

**COMPOSICION:**

Cada comprimido contiene:

Misoprostol 25 mcg

Excipientes: Lactosa monohidrato spray dried, celulosa microcristalina PH 102, copovidona, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA:**

Prostaglandinas

Código ATC: G02AD06.

**FARMACOLOGIA:**

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E<sub>1</sub>. 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. Estas propiedades del misoprostol permiten su utilización en la maduración cervical, en la inducción del parto.

**FARMACOCINETICA:**

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 la  $C_{m\acute{a}x}$  entre los 60 y 120 minutos para luego declinar lentamente, llegando hasta el 61% del nivel máximo a los 240 minutos después de la administración.

Perfil farmacocinético de la administración vaginal:

Variable	Vaginal (n = 10)
$C_{m\acute{a}x}$ (pg /mL)	165 ± 86
$T_{m\acute{a}x}$ (min)	80 ± 27
AUC 0-240 min	503,3 ± 296,7
AUC 0-360 min	956,7 ± 541,7

El misoprostol al ser administrado oralmente se absorbe rápida y extensamente (88%). Los alimentos y antiácidos disminuyen la tasa de absorción. Por la vía oral, la concentración plasmática de misoprostol se eleva rápidamente, llegando al máximo entre los 12,5 y 60 minutos después de la administración, y a su nivel más bajo después de 120 minutos. Consecuentemente, el tono uterino inicia su elevación alrededor de los 8 minutos y alcanza su máximo cerca de los 26 minutos. Considerando la rápida reducción de los niveles plasmáticos de la droga, los intervalos entre dosis podrían ser tan cortos como cada 2 ó 3 horas, cuando se administra por vía oral.

El ácido de misoprostol, principal metabolito activo de misoprostol, se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, con valores en torno al 80 - 90%. La unión del fármaco a las 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 las proteínas plasmáticas.

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 ( $\beta$  y  $\omega$  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 la orina (73%), apareciendo en ésta en forma de metabolitos fundamentalmente, con menos del 1% en forma inalterada.

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

Los pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal moderada a grave deben ajustar las dosis de misoprostol, ya que los valores de  $C_{máx}$  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.

### **INDICACIONES:**

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 maternas.

### **POSOLOGIA:**

Vía de administración: Vaginal - Oral.

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.

Los comprimidos deben ser administrados en un centro asistencial bajo estricta vigilancia médica.

Dosis habitual en adultos:

25 mcg de misoprostol por vía vaginal a intervalos no menores de 6 horas ó 25 mcg por vía oral a intervalos no menores de 2 horas.

No se debe usar oxitocina dentro de las 6 horas siguientes al uso de misoprostol.

No se debe administrar una nueva dosis, si ya hay alguna actividad uterina.

Modo de uso:

Vía de administración vaginal: Los comprimidos se colocan en el fondo del saco vaginal (la parte más profunda de la vagina) y se indica a la mujer que se recueste durante 30 minutos.

Se deben seguir las siguientes recomendaciones de uso:

- Extraer el comprimido 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, previo lavado cuidadoso de las manos.

Vía de administración oral: Los comprimidos se tragan de inmediato.

**CONTRAINDICACIONES:**

- Pacientes en las que los fármacos oxitócicos están generalmente contraindicados o en las que las contracciones prolongadas del útero se consideren inapropiadas.
- Pacientes que presenten alguna de las siguientes características:
  - 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.
- Antecedentes de hipersensibilidad al misoprostol o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Pacientes en las que no esté indicado el parto por vía vaginal tales como pacientes con 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 embolia de líquido amniótico, preeclampsia grave o eclampsia.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

- Se han reportado efectos adversos serios, que incluyen perforación del útero, hiperestimulación uterina, hemorragia vaginal severa, muerte maternal y/o fetal al usar este producto como inductor del parto o abortivo (Med Watch, FDA, Agosto 2000)
- Embarazo: 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 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 y genitales.

---

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.

- Lactancia: El misoprostol se excreta en la leche materna, pero su concentración es insignificante a las 5 horas de su administración.
- Al igual que otros agentes uterotónicos potentes, el misoprostol 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.
- Antes y durante su utilización deberán ser cuidadosamente monitoreados la actividad uterina, el estado fetal y las características del cérvix (dilatación y borramiento), ya sea mediante auscultación o por monitoreo fetal electrónico, 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 el monitoreo electrónico continuo 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 del misoprostol.
- El misoprostol deberá ser administrado con precaución en pacientes con:
  - Epilepsia o antecedentes de epilepsia.
  - Enfermedad cardiovascular: Se han notificado raramente accidentes cardiovasculares graves tras la administración intramuscular de análogos de prostaglandina. Por esta razón, las mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular establecida deben tratarse con precaución.
  - Hipotensión: El misoprostol podría inducir la aparición de hipotensión arterial por el efecto vasodilatador periférico de las prostaglandinas.
- Debe tenerse precaución al administrar misoprostol 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.

- 
- En ausencia de estudios específicos, no se recomienda el uso de misoprostol en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática y/o desnutrición.

**INTERACCIONES:**

- Oxitocina: 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 monitorearse 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 que contienen 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 (diclofenaco, 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 del misoprostol 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, tales como taquisistolia, hipertonía y síndrome de hiperestimulación (aumento de la frecuencia, tono o duración, con o sin bradicardia fetal), ruptura uterina, ruptura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, amnionitis, embolia 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 cardíaco 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 (test de Apgar con puntuación baja).

**SOBREDOSIS:**

La sobredosificación con misoprostol 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 evaluará 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.

**PRESENTACION:**

Envase clínico con xx comprimidos.

**ALMACENAMIENTO:**

Almacenar en un lugar fresco y seco, a no más de 25°C, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.

## BIBLIOGRAFIA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS, Ficha Técnica, Misofar 25 microgramos comprimidos vaginales.  
<http://aemps.es/>
- FIGO - Dosis recomendadas de Misoprostol, actualizadas al 2012 (versión en Español) International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Misoprostol recommendations 2012 (version en español).  
[www.figo.org/publications/miscellaneous\\_publications/Misoprostol\\_Recommendation\\_2012](http://www.figo.org/publications/miscellaneous_publications/Misoprostol_Recommendation_2012)
- OMS - Dosis recomendadas de Misoprostol, actualizadas al 2013  
Tang J, Kapp N, Dragoman M, Paulo de Souza J.  
WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. International Journal of Gynecology and Obstetrics 121(2): 186-189, 2013.
- Uso de Misoprostol en Obstetricia y Ginecología.  
FLASOG, Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología, Segunda Edición, Marzo 2007.  
[http://www.misoprostol.org/File/Other\\_G\\_FLASOG\\_Misoprostol\\_guidelines\\_Espanol.pdf](http://www.misoprostol.org/File/Other_G_FLASOG_Misoprostol_guidelines_Espanol.pdf)