

MISOPROST® 200 BETA MISOPROSTOL

COMPRIMIDOS VAGINALES

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula:

Cada comprimido vaginal contiene:
Misoprostol..... 200 µg
(como dispersión en HPMC al 1 %)
Celulosa microcristalina, crospovidona,
sílice coloidal y estearato de magnesio..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Agente uterotónico y de maduración cervical, análogo sintético de la prostaglandina E1 (PGE1). Código ATC: G02AD06.

INDICACIONES

- Dilatación y preparación del cérvix del útero no grávido previo a una histeroscopia
- Otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina

ACCION FARMACOLOGICA

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 más relevantes en ginecología y obstetricia 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.

Estas propiedades del misoprostol permiten su utilización en la maduración cervical previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina en la inducción del parto, en la prevención o tratamiento de la hemorragia postparto o en la interrupción del embarazo, ya sea solo o en combinación con otros fármacos abortivos.

Por otro lado, al aumentar el flujo renal, el misoprostol mejora la función renal en pacientes con trasplantes renales, compensando la vasoconstricción renal producida por la ciclosporina u otros inmunosupresores.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: 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)
C _{max} (pg/ml)	165 ± 86
T _{max} (min)	80 ± 27
AUC _{0-240 min}	503,3 ± 296,7
AUC _{0-360 min}	956,7 ± 541,7

Pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal de moderada a grave deben ajustar las dosis de misoprostol, ya que los valores de C_{max} 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.

Distribución: el ácido de misoprostol, principal metabolito activo del 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 del 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.

Biotransformación: 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.

Eliminación: el misoprostol se elimina fundamentalmente por metabolismo y posterior excreción en orina (73 %), apareciendo en ésta fundamentalmente en forma de metabolitos y menos del 1 % en forma inalterada. Se han

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

POSOLOGIA

Este medicamento debe ser utilizado por médicos, y administrado por vía vaginal.

La dosis debe ser adaptada a la respuesta de la paciente y deberá mantenerse siempre a la dosis más baja que produzca una repuesta uterina satisfactoria.

La posología recomendada es de 2 comprimidos vaginales de 200 microgramos (400 microgramos) insertados en el fondo de saco vaginal, 2 a 8 horas antes del procedimiento, en úteros sin historial de cesárea previa o cicatrices uterinas y de 2 a 4 horas antes en úteros con historial de cesárea previa o cicatrices uterinas.

Forma de administración

La vía de administración es la vaginal. Se deben seguir las siguientes recomendaciones de uso:

- Lavar cuidadosamente las manos
- Extraer el comprimido vaginal del blister
- La paciente debe recostarse sobre la espalda con las rodillas tocando el pecho
- Con la punta del dedo medio, se debe insertar el comprimido en la vagina lo más profundamente posible sin que cause malestar

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en mujeres menores de 18 años. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes en las que los fármacos oxióticos están generalmente contraindicados o en las que las contracciones prolongadas del útero se consideren inapropiadas. Antecedentes de hipersensibilidad al misoprostol, a las prostaglandinas o a alguno de los excipientes de los comprimidos. Embarazo o sospecha de embarazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El misoprostol, 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 del misoprostol 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 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, C_{max} y t_{1/2}, 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. Debe tenerse precaución al administrar comprimidos vaginales a pacientes con ruptura de membranas corioamnióticas. El uso del misoprostol de modo indebido, tanto en las dosis como en las indicaciones recomendadas puede ser nocivo para la salud fetal y materna.

Riesgos identificados importantes:

Fiebre y eventos relacionados (temblor, escalofríos): El desarrollo de fiebre es un evento poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100) con la administración del misoprostol. En general no se trata de eventos serios. Puede favorecer el desarrollo de convulsiones en pacientes con epilepsia o descompensar a pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

Contracciones uterinas anormales: las contracciones uterinas anormales (aumento de la frecuencia, tono o duración) pueden provocar rotura uterina y perjudicar al feto en mujeres gestantes.

Embarazo: 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 (ver **Embarazo y lactancia**).

Riesgos potenciales importantes:

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

Uso fuera de prospecto: el misoprostol se usa en obstetricia para la maduración cervical y la inducción del parto a término, el manejo médico del saco gestacional vacío/feto muerto y retenido, y para la prevención y tratamiento de la hemorragia postparto.

Anomalías congénitas en el contexto del uso fuera del prospecto en embarazos tempranos: 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 y genitales, siendo el período de mayor sensibilidad entre el primer y segundo mes del 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 (ver **Embarazo y lactancia**).

Mal uso con propósitos ilegales en casos de sujetos que no deben recibirlo: el misoprostol puede ser usado para inducir aborto médico.

Eventos cardiovasculares (sobre corazón y circulación): ocasionalmente se han reportado hipotensión, hipertensión y arritmia cardíaca. También se ha reportado paro cardíaco (frecuencia desconocida).

Lactancia: ver **Embarazo y lactancia**.

Efecto de clase de prostaglandinas: los pacientes hipersensibles a las prostaglandinas pueden exhibir hipersensibilidad a los efectos del misoprostol.

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

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

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 y genitales, siendo el período de mayor sensibilidad entre el primer y segundo mes del 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) del 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 Moebius (parálisis facial congénita) y defectos en las extremidades. Aun así, el riesgo absoluto de sufrir este síndrome es relativamente bajo entre las mujeres expuestas a misoprostol durante el primer trimestre del embarazo. El misoprostol se excreta en la leche materna, pero su concentración es insignificante a las 5 horas de su administración.

Uso en adolescentes y población menor de 18 años: el misoprostol por vía vaginal es de uso exclusivo en adultos. **No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en mujeres menores de 18 años. No se dispone de datos.**

Uso en pacientes con enfermedades renales y/o hepáticas: en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática moderada o grave, se ha observado un aumento del AUC, C_{max} y $t_{1/2}$, 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.

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 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.

- AINEs: 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del misoprostol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Datos preclínicos sobre seguridad

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 período de mayor sensibilidad entre el primer y el segundo mes del 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.

En animales, los efectos tóxicos agudos del misoprostol son similares a los descriptos 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.

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 1.000 veces la dosis eficaz humana, sufriendo hiperostosis (hipertrofia de huesos), principalmente en 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 2.400 microgramos/kg/día durante 104 - 106 semanas en ratas, y dosis de 160, 1.600 y 16.000 microgramos/kg/día durante 91 - 94 semanas en ratones. Tras observar los resultados, se puede decir que el misoprostol no aumenta la frecuencia de 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 cesa la administración del mismo. Estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados en ratones administrándoles dosis de hasta 2.400 microgramos/kg/día durante dos años, demuestran que el misoprostol no es carcinogénico.

REACCIONES ADVERSAS

Varios de los efectos adversos de MISOPROST® 200 BETA son, en general, una prolongación de la acción farmacológica. Las reacciones adversas más graves que pueden presentarse son las siguientes: hipersensibilidad al fármaco, rotura uterina y paro cardíaco. Las reacciones adversas más frecuentes son: náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, fiebre y eventos relacionados (temblor, escalofríos), diarrea y dolor abdominal. Los siguientes efectos adversos han sido descritos de forma ocasional:

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos: neurosis.

Trastornos del sistema nervioso: mareo, confusión, somnolencia, cefalea, temblores, ansiedad.

Trastornos oculares: trastornos de la visión y conjuntivitis.

Trastornos cardiovasculares: hipertensión, hipotensión, síncope, arritmia cardíaca, dolor precordial.

Trastornos vasculares: flebitis, edema, tromboembolismo.

Trastornos respiratorios: tos, disnea, bronquitis, neumonía, epistaxis.

Trastornos dermatológicos/alérgicos: rash, erupciones exantémicas cutáneas, dermatitis, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, mialgia, calambres y contracturas musculares, dolor de espalda.

Trastornos renales y urinarios: se han descrito casos de poliuria y hematuria.

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 postparto. 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.

No se ha establecido el efecto del 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 forzoso u otras intervenciones.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: en raras ocasiones aparece dismenorrea y hemorragia vaginal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: hipertermia transitoria, escalofríos.

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. Dosis de hasta 1.600 microgramos han sido bien toleradas. La sobredosificación puede manifestarse con contracciones uterinas hipertónicas, hipertermia, 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 hemodiálisis, 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, 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.

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 0800-444-2382 (BETA), VÍA MAIL A LA DIRECCIÓN farmacovigilancia@betalab.com.ar O AL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA ANMAT AL TELÉFONO 4340-0866.

PRESENTACION

Envases conteniendo 12 comprimidos vaginales.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, preferentemente entre 15 y 30 °C. Proteger de la humedad.

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.

Fecha de la última revisión: 05.21.