (ver Contraindicaciones).

- Día 1: Administración de MIFEP

1 comprimido de MIFEP 200 mg, administrado en una sola dosis por vía oral.

Si vomita dentro de los 45 minutos posteriores a la toma del comprimido de MIFEP, informe a su médico inmediatamente, que le indicará cuando tomar otro comprimido.

- Día 2 o 3: Administración de MISOP 200 (el intervalo mínimo entre la administración de MIFEP y MISOP 200 es de 24 horas)

4 comprimidos de 200 µg (dosis total 800 µg) de misoprostol administrados por vía vaginal.

Forma de administración:

Se debe indicar a la paciente las siguientes recomendaciones de uso para la administración de MISOP 200:

- Lávese cuidadosamente las manos.

- Extraiga el comprimido vaginal del blister.

- Recuéstese sobre la espalda con las rodillas tocando el pecho.

- Con la punta del dedo corazón (medio), inserte el comprimido vaginal de a uno en la vagina lo más profundamente posible.

- Se recomienda mantener la posición recostada entre 30 minutos y una hora para facilitar la retención vaginal de los comprimidos.

Debido a que la mayoría de las mujeres expulsará el feto dentro de las 2 a 24 horas después de la administración vaginal de MISOP 200, acuerde con la paciente un lugar apropiado para ella cuando se coloque MISOP 200, teniendo en cuenta que la expulsión podría comenzar a las 2 horas después de su administración.

La expulsión del producto de la concepción puede tener lugar antes de la administración de misoprostol (en 1 a 2% de los casos). Esto no descarta la visita de seguimiento a fin de verificar que el aborto sea completo.

Población pediátrica: mifepristona y misoprostol sólo han sido estudiados en mujeres mayores de 18 años. El producto no está evaluado para su uso en niños y adolescentes.

MANEJO DE LA PACIENTE LUEGO DE LA ADMINISTRACIÓN DE MISOP 200

Durante el periodo inmediatamente posterior a la administración vaginal de MISOP 200, la paciente puede necesitar medicación para los calambres o síntomas gastrointestinales.

Se debe dar a la paciente:

- Instrucciones sobre qué hacer si experimenta un malestar importante, una hemorragia vaginal excesiva u otras reacciones adversas.

- Un número de telefono donde llamar si tiene preguntas luego de la administración de MISOP 200.

- El número de teléfono del médico y/o establecimiento de atención médica que pueda manejar situaciones de emergencias.

EVALUACION POST-TRATAMIENTO: Día 7 a 14.

El médico debe realizar el seguimiento de las pacientes durante aproximadamente 7 a 14 días después de la administración de MIFEP. Es muy importante realizar esta evaluación para confirmar la interrupción completa del embarazo y evaluar el grado de hemorragia. La interrupción del embarazo puede ser confirmada por la historia médica, el examen clínico, la determinación de Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG) o la ecografía. Por lo general, la falta de sangrado luego del tratamiento indica fracaso del mismo pero el sangrado abundante y prolongado no es prueba de un aborto completo. La existencia de restos en el útero (por ejemplo, si se observan en la ecografía) después del procedimiento de tratamiento, no necesariamente requerirá cirugía para su extracción. Lo esperable es que se produzca sangrado vaginal o manchado , durante un promedio de 9 a 16 días. Habitualmente se produce un sangrado abundante durante 2 días promedio. Hasta el 8 % de las mujeres puede experimentar algún tipo de sangrado durante más de 30 días. Sin embargo, la persistencia de sangrado vaginal abundante o moderado en el momento del seguimiento post-tratamiento podría indicar un aborto incompleto. Si no se produjo la expulsión completa pero el embarazo no progresa, las mujeres pueden ser tratadas con otra dosis de 800 µg de MISOP 200, por vía vaginal. Se han reportado eventos poco frecuentes de ruptura uterina en mujeres a las que se les administró mifepristona y misoprostol, incluyendo mujeres con ruptura uterina previa o cicatrices uterinas y mujeres que habían recibido dosis múltiples de misoprostol en el término de 24 horas. Las mujeres que reciben una dosis repetida de MISOP 200 deben realizar una visita de seguimiento a su médico en aproximadamente 7 días, para evaluar la interrupción completa del embarazo. En ciertas pacientes, se recomienda la evacuación quirúrgica para tratar los embarazos en curso después del fallo del aborto medicamentoso. El médico debe informar a la paciente si le proporcionará dicha atención o la derivará a otro profesional como parte del asesoramiento antes de recetarle MIFEP

CONTRAINDICACIONES

La administración MIFEP KIT para la interrupción del embarazo está contraindicado en pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Embarazo no confirmado mediante examen ginecológico, ecografía, o pruebas biológicas.

- Embarazo ectópico confirmado o sospechado o masa anéxial no diagnosticada porque el procedimiento no resultará efectivo para interrumpir un embarazo ectópico.

- Personas embarazadas que desean continuar con la gestación.

- Antecedentes de alergia a mifepristona, misoprostol u otras prostaglandinas o a cualquiera de los excipientes; se han descrito casos de anafilaxia, angioedema, erupciones, urticaria y picazón.

- Pacientes en las que los fármacos oxicitosos están generalmente contraindicados o en las que las contracciones prolongadas del útero se consideren inapropiadas.

- Asma severa no controlada por terapia

- Porfirias hereditarias

- Alteraciones hemorrágicas o tratamiento anticoagulante concurrente (riesgo de hemorragias abundantes).

- Pacientes con coagulopatías o en tratamiento con fármacos anticoagulantes.

- Insuficiencia suprarrenal crónica (riesgo de insuficiencia renal aguda).

- Tratamiento prolongado concurrente con corticosteroides (riesgo de insuficiencia renal aguda).

- Disfunciones hepáticas severas, el misoprostol se metaboliza principalmente en el hígado.

El uso de MIFEP KIT está contraindicado para la interrupción de un embarazo intrauterino en pacientes que tienen colocado un dispositivo intrauterino (DIU), porque el DIU puede interferir con la interrupción del embarazo. Si se retira el DIU, se puede usar MIFEP KIT.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

En ausencia de estudios específicos, no se recomienda el uso de MIFEP KIT en pacientes con:

- Insuficiencia renal

- Insuficiencia hepática

- Desnutrición y anemia

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.

- Trastornos hemorrágicos.

- Anemia grave.

- 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, por lo que en caso de ser utilizado en estos pacientes será necesario un reajuste posológico, aunque inicialmente no se recomienda su uso en estos casos.

- Enfermedad cardiovascular.

- Hipotensión: El misoprostol podría inducir la aparición de hipotensión arterial por el efecto vasodilatador periférico de las prostaglandinas.

- Historial de cesárea o cirugía mayor uterina.

Ante la eventualidad de una hemorragia, debe prestarse especial atención a las pacientes con trastornos hemostáticos acompañados de hipocoagulabilidad o con anemia.

Se ha descrito un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada posparto en las pacientes en las que se les ha inducido el parto mediante un método fisiológico o farmacológico.

Debe tenerse precaución al administrar comprimidos vaginales a pacientes con ruptura de membranas coriónicas.

Sensibilidad cruzada: Los pacientes sensibles a otras prostaglandinas o a sus análogos pueden ser sensibles al misoprostol.

Las pacientes con válvulas cardíacas protésicas o que han tenido un episodio previo de endocarditis infecciosa deben recibir el tratamiento antibiótico profiláctico adecuado.

Antes de que se le administre MIFEP KIT a una paciente que ha sido sometida a mutilación genital (FGM), un profesional médico capacitado calificado debe realizar un examen físico para excluir cualquier obstáculo anatómico para el aborto medicamentoso.

Se han informado reacciones cutáneas adversas, que incluyen necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda en asociación con mifepristona (ver sección "Efectos adversos"). En pacientes que experimentan reacciones adversas cutáneas severas, no se recomienda el retratamiento con mifepristona.

Infección y sepsis: Como con otros tipos de abortos, se han informado casos de infección bacteriana sería, incluyendo algunos casos raros de shock séptico fatal, después de la administración de misoprostol. Los profesionales de la salud que están evaluando a un paciente que realiza un aborto medicamentoso, deberán estar alertas a la posibilidad de que ocurran estos eventos raros.

Una fiebre sostenida durante más de 4 horas de 38 °C más, dolor abdominal severo o sensibilidad pélvica en los días posteriores a un aborto medicamentoso, pueden indicar la presencia de una infección. Si un paciente informa dolor o malestar abdominal o malestar general (incluyendo debilidad, náuseas, vómitos o diarrea) después de más de 24 hs de la administración de misoprostol, nunca se debe descartar una sepsis por una infección por patógenos atípicos (por ejemplo Clostridium sordellii).

Muy raramente se han informado muertes en pacientes que se presentaron sin fiebre, con o sin dolor abdominal, pero con leucocitosis con un marcado desplazamiento a la izquierda, taquicardia, hemoconcentración y malestar general.

No se ha establecido ninguna relación causal entre el uso de mifepristona y misoprostol y un aumento en el riesgo de infección o muerte.

También se han informado muy raramente infecciones por Clostridium sordellii después del parto (vaginal o por cesárea) y en otras condiciones ginecológicas y no-ginecológicas.

Cualquier infección del tracto reproductor debe tratarse antes de que se administre el régimen de aborto medicamentoso.

Hemorragia uterina: Durante un aborto medicamentoso, se producen hemorragias uterinas en casi todas las pacientes. El sangrado abundante prolongado (empapar dos toallas femeninas gruesas de tamaño completo por hora durante dos horas consecutivas), puede ser un signo de aborto incompleto u otras complicaciones y puede ser necesaria una rápida intervención médica o quirúrgica para prevenir el desarrollo de un shock hipovolémico.

Se debe aconsejar a las pacientes que soliciten inmediata atención médica si presentan hemorragia

vaginal abundante y prolongada luego de un aborto medicamentoso.

Es habitual que la paciente presente sangrado vaginal o manchado durante un promedio de 9 a 16 días. Los informes indican que se produce una hemorragia densa durante un tiempo medio de 2 días. Hasta un 8% de las pacientes pueden presentar algún tipo de hemorragia durante 30 días o más. En general, la duración de la hemorragia y el manchado aumentan en relación con el tiempo del embarazo.

En las mujeres que tienen hemorragias densas, puede producirse disminución en la concentración de hemoglobina, el hematocrito y el recuento de glóbulos rojos.

Un excesivo sangrado uterino normalmente requiere tratamiento con uterotónicos, vasoconstrictores, evacuación uterina quirúrgica, administración de infusiones salinas y/o transfusiones de sangre. En base a los datos de varios estudios clínicos con un número importante de pacientes, se usaron fármacos vasoconstrictores en el 4,3% de los casos, hay una disminución de más de 2 g/dl en la hemoglobina del 5,5% de las pacientes y se administraron transfusiones de sangre a $\leq 0,1\%$ de las mujeres. Como aproximadamente el 1% de las pacientes requiere evacuación uterina quirúrgica por hemorragia abundante, se debe tener especial cuidado en el caso de pacientes con alteraciones hemostáticas, hipocoagulabilidad o anemia severa.

Embarazo ectópico: MIFEP KIT está contraindicado en pacientes con un embarazo ectópico sospechado o confirmado porque no es efectivo para interrumpir los embarazos ectópicos. Los profesionales de la salud deben mantenerse alerta a la posibilidad de que una paciente sometida a un aborto medicamentoso pueda tener un embarazo ectópico no diagnosticado porque algunos de los síntomas esperados en estos casos (dolor abdominal, hemorragia uterina) pueden ser similares a los de la interrupción de un embarazo. La presencia de un embarazo ectópico puede haberse pasado por alto, incluso en pacientes sometidas a una ecografía antes de que se le recete MIFEP. Las mujeres que quedaron embarazadas con un DIU colocado, siempre deben ser evaluadas para descartar un embarazo ectópico.

isoimmunización Rhesus (también conocida como Enfermedad Rh o enfermedad Rh (D)): Se asume que el uso de MIFEP KIT requiere las mismas medidas preventivas tomadas antes y durante el aborto quirúrgico, para prevenir la inmunización Rhesus.

Antes de prescribir MIFEP KIT, se debe informar a la paciente sobre el riesgo de estos eventos serios. Asegúrese de que la paciente sepa a quién llamar y qué hacer, incluyendo la necesidad de concurrir inmediatamente a una Sala de Emergencias si ninguno de los contactos está disponible, si experimenta fiebre sostenida, dolor abdominal severo, sangrado abundante prolongado o síncope, o si experimenta dolor o malestar abdominal o malestar general (incluyendo debilidad, náuseas, vómitos o diarrea) después de más de 24 horas posteriores a la administración de misoprostol.

Aconseje a la paciente que lleve consigo el prospecto si visita una sala de emergencias o a otro médico que no es el que le prescribió MIFEP KIT para que el profesional sepa que se está sometiendo a un aborto medicamentoso.

En caso de una insuficiencia suprarrenal aguda, se recomienda la administración de dexametasona. 1 mg de dexametasona funciona como antagonista de una dosis de 400 mg de mifepristona.

Debido a la actividad antigluco corticoide de mifepristona, la eficacia de la terapia con corticosteroides a largo plazo, que incluye corticosteroides inhalados en pacientes asmáticos, puede disminuir durante los 3 a 4 días posteriores a la ingesta de mifepristona. Se debe ajustar la terapia.

Teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia del método debido a las propiedades antiprostaglandina de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que incluyen aspirina (ácido acetilsalicílico). La evidencia limitada sugiere que la coadministración de AINES el día de la administración de misoprostol no influye negativamente en los efectos de mifepristona o misoprostol y no reduce la eficacia clínica de la interrupción medicamentosa del embarazo.

Se han informado accidentes cardiovasculares poco frecuentes pero graves después de la administración intramuscular de un análogo de la prostaglandina. Por este motivo, se debe tratar con precaución a las mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida.

Interacciones medicamentosas:

Drogas que pueden reducir la exposición a mifepristona (Efecto de los inductores de CYP 3A4 sobre mifepristona): El CYP450 3A4 es primariamente responsable del metabolismo de la mifepristona. Los inductores de CYP3A4 como la rifampicina, dexametasona, St. John's Wort (Hipérico o Hierba de San Juan) y ciertos anticonvulsivos (como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de la mifepristona (disminuyendo sus concentraciones séricas). Se desconoce si esta acción tiene impacto sobre la eficacia del régimen de dosificación. Se deberá tener en cuenta la evaluación de seguimiento para verificar que el tratamiento ha sido exitoso.

Drogas que pueden aumentar la exposición a mifepristona (Efecto de los inhibidores de CYP 3A4 sobre mifepristona): Aunque no se han estudiado las interacciones farmacológicas o alimentarias específicas con la mifepristona, basándose en el metabolismo de esta droga por el CYP 3A4, es posible que el ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el jugo de pomelo, puedan inhibir su metabolismo (aumentando las concentraciones séricas de mifepristona).

La mifepristona debería ser usado con precaución en pacientes que concurrentemente o recientemente, han sido tratados con inhibidores de CYP 3A4.

Efectos de mifepristona sobre otras drogas (Efecto de mifepristona sobre los sustratos de CYP 3A4):

Basado sobre la información de inhibición in vitro, la coadministración de mifepristona puede aumentar las concentraciones séricas de drogas que son sustratos del CYP 3A4. Debido a la lenta eliminación de la mifepristona del organismo, esta interacción se puede observar durante un período de tiempo prolongado posterior a su administración. Por lo tanto debe tenerse precaución cuando se administra mifepristona con drogas que son sustratos del CYP 3A4 y que tienen un rango terapéutico estrecho como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotaamina, ergotamina, fentanilo y quinidina, y algunos agentes utilizados durante la anestesia general.

Laxantes: La administración de laxantes junto con misoprostol podría dar lugar a una intensa diarrea. 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.

AINES: En varios estudios se ha registrado una posible potenciación de la toxicidad a nivel neurológico (fenibutazona, naproxeno) y dolor abdominal o diarrea (diclofenac, indometacina).

Anticídios: los anticídios con magnesio pueden empeorar la diarrea inducida por misoprostol.

Teratogenicidad, Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Teratogénesis y Embarazo:

En animales (*ver Datos preclínicos sobre seguridad*), el efecto abortivo de la mifepristona imposibilita la evaluación adecuada de cualquier efecto teratogénico de la molécula.

Con dosis sub-abortivas, se han observado casos aislados en conejos, pero no en ratas o ratones, y son demasiado pocos para que se los considere significativos, o atribuibles a la mifepristona.

En seres humanos, los casos informados de malformaciones no permiten la evaluación de causalidad para la mifepristona únicamente o asociada con la prostaglandina. Por lo tanto, los datos son demasiado limitados para determinar si la molécula es un teratógeno humano.

Estudios en animales no evidenciaron la teratogenicidad de misoprostol pero han demostrado su fetotoxicidad en dosis elevadas.

Se ha asociado la falla en la interrupción del embarazo (embarazo que continúa) con un aumento del triple en el riesgo de defectos de nacimiento/malformaciones para embarazos que continúan expuestos a mifepristona misoprostol o misoprostol únicamente, comparado con el grupo de control (aproximadamente el 2%). En especial, se ha asociado la exposición prenatal a misoprostol con el síndrome de Moebius (parálisis facial congénita que provoca hipomimia, dificultades de succión y deglución, y movimientos oculares, con o sin defectos en las extremidades) y con síndrome de banda amniótica (deformidades de las extremidades/amputaciones, en especial, pli deforme, aquiria, oligodactilia, paladar hendido, entre otros) y anomalías del sistema nervioso central (anomalías cerebrales y craneales como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, defecto del tubo neural).

En consecuencia:

- Las mujeres que consideran la interrupción medicamentosa del embarazo deben recibir asesoramiento preciso acerca de los riesgos para el feto si se produce una falla en el aborto y si un segundo procedimiento de interrupción del embarazo no resulta deseable.

- Se debe informar a las mujeres, que debido al riesgo de falla del método de interrupción medicamentosa del embarazo y debido al riesgo desconocido para el feto la **visita de seguimiento es obligatoria** (*ver sección Evaluación post-tratamiento*).

- En caso de que se diagnostique una falla del método en la visita de control (embarazo que continúa viable) y si la paciente aún está de acuerdo, se debe completar la interrupción del embarazo mediante otro método.

- Si la paciente desea continuar con su embarazo, se debe establecer en un centro especializado una ecografía que monitoree cuidadosamente el embarazo con especial atención a las extremidades y la cabeza.

Fertilidad:

Mifepristona: En ratas, la administración de 0,3 mg / kg de mifepristona por día produjo una interrupción severa de los ciclos de celo durante las tres semanas del período de tratamiento. Tras la reanudación del ciclo de celo, los animales se aparearon y no se observaron efectos sobre el rendimiento reproductivo.

Misoprostol: El empleo de misoprostol no afecta la fertilidad.

Lactancia:

La mifepristona se excreta en la leche materna humana. Datos limitados demuestran niveles indetectables a bajos de la droga en la leche humana, con una dosis relativa de 0,5% o menos (ajustada al peso del lactante), en comparación con la dosis materna. El misoprostol se excreta en la leche materna.

No hay información sobre los efectos de mifepristona en un régimen con misoprostol en un lactante amamantado ni sobre la producción de la leche. Se deberán considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño, en relación a los efectos adversos potenciales de un régimen de mifepristona con misoprostol.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Mifepristona y misoprostol pueden provocar mareos, que podrían tener un efecto sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

El tratamiento con mifepristona y misoprostol está diseñado para inducir la hemorragia uterina y los calambres y así provocar la interrupción de un embarazo intrauterino. La hemorragia uterina y los calambres son consecuencias esperadas de la acción de MIFEP y misoprostol cuando se utilizan en el procedimiento de tratamiento. La mayoría de las mujeres pueden esperar un sangrado más intenso del que tienen durante un período abundante.

Los efectos adversos se clasifican bajo encabezados de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$), Poco frecuente ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), Muy poco frecuente ($< 1/10.000$), No conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos vasculares	
Poco frecuente:	Hipotensión
No conocida	Hipertensión, flebitis, edema, tromboembolismo
Sistema gastrointestinal	
Común:	Calambres, leves o moderados. Náuseas, vómitos, diarrea (estos efectos gastrointestinales están relacionados con el uso de misoprostol).
No conocida	Dispepsia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Poco común:	Hipersensibilidad: erupciones cutáneas
Poco frecuente:	Urticaria, eritema, eritema nodoso, necrólisis epidérmica.
No conocida:	Pustulosis exantemática generalizada aguda Dermatitis, alopecia
Trastornos del sistema reproductor y mamaros	
Muy común:	Contracciones uterinas o calambres (hasta 70 a 80%) en las horas posteriores a la ingesta de misoprostol.
No conocida	Interrupción del embarazo ectópico, hematómetra, leucorrea. Dismenorrea, hemorragia vaginal
Común:	Malformaciones fetales (si se continúa con el embarazo. Ver sección Teratogénesis y Embarazo). Sangrado abundante que se produce en hasta 5% de los casos y puede requerir legrado hemostático y transfusión sanguínea en hasta 1,8% de los casos.
Poco común	Infección posterior al aborto: se han informado infecciones sospechosas o confirmadas (endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica) en menos del 1% de las mujeres.
No conocida	Endomiometritis, parametritis, salpingitis
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Poco frecuente:	Dolor de cabeza, malestar, síntomas vagales (se han informado sofocos, mareos, escalofríos) y fiebre.
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	
Poco frecuentes:	Ruptura uterina*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
No conocida	Anemia
Trastornos del sistema inmune	
No conocida	Reacción alérgica (que incluye anafilaxia, angioedema, urticaria, erupción cutánea, picazón) Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso/psiquiátricos	
No conocida	Ansiedad Confusión, somnolencia, síncope, temblores, neurosis
Trastornos cardíacos	
No conocida	Taquicardia (incluyendo aceleración del pulso, palpitaciones cardíacas y latidos cardíacos) Aritmia cardíaca, dolor pectoral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
No conocida	Falta de aliento Tos, disnea, bronquitis, neumonía, epistaxis
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:	
No conocida	Dolor de espalda, dolor de piernas. Artralgia, mialgia, agarrotamientos musculares
Trastornos oculares	
No conocida	Trastornos de la visión y conjuntivitis
Trastornos renales y urinarios	
No conocida	Se han descrito casos de poliuria y hematuria

* *Se ha informado con muy poca frecuencia la ruptura del útero después de la ingesta de prostaglandina para la inducción de la interrupción del embarazo en el segundo trimestre o la inducción del parto debido a la muerte del feto en el útero durante el tercer trimestre. Las rupturas uterinas se produjeron en especial en mujeres multiparas o en mujeres con una cicatriz por cesárea.*

Se han informado casos muy poco frecuentes de shock tóxico fatal causado por endometritis Clostridium sorelli, que se presenta sin fiebre u otros síntomas obvios de infección. Los médicos clínicos deben estar alerta a esta complicación potencialmente fatal (*ver sección Precauciones y Advertencias*)

Los síntomas relacionados con el embarazo como náuseas y vómitos pueden aumentar después de tomar mifepristona y aumentar incluso más después de la administración de misoprostol, y se atenuarán o desaparecerán durante el proceso de aborto. El dolor abdominal en la parte baja y los calambres son los síntomas más comunes y están relacionados con la administración de misoprostol y el proceso de aborto. Si el dolor persiste después de la expulsión de los productos de la concepción, se debe investigar su origen. La diarrea es el efecto secundario relacionado con la dosis más común asociado con el uso de misoprostol que, por lo general, no requiere tratamiento. Algunas mujeres también informan escalofríos, temblores y/o aumento de temperatura después de la administración de misoprostol.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han informado casos de sobredosis.

En caso de ingestión masiva accidental, podrían ocurrir signos de insuficiencia suprarrenal. Los signos de intoxicación aguda pueden requerir tratamiento especializado que incluyen la administración de dexametasona.

Mifepristona: No se han informado reacciones adversas serias en estudios de tolerancia en mujeres sanas no embarazadas y en hombres sanos cuando se administró mifepristona en una dosis única de más de 1800 mg (nueve veces la dosis recomendada para aborto medicamentoso). Si una paciente ingiere una sobredosis masiva se la deberá observar cuidadosamente para detectar signos de insuficiencia suprarrenal.

Misoprostol: 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. Dosis de hasta 1600 µg han sido bien toleradas. La sobredosificación puede manifestarse con contracciones uterinas hipertónicas hipertrémicas, taquipnea, hipotensión, bradicardia, palpitaciones, convulsiones con escalofríos, agitación, dolor abdominal y emesis.

En el caso de sobredosificación masiva, el tratamiento de apoyo será sintomático. No existe antídoto específico. Se procederá a las medidas habituales de eliminación y se instaurará un tratamiento sintomático. Se desconoce si el misoprostol puede ser eliminado por hemodialisis, pero teniendo en cuenta que su metabolismo genera un compuesto similar a los ácidos grasos, esto no parece muy probable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Opcionalmente, otros centros de intoxicaciones.

CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30 °C , EN SU ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ Y DE 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 NOTIFICACIÓN DE POSIBLES EFECTOS ADVERSOS COMUNICARSE POR VÍA TELEFÓNICA AL 0600-112-6476 O AL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA ANMAT AL TELEFONO 4340-0866.

PRESENTACION:

Cada envase de MIFEP KIT contiene 1 blister de MIFEP con 1 comprimido, y 1 blister de MISOP 200 con 4 comprimidos ranurados vaginales.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

MIFEP: Certificado N° 59.567

MISOP 200: Certificado N° 55.117.

Directora Técnica: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Fecha de última revisión: Noviembre 2023