FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Misofar 25 microgramos comprimidos vaginales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:
Misoprostol 25 microgramos

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Los comprimidos vaginales de Misofar 25 son de color blanco, forma redonda con ranura en cruz en una de las caras y de 9 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Misofar 25 es un agente uterotónico, análogo sintético de la PGE_1 que está indicado en la maduración cervical e inducción del parto a término, especialmente en casos de cuello uterino inmaduro, siempre que no existan contraindicaciones fetales o maternales.

4.2 Posología y forma de administración

La forma de administración de Misofar 25 es la vía vaginal.

Los comprimidos deben ser preferentemente insertados en alguno de los fórnix vaginales por el médico y/o matrona bajo indicaciones médicas.

Se deben seguir las siguientes recomendaciones de uso
- Extraer el comprimido vaginal del blister.
- La paciente debe recostarse sobre la espalda con las rodillas tocando el pecho.
- Con la punta del dedo corazón (medio), se debe insertar el comprimido vaginal en la vagina lo más profundamente posible sin que cause malestar, previo lavado cuidadoso de las manos.

La dosis debe ser adaptada a la respuesta de la paciente y deberá mantenerse siempre a los niveles más bajos que produzcan una respuesta uterina satisfactoria.

La dosis recomendada es de 25 microgramos de misoprostol a intervalos no menores de 4-6 horas.

4.3 Contraindicaciones

La administración de Misofar 25 está contraindicada en las siguientes situaciones:

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

2. Pacientes que presenten alguna de las siguientes características:

- Historial de cesárea o cirugía mayor uterina.
- Desproporción cefalopélvica.
- Sospecha o evidencia clínica de sufrimiento fetal preexistente.
- Historial de parto difícil y/o parto traumático.
- Multíparas con seis o más embarazos anteriores a término.
- Situaciones del feto transversas.
- En emergencias obstétricas cuando la relación beneficio-riesgo tanto para el feto como para la madre aconseje una intervención quirúrgica.
- Embarazo múltiple.
- Secreción vaginal inexplicable y/o hemorragia uterina irregular durante el embarazo actual.

3. Antecedentes de hipersensibilidad al misoprostol o a alguno de los excipientes de los comprimidos.
4. Pacientes en las que no esté indicado el parto por vía vaginal tales como pacientes con placenta previa o herpes genital activo.
5. Administración simultánea de oxitocina y otros estimulantes de las contracciones uterinas.
6. No se deberá administrar en pacientes con factores de riesgo de presentar embolismo de líquido amniótico, preeclampsia grave o eclampsia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En ausencia de estudios específicos, no se recomienda el uso de Misofar 25 en pacientes con:

- Insuficiencia renal,
- Insuficiencia hepática,
- Desnutrición.

Misofar 25, al igual que otros agentes uterotónicos potentes, deberá ser utilizado siguiendo una estricta observación de la dosis y régimen recomendado. Asimismo, debe ser utilizado únicamente en centros hospitalarios con acceso a cuidados intensivos y cirugía de urgencia.

Deberían tenerse en cuenta las siguientes advertencias:

a) Antes y durante su utilización deberán ser cuidadosamente monitorizados, la actividad uterina, el estado fetal y las características del cérvix (dilatación y borramiento), bien mediante auscultación o por monitorización fetal electrónica, para detectar la posible aparición de respuestas no deseadas como hipertonía, contractilidad uterina sostenida o distrés fetal. Durante la utilización de este fármaco se debe realizar la monitorización electrónica continua de la actividad uterina y del ritmo cardiaco del feto. En el caso de que las pacientes desarrollaran hipercontractilidad o hipertonía uterina, o si el ritmo cardiaco 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.

b) Los índices cefalopélvicos deberán ser cuidadosamente medidos antes de la utilización de Misofar 25 (ver epígrafe 4.3 Contraindicaciones).

c) Misofar 25 deberá ser administrado con precaución en pacientes con:

- Epilepsia o antecedentes de epilepsia.
- Enfermedad renal y/o hepática. En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática moderada o grave, se ha observado un aumento del AUC, Cmax y t½, pero no parece ser lo suficientemente importante como para proceder a un

reajuste posológico. No obstante, si la paciente no tolerase el tratamiento, podría ser preciso un reajuste posológico.

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

d) Debe tenerse precaución al administrar Misofar 25 microgramos comprimidos vaginales a pacientes con ruptura de membranas corioamnióticas.

e) Debe administrarse con precaución en los siguientes casos: corioamnionitis (infección de las membranas placentarias y del líquido amniótico), mola hidatiforme y muerte fetal intrauterina.

4.5 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 (diclofenaco, indometacina).
- Laxantes: La administración de laxantes junto con misoprostol podría dar lugar a una intensa diarrea.

4.6 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. Los defectos más frecuentes fueron lesiones en extremidades inferiores, sistema nervioso central, genitales etc.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Efectos sobre la madre
Los efectos adversos de Misofar 25 son, en general, una prolongación de la acción farmacológica. Las reacciones adversas más frecuentes son:

- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

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, neurosis.
- 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.
- 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:

- Alteración del ritmo cardiaco fetal, acidosis fetal (pH de la arteria umbilical por debajo de 7,15, sepsis fetal intrauterina, sufrimiento fetal, síndrome de aspiración de meconio, sufrimiento neonatal (valoración de Apgar baja).

4.9 Sobredosis

La sobredosificación con Misofar 25 puede manifestarse con contracciones uterinas hipertónicas (con riesgo de muerte fetal intrauterino), 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.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E_1. La duración de la acción terapéutica es mayor y resiste mejor el metabolismo inmediato del efecto de primer paso que las prostaglandinas de síntesis natural. Induce la contracción de la musculatura uterina, actúa como agente dilatador de vasos sanguíneos y como ligero broncodilatador sobre la fibra muscular lisa bronquial. También actúa sobre el tracto gastrointestinal inhibiendo la secreción de ácido actuando directamente sobre las células parietales gástricas, disminuyendo la producción de pepsina, estimulando la secreción duodenal de bicarbonato y aumentando la producción gástrica de moco.

Las prostaglandinas que tienen un papel más relevante en la gestación, parto y puerperio son las pertenecientes a los grupos E y F. Al contrario de lo que ocurre con la oxitocina, cuyos receptores miometriales requieren fenómenos de inducción que sólo ocurren tardíamente en la gestación, los receptores de las prostaglandinas están presentes en todo el 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, en la inducción del parto, en la prevención o tratamiento de la hemorragia posparto o en la interrupción del embarazo, bien solo o en combinación con otros fármacos abortivos.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Tabla 1. Perfil farmacocinético de la administración vaginal

Variable	Vaginal (n = 10)
Cmax (pg /mL)	165 ± 86
Tmax (min)	80 ± 27
AUC $_{0\text{-}240\ min}$	503,3 ± 296,7
AUC $_{0\text{-}360\ min}$	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.

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.

5.3 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 DL_{50} 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 un respuesta evidente de toxicidad a largo plazo en un estudio realizado con ratones hembras cuando se les administró de 100 a 1000 veces la dosis eficaz humana, sufriendo hiperostosis (hipertrofia de huesos), principalmente en la médula del esternón. Sin embargo, no ocurrió lo mismo en estudios a largo plazo realizados en perros y ratas y tampoco se ha visto este signo en los seres humanos tratados con misoprostol.

Varios estudios *in vitro* demuestran que el misoprostol carece de poder mutagénico. También se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratas y en ratones, a los cuales se les administraron dosis de 24, 240 y 2400 microgramos/Kg/día durante 104-106 semanas en ratas, y dosis de 160, 1600 y 16000 microgramos/Kg/día durante 91-94 semanas en ratones. Tras observar los resultados, se puede decir que el misoprostol no causa ni aumenta la frecuencia de la aparición de tumores y que el aumento del número de células epiteliales gástricas es el mayor cambio morfológico encontrado tras el tratamiento prolongado con misoprostol, siendo esta hiperplasia reversible en cuanto se cesa la administración del mismo.

Estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados en ratones administrándoles dosis de hasta 2400 microgramos/Kg/día durante dos años, demuestran que el misoprostol no es carcinogénico.

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.

Sin embargo, no se debe olvidar que la indicación que se describe en esta ficha técnica es la maduración cervical e inducción del parto a término, por lo que los efectos teratogénicos anteriormente descritos tendrán poca relevancia para este caso.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cada comprimido contiene hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y aceite de ricino hidrogenado.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna

6.3 Período de validez

36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ninguna

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de Aluminio / Aluminio

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Se recomienda seguir las siguientes instrucciones de uso:
- Extraer el comprimido vaginal del blister.
- La paciente debe recostarse sobre la espalda con las rodillas tocando el pecho.
- Con la punta del dedo corazón (medio), se debe insertar el comprimido vaginal en la vagina lo más profundamente posible sin que cause malestar, previo lavado cuidadoso de las manos.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL INDUSTRIAL FARMACEUTICA, S.A.
Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia, Edificio 401
48170 Zamudio (Vizcaya), España

8 NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.682

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2008

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO