

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MISOMIFE FEM COMPRIMIDOS****FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL****MISOMIFE – FEM COMPRIMIDOS****VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Oral

**COMPOSICIÓN:**

Cada envase contiene

A: 1 comprimido de Mifepristona

Cada comprimido no recubierto contiene:

Mifepristona...200 mg

Excipiente: silica coloidal anhidra, almidón de maíz, celulosa microcristalina PH 101, povidona, agua purificada, estearato de magnesio.

B: 4 comprimidos de Misoprostol

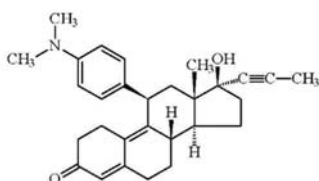
Cada comprimido no recubierto contiene:

Misoprostol...200 mcg

Excipientes: celulosa microcristalina PH113, celulosa microcristalina PH112, almidón glicolato sódico, aceite de castor hidrogenado..

**DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO:****MISOMIFE-FEM COMPRIMIDOS**=contiene 1 comprimido de Mifepristona 200 mg para su uso oral y 4 comprimidos de Misoprostol 200 mcg.

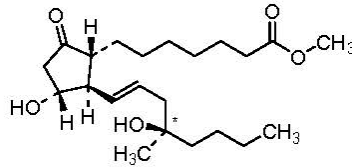
La Mifepristona, un esteroide sintético con efectos antiprogestacionales, está prevista para su administración oral únicamente. Mifepristona es un compuesto de esteroide 19-nor sustituido químicamente designado como 11 $\beta$  - [-(Dimetil-amino) fenil] - 17 $\beta$  - hidroxil-17- (1- propinil) estra-4, 9-dien-3-ona. Su fórmula empírica es C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub> y su peso molecular es 429,60. A continuación se muestra su fórmula estructural.



El Misoprostol (7-((1R, 2R, 3R)-3-hidroxi-2-((S, E)-4v-hidroxi-4-metiloct-1-enil)-5-oxociclo-pentil) heptanoato de metilo) tiene un peso molecular de 382,5; fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> y la siguiente fórmula estructural.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MISOMIFE FEM COMPRIMIDOS**

---



Los comprimidos de Mifepristona son biconvexos, redondos, de color amarillo claro y tienen grabado "J09" en un lado y son lisos del otro. Los comprimidos de Misoprostol son planos con forma bisel redondos, de color blanco a blancuzco y de un lado tienen grabados una "J" encima y un "08" debajo de la línea de separación y son lisos del otro.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA:****Farmacodinamia****Mifepristona**

La Mifepristona muestra una actividad antiprogestacional por interacción competitiva con sitios receptores de progesterona. En función de estudios con distintas dosis orales en varias especies animales, se demostró que el compuesto inhibe la actividad de la progesterona endógena o exógena y así se provoca la interrupción del embarazo. Se ha demostrado que las dosis a partir de 1 mg/kg de Mifepristona contrarrestan los efectos endometriales y miometriales de la progesterona en mujeres. Durante el embarazo, el compuesto sensibiliza el miometrio a la contracción, lo que provoca la actividad de las prostaglandinas. La Mifepristona también muestra actividad antiglucocorticoidea y antiandrogénica leve.

**Misoprostol**

El Misoprostol pertenece a un grupo de hormonas denominadas prostaglandinas que pueden provocar contracciones uterinas y apertura (maduración) del cuello uterino. Si bien las prostaglandinas son altamente eficaces, su eficacia depende de la cantidad de receptores de prostaglandinas en el útero y esto varía según si la mujer está embarazada y en qué etapa del embarazo se encuentra.

Al final del embarazo existen muchos receptores y una pequeña dosis de Misoprostol provoca contracciones fuertes. Se debe prestar mucha atención a las mujeres cuyo feto tiene vida (ya que este puede hiperestimularse). No debe utilizarse en mujeres con cesáreas anteriores puesto que puede provocar una hernia de útero. Las hernias uterinas también se han presentado ocasionalmente en úteros sin cesáreas.

A principio del embarazo existen pocos receptores y es posible que deban administrarse dosis altas de Misoprostol reiteradamente a fin de que surta efecto. No se han informado problemas en el primer trimestre de embarazo con mujeres que han tenido cesáreas anteriores.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MISOMIFE FEM COMPRIMIDOS**

---

**FARMACOCINÉTICA:****Farmacodinamia****Mifepristona**

La Mifepristona se absorbe rápidamente luego de la administración oral de una dosis única de 600 mg, con una concentración plasmática máxima de 1,98 mg/l que ocurre aproximadamente a los 90 minutos después de la ingestión, y la biodisponibilidad absoluta de una dosis oral de 20 mg es de 69 %. Casi el 98 % de Mifepristona se une a proteínas plasmáticas, albúmina y glicoproteína ácida  $\alpha$ 1. La unión con esa última proteína es saturable. Al principio, la eliminación de la Mifepristona es lenta (50 % se elimina entre 12 y 72 horas) y luego se vuelve más rápida con una semivida de eliminación terminal de 18 horas. La Mifepristona se metaboliza principalmente a través de vías que implican la N-desmetilación e hidroxilación terminal de la cadena 17-propinilo. Según estudios, el CYP450 3A4 es el principal responsable del metabolismo. Los tres metabolitos identificados en seres humanos son los siguientes:

(1)RU 42 633: el metabolito N- monodesmetilado que se encuentra ampliamente en plasma.

(2)RU 42 848: resulta de la pérdida de dos grupos metilos a partir de 4-dimetilaminofenil en posición 11 $\beta$ .

(3)RU 42 698: resulta de la hidroxilación terminal de la cadena 17-propinilo.

**Misoprostol**

El Misoprostol se absorbe de inmediato y se somete a una desesterificación rápida del ácido libre, se une a la proteína plasmática y entre sus metabolitos se incluyen análogos de la prostaglandina F. El compuesto es un profármaco de éster de metilo lipofílico y se metaboliza de inmediato en el ácido libre, el cual es biológicamente activo. Cuando se administra por vía oral, la concentración plasmática máxima se alcanza dentro de los 30 minutos y disminuye rápidamente a los 120 minutos.

El 80 % del fármaco se excreta a través de la vía renal y el 15 %, a través de la vía fecal.

**INDICACIONES:**

**Indicado para la interrupción médica del embarazo intrauterino hasta los 70 días de gestación.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MISOMIFE FEM COMPRIMIDOS**

---

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:****Régimen de dosificación**

**Para los fines de este tratamiento, el embarazo está fechado desde el primer día del último período menstrual. La duración del embarazo puede determinarse a partir de la historia menstrual y el examen clínico. Evalúe el embarazo mediante ecografía si la duración del embarazo es incierta o si se sospecha un embarazo ectópico. Retire cualquier dispositivo intrauterino ("DIU") antes de comenzar el tratamiento con Mifepristona [ver Contraindicaciones]**

**El régimen de dosificación para Mifepristona y misoprostol es:**

**• Mifepristona 200 mg (1 comprimido de color amarillo) por vía oral + misoprostol 800 mcg (4 comprimidos de color blanco) bucalmente**

**• Día uno: administración de Mifepristona Se toma una tableta de 200 mg de Mifepristona en una sola dosis oral.**

**• Día dos o tres: administración de misoprostol (intervalo mínimo de 24 horas entre Mifepristona y misoprostol) Se toman cuatro comprimidos de 200 mcg (dosis total 800 mcg) de misoprostol por vía bucal.**

**Indique al paciente que coloque dos comprimidos de misoprostol de 200 mcg en cada bolsa de la mejilla (el área entre la mejilla y las encías) durante 30 minutos y luego trague los restos con agua u otro líquido (vea la Figura 1).**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MISOMIFE FEM COMPRIMIDOS**

---

Figura 1. 2 pastillas entre la mejilla y la encía en el lado izquierdo + 2 pastillas entre la mejilla y la encía en el lado derecho

Los pacientes que toman Mifepristona deben tomar misoprostol dentro de las 24 a 48 horas después de tomar Mifepristona

La eficacia del régimen puede ser menor si el misoprostol se administra menos de 24 horas o más de 48 horas después de la administración de mifepristona.

Debido a que la mayoría de las mujeres expulsarán el embarazo dentro de las 2 a 24 horas de haber tomado misoprostol, hable con el paciente sobre el lugar apropiado donde tomará el misoprostol, teniendo en cuenta que la expulsión podría comenzar dentro de 2 horas de administración.

## 2.2 Manejo del paciente después de la administración de misoprostol

Durante el período inmediatamente posterior a la administración de misoprostol, el paciente puede necesitar medicamentos para los calambres o los síntomas gastrointestinales (consulte Reacciones adversas).

Dele al paciente:

- Instrucciones sobre qué hacer si ocurre una incomodidad significativa, sangrado vaginal excesivo u otras reacciones adversas
- Un número de teléfono para llamar si tiene preguntas después de la administración del misoprostol.

## 2.3 Evaluación posterior al tratamiento: Día 7 a 14

Los pacientes deben hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica aproximadamente de 7 a 14 días después de la administración de Mifepristona. Esta evaluación es muy importante para confirmar que se ha producido la interrupción completa del embarazo y para evaluar el grado de hemorragia. La terminación puede confirmarse mediante un historial médico, un examen clínico, una prueba de gonadotropina coriónica humana (hCG) o una exploración ecográfica. La falta de sangrado luego del tratamiento generalmente indica falla; sin embargo, una hemorragia prolongada o abundante no es prueba de un aborto completo.

La existencia de restos en el útero (por ejemplo, si se observa en la ecografía) después del procedimiento de tratamiento no necesariamente requerirá cirugía para su remoción.

Las mujeres deben esperar experimentar sangrado vaginal o manchado durante un promedio de 9 a 16 días.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MISOMIFE FEM COMPRIMIDOS**

---

Las mujeres informan haber experimentado sangrado abundante durante una mediana de 2 días. Hasta el 8% de las mujeres puede experimentar algún tipo de hemorragia durante más de 30 días. Sin embargo, la persistencia de sangrado vaginal abundante o moderado en el momento del seguimiento podría indicar un aborto incompleto.

Si no se ha producido la expulsión completa, pero el embarazo no está en curso, las mujeres pueden recibir tratamiento con otra dosis de misoprostol 800 mcg bucalmente. Se han notificado raramente casos de ruptura uterina en mujeres que tomaron Mifepristona y misoprostol, incluidas mujeres con ruptura uterina previa o cicatriz uterina y mujeres que recibieron dosis múltiples de misoprostol en 24 horas.

Las mujeres que eligen usar una dosis repetida de misoprostol deben tener una visita de seguimiento con su proveedor de atención médica en aproximadamente 7 días para evaluar la finalización completa.

Se recomienda la evacuación quirúrgica para controlar los embarazos en curso después del aborto con medicamentos.

Informe al paciente si brindará dicha atención o la remitirá a otro proveedor como parte de un asesoramiento antes de recetar Mifepristona.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

**MISOMIFE-FEM COMPRIMIDOS** se ha recetado para una afección específica y es posible que no sea el tratamiento adecuado para otra persona, por lo que ninguna otra persona debe usarlo. Puede ser peligroso si una mujer está embarazada o planea estarlo. Se recomienda la interrupción del embarazo a través de cirugía en el caso en que **MISOMIFE-FEM COMPRIMIDOS** no produzca la interrupción del embarazo intrauterino.

**Mifepristona**

Un médico debe supervisar la administración de Mifepristona y, en caso de que ocurra alguno de los siguientes eventos adversos graves luego de un aborto médico, quirúrgico o espontáneo, se debe realizar la evaluación e intervención médicas correspondientes.

**1. Sangrado vaginal:**

El sangrado vaginal se produce en casi todas las pacientes durante un aborto médico. El sangrado grave prolongado puede ser signo de un aborto incompleto o de otras complicaciones y es posible que se necesite una intervención médica o quirúrgica de inmediato a fin de evitar el desarrollo del choque hipovolémico. Luego de un aborto médico, se debe asesorar a las pacientes para que busquen atención médica si experimentan un sangrado vaginal grave prolongado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MISOMIFE FEM COMPRIMIDOS**

---

**2. Infección y septicemia:**

Al igual que en otros tipos de abortos, se han informado casos de infección bacteriana grave, incluidos casos muy infrecuentes de choque septicémico mortal, luego del uso de Mifepristona. No se ha determinado una relación causal entre estos eventos y el uso de Mifepristona y Misoprostol. Se necesita un alto nivel de sospecha para descartar la septicemia si una paciente informa molestia o dolor abdominal o malestar general (incluidos vómitos, debilidad, náuseas o diarrea) durante más de 24 horas después de tomar Misoprostol.

**3. Confirmación de interrupción del embarazo:**

Las pacientes deben programar una visita de seguimiento aproximadamente 14 días después de la administración de Mifepristona para confirmar que el embarazo se interrumpió por completo y para evaluar el 7° grado de sangrado.

**4. Embarazo ectópico:**

Mifepristona está contraindicada para pacientes con un embarazo ectópico confirmado o presunto.

**Misoprostol**

Es posible que la paciente requiera de atención médica inmediata si experimenta calambres y trastornos gastrointestinales luego de la administración de Misoprostol. Asimismo, la paciente debe recibir indicaciones sobre las medidas a tomar en caso de molestia importante, sangrado excesivo u otras reacciones adversas. Se debe retirar el dispositivo intrauterino (DIU) antes de comenzar el tratamiento con Misoprostol. El tratamiento puede provocar malformación del feto en pacientes que presentan un embarazo en curso en la última visita. No se debe utilizar oxitocina después de 6 horas de la administración de la última dosis de Misoprostol. Puede aumentar el riesgo de padecer taquisístole uterina, hernia uterina, pasaje de meconio, tinción meconial del líquido amniótico y parto por cesárea debido a la hiperestimulación uterina con el uso de altas dosis de Misoprostol.

**CONTRAINDICACIONES:**

Está contraindicada la administración de Mifepristona y Misoprostol en mujeres que deseen interrumpir el embarazo y que presenten alguna de las siguientes afecciones:

- Embarazo ectópico confirmado o presunto o masa anexial no diagnosticada.
- Embarazo de más de 63 días de amenorrea.
- DIU colocado.
- Insuficiencia suprarrenal crónica.
- Tratamiento con corticoesteroides concurrente a largo plazo.
- En caso de alergia a Mifepristona, Misoprostol u otra prostaglandina.
- Trastornos hemorrágicos o tratamiento concurrente con anticoagulantes.
- Porfirias hereditarias.
- Acceso inadecuado a instalaciones médicas equipadas para brindar tratamiento de aborto incompleto de emergencia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MISOMIFE FEM COMPRIMIDOS**

---

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:****Mifepristona**

Si bien no se han estudiado las interacciones medicamentosas o de alimentos específicas con Mifepristona, sobre la base del metabolismo de este fármaco mediante CYP 3A4, es posible que ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el jugo de pomelo puedan inhibir su metabolismo. Asimismo, rifampina, dexametasona, la hierba de San Juan y determinados anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden provocar el metabolismo de Mifepristona. La administración simultánea de Mifepristona puede provocar un aumento de los niveles de suero de medicamentos que son sustratos de CYP 3A4. Debido a la eliminación lenta del cuerpo que presenta Mifepristona, dicha interacción puede observarse durante un período prolongado después de su administración.

**Misoprostol**

El Misoprostol no interfiere con los efectos benéficos de la aspirina en los signos y los síntomas de la artritis reumatoide.

El Misoprostol no ejerce efectos clínicamente importantes sobre la absorción, los niveles de sangre y los efectos antiplaquetarios en dosis terapéuticas de aspirina. El Misoprostol no tiene efectos clínicamente importantes sobre la cinética del diclofenaco o el ibuprofeno. Los efectos secundarios más comunes del Misoprostol son diarrea y dolor abdominal. Estos efectos secundarios pueden aumentar si se toma Misoprostol de manera concurrente con antiácidos.

**REACCIONES ADVERSAS AL FÁRMACO:****Mifepristona**

El procedimiento del tratamiento está diseñado para provocar el sangrado vaginal y los calambres uterinos necesarios para producir un aborto. Casi todas las mujeres que reciben Mifepristona y Misoprostol informan reacciones adversas, y es posible que muchas informen más de una reacción. Otros efectos secundarios comúnmente informados son náuseas, vómitos y diarrea. Se ha indicado que algunas reacciones adversas informadas durante las 4 horas después de la administración de Misoprostol son más graves que otras.

**Misoprostol**

- Las pacientes pueden experimentar dolor debido a las contracciones uterinas.
- Sangrado genital grave.
- Choque.
- Dolor pélvico.
- Hernia uterina.
- Efectos secundarios gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencias, dispepsia, dolor de cabeza, vómitos y estreñimiento, escalofríos, mareos, etc.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MISOMIFE FEM COMPRIMIDOS**

---

**SOBREDOSIS:****Mifepristona**

No se han informado reacciones adversas graves en estudios de tolerancia en mujeres sanas no embarazadas y en hombres sanos que recibieron Mifepristona en dosis únicas de 3 veces más lo recomendado para la interrupción del embarazo. En caso de una ingestión masiva accidental, es posible que ante signos de intoxicación aguda se requiera el tratamiento por parte de un especialista, incluso la administración de dexametasona.

**Misoprostol**

Los síntomas de la sobredosis de Misoprostol no se conocen ampliamente, pero podrían incluir malestar estomacal, diarrea, somnolencia, temblores, convulsiones, dificultad para respirar, fiebre, hipotensión arterial y arritmia.

**ALMACENAMIENTO:**

Conservar por debajo de los **30** °C. No exponer a luz solar directa. Mantener fuera del alcance de los niños.

**PRESENTACIÓN Y EMBALAJE:**

1 comprimido de Mifepristona y 4 comprimidos de Misoprostol en una tableta de medicamento de aluminio o aluminio formado en frío embalada en una caja junto con el prospecto.

**BIBLIOGRAFIA:**

Bernard N., Elefant E., Cartier P., Tebacher M., Barjhoux CE., Bos-Thompson MA. et al. Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone : an observational prospective study. Br. J. Obstet Gynecol 2013, 120: 568-575.

Middleton T., Schaff E., Fielding SL., Scahill M., Shannon C., Westheimer E., Wilkinson T. and Winikoff B. Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period. Contraception 2005, 72:328-332

Winikoff B., Dzuba IG., Creinin MD., Crowden WA., Goldberg AB., Gonzales J. et al. Two Distinct Oral Routes of Misoprostol in Mifepristone Medical Abortion. A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2008, 112: 1303-1310

Pena M., Dzuba IG., Smith PS., Mendoza LJA., Bousi/guez M., Martinez MLG. et al. Efficacy and acceptability of a mifepristone-misoprostol combined regimen for early induced abortion among women in Mexico City. Int.J. Gynaecol Obstet 2014, 127:82-85

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MISOMIFE FEM COMPRIMIDOS**

---

Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstetr Gynecol* 2006, 108, 582- 90.

Jang G.R., Wrigton and Benet L.Z. Identification of CYP3A4 as the principal enzyme catalazing mifepristone (RU 486) oxidation in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1996; 52, 753-61

Collins PW. Misoprostol: discovery, development and clinical applications. *Med Res Rev.* 1990 10, 149-72.

Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2005, 71, 22-5.