



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 6291

BUENOS AIRES,
15 OCT 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012069-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOMÍNGUEZ S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MISOP 25 µg / MISOPROSTOL 25 µg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS VAGINALES 25 µg; aprobada por Certificado N° 55.117.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 86 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 6291

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MISOP 25 µg / MISOPROSTOL 25 µg, aprobada por Certificado N° 55.117 y Disposición N° 3779/09, propiedad de la firma LABORATORIO DOMÍNGUEZ S.A., cuyos textos constan de fojas 2, 3, 4 y 5 para los rótulos y de fojas 59 a 67, 68 a 76 y 77 a 85, para los prospectos.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3779/09 los rótulos autorizados por las fojas 2 y los prospectos autorizados por las fojas 59 a 67, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.117 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012069-10-7

DISPOSICION N°

6291


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.117 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO DOMÍNGUEZ S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

6291

Nombre comercial / Genérico/s: MISOP 25 µg / MISOPROSTOL 25 µg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS VAGINALES 25 µg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3779/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-027127-07-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 3779/09.-	Rótulos de fs. 2, 3, 4 y 5, corresponde desglosar fs. 2. Prospectos de fs. 59 a 67, 68 a 76 y 77 a 85, corresponde desglosar de fs. 59 a 67.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

LABORATORIO DOMÍNGUEZ S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.117 en la
Ciudad de Buenos Aires, a los días **15 OCT 2010**, del mes de de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-012069-10-7

DISPOSICIÓN N°

js

6291

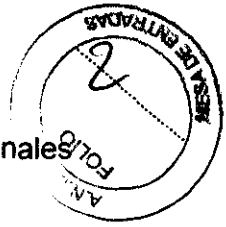
**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

PROYECTO DE ROTULOS

Especialidad medicinal
autorizada por el Ministerio
de Salud.
Certificado N°.....

6291

Contenido: 4 comprimidos vaginales



Fecha de vencimiento:

MISOP 25 µg

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.

Posología

Ver prospecto interno.

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 0800-333-6476 (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

N° de partida y serie de fabricación.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Av. La Plata 2552

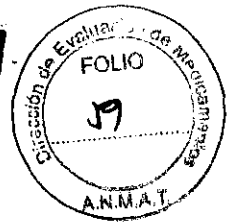
Buenos Aires

Directora Técnica: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Elaboración y fraccionamiento: Santa Rosa 3676. Prov. de Bs.As., República Argentina.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
SANDRA CARINA RISMONDO
Farmacéutica - Directora Técnica
M.N. N° 12.720 - C.I. 12.565.954

6291



PROYECTO DE PROSPECTO

MISOP 25 µg

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 uterorónico 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 maternas.
- 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 FARMACOLOGICA

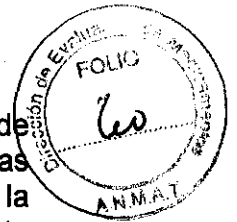
Propiedades farmacodinámicas

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 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

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
SANDRA C. RISSMONDO
Farmacéutica - Directora Técnica
M.N. N° 12.720 - C.I. 12.585.954

6291



ocurre con la oxitocina, cuyos receptores miométriales requieren fenómenos de inducción que sólo ocurren tardíamente en la gestación, los receptores de las prostaglandinas están presentes en todo tejido miométrial 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

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.

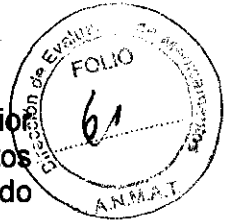
Una vez es absorbido, el misoprostol sufre un metabolismo hepático intenso y casi completo, dando lugar a metabolitos como su derivado desacetilado, que es el responsable de su actividad.

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 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.

LABORATORIO DOMÍNGUEZ S.A.
 SANDRA C. RISSONDO
 Farmacéutica - Directora Técnica
 M.N. N° 12.720 - C.I. 12.585.954

6291



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").

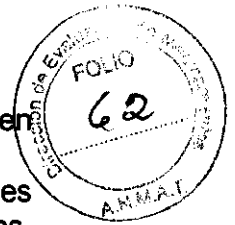
Durante un estudio toxicológico a largo plazo realizado con misoprostol en perros, ratas y ratones, se observó un aumento reversible en el número de células (hiperplasia) epiteliales gástricas superficiales.

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

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
SANDRILEY RISMONDO
Farmacóloga - Directora Técnica
M.R.N. 12.720 - C.I. 12.565.954

6291



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 oxióticos 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.
 - Múltiparas con seis o más embarazos anteriores a término.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
Sandra C. Risonondo
SANDRA C. RISONONDO
Farmacéutica - Directora Técnica
M.N. N° 12.720 - C.I. 12.565.954

6291

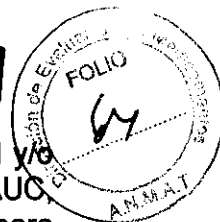


- Situación transversa
- En emergencias obstétricas cuando la relación beneficio-riesgo tanto para el feto como para la madre aconseje una intervención quirúrgica.
- Embarazo múltiple.
- Hemorragia uterina irregular durante el tercer trimestre del embarazo actual
- Antecedentes de hipersensibilidad al 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 hipertonia, contractilidad uterina sostenida o distrés fetal. Durante la utilización de este fármaco se debe realizar la monitorización electrónica continua de la actividad uterina y del ritmo cardíaco del feto. En el caso de que las pacientes desarrollaran hipercontractilidad o hipertonia 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.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
SANTIA G. RIMONDO
Farmacéutica - Directora Técnica
M.N. N° 12.720 - C.I. 12.585.954



- 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 t_{1/2}, 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 descrito 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 descritos. 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

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
 SANDRA RISMONDO
 Farmacéutica - Directora Técnica
 M.N. N° 12.720 - C.I. 12.565.954

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 forzado 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 descrito: 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.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
 SANDRA RISMONDO
 Farmacéutica - Directora Técnica
 V.N. N° 12.720 - C.I. 12.585.954

6291



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 0800-333-6476 (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

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 N°

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552.

Buenos Aires.

Directora Técnica: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Fecha de última revisión: / /


LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
SANDRA C. RISMONDO
Farmacéutica - Directora Técnica
M.N. N° 12.720 - C.I. 12.585.954