



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6726-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-016417-17-7

VISTO el Expediente n° 1-0047-0000-016417-17-7 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOMINGUEZ S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada MISOP / MISOPROSTOL, forma farmacéutica COMPRIMIDOS VAGINALES, Certificado n° 55.117.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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 se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO DOMINGUEZ S.A. para la especialidad medicinal que se denominará MISOP 200, la nueva concentración de MISOPROSTOL (COMO

DISPERSION EN HPMC al 1 %) 200 µg, forma farmacéutica COMPRIMIDOS VAGINALES, según lo detallado en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO N° IF-2018-30771262-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 55.117 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los rótulos primarios que se corresponden con GEDO N° IF-2018-30650145-APN-DERM#ANMAT; los rótulos que se corresponden con GEDO N° IF2018-30650069-APN-DERM#ANMAT; prospectos que se corresponden con GEDO N° IF-2018-30650105-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Inscribese la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulo, prospecto y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-0047-0000-016417-17-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.07.02 12:48:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma LABORATORIO DOMINGUEZ S.A. para la especialidad medicinal con Certificado de Autorización N° 55.117, la nueva concentración cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: MISOP 200
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: MISOPROSTOL (COMO DISPERSION EN HPMC al 1 %)
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS VAGINALES
- CONCENTRACIÓN: MISOPROSTOL (COMO DISPERSION EN HPMC al 1 %) 200 µg
- EXCIPIENTES: LACTOSA MONOHIDRATO 126,00 mg, CELULOSA EN POLVO 42,00 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 10,00 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2,00 mg
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER AL/PVC-ACLAR INACTINICO, EN ENVASES QUE CONTIENEN 4, 8, 20, 48 y 100 COMPRIMIDOS VAGINALES.

- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVAR PREFERENTEMENTE ENTRE 15 Y 30 °C, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – USO INSTITUCIONAL Y HOSPITALARIO EXCLUSIVO.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: VICROFER S.A. - Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Republica Argentina (Elaboración del granel y acondicionamiento primario) y LABORATORIO DOMINGUEZ S.A. - Avenida La Plata 2548/52/54/56/58/82/84, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Fraccionamiento de Materias Primas, acondicionamiento primario y secundario).

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

Expediente nº 1-47-16417-17-7



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-30771262-APN-DFYGR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 28 de Junio de 2018

Referencia: ANEXO 16417-17-7 (NCC)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.28 16:25:01 -03'00'

Matias Ezequiel Gomez
Director
Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.28 16:25:02 -03'00'



PROYECTO DE ROTULO DEL ENVASE PRIMARIO

Lote N°:
Venc:

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

MISOP 200

MISOPROSTOL 200 µg

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
[Signature]
S. RIGONDO

IF-2018-30650145-APN-DE#ANMAT

W



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-30650145-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 28 de Junio de 2018

Referencia: 16417-17-7 ROTULO PRIMARIO MISOP 200

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.28 09:40:38 -0300

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.28 09:40:41 -0300



PROYECTO DE ROTULOS

Especialidad medicinal autorizada

Contenido: 4 comprimidos ranurados vaginales.

Certificado N°50.177

Fecha de vencimiento: 24 meses.

MISOP 200

MISOPROSTOL 200 µg

Comprimidos ranurados 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 ranurado vaginal contiene:

Principio activo: Misoprostol (como dispersión en HPMC al 1%) 200 µg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 126.0 mg, Celulosa en polvo 42.0 mg, Almidón glicolato de sodio 10.00 mg, Estearato de magnesio 2.00 mg.

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.

Nº de partida y serie de fabricación.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552.

Buenos Aires. República Argentina.

Directora Técnica: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Elaboración y acondicionamiento primario: Vicrofer S.R.L.: Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Acondicionamiento primario y secundario: Laboratorio Dominguez S.A: Avda La Plata 2548/52/54/56/58/82/84 y Avda La Plata 2567/69, C.A.B.A., República Argentina.

Fecha de última revisión:--/--/--

Nota: Igual texto para los envases conteniendo 8, 20,48 y 100 comprimidos vaginales cada uno.

A

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
Sandra Carina Rismondo
Directora Técnica



PROYECTO DE ROTULOS

Especialidad medicinal autorizada

Contenido: 4 comprimidos ranurados
vaginales.

Certificado N°50.177

Fecha de vencimiento: 24 meses.

MISOP 200

MISOPROSTOL 200 µg

Comprimidos ranurados 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 ranurado vaginal contiene:

Principio activo: Misoprostol (como dispersión en HPMC al 1%) 200 µg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 126.0 mg, Celulosa en polvo 42.0 mg, Almidón glicolato de sodio 10.00 mg, Estearato de magnesio 2.00 mg.

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.

Nº de partida y serie de fabricación.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552.

Buenos Aires. República Argentina.

Directora Técnica: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Elaboración y acondicionamiento primario: Vicrofer S.R.L.: Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Acondicionamiento primario y secundario: Laboratorio Dominguez S.A: Avda La Plata 2548/52/54/56/58/82/84 y Avda La Plata 2567/69, C.A.B.A., República Argentina.

Fecha de última revisión:--/--/--

IF-2018-30650069-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE ROTULOS

Especialidad medicinal autorizada

Contenido: 8 comprimidos ranurados
vaginales.

Certificado N°50.177

Fecha de vencimiento: 24 meses.

MISOP 200

MISOPROSTOL 200 µg

Comprimidos ranurados 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 ranurado vaginal contiene:

Principio activo: Misoprostol (como dispersión en HPMC al 1%) 200 µg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 126.0 mg, Celulosa en polvo 42.0 mg, Almidón glicolato de sodio 10.00 mg, Estearato de magnesio 2.00 mg.

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.

Nº de partida y serie de fabricación.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552.

Buenos Aires. República Argentina.

Directora Técnica: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Elaboración y acondicionamiento primario: Vicrofer S.R.L.: Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Acondicionamiento primario y secundario: Laboratorio Dominguez S.A: Avda La Plata 2548/52/54/56/58/82/84 y Avda La Plata 2567/69, C.A.B.A., República Argentina.

Fecha de última revisión:--/--/--

M

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
[Firma]

IF-2018-30650069-APN-DERM#ANMAT



PROYECTO DE ROTULOS

Especialidad medicinal autorizada

Contenido: 20 comprimidos ranurados vaginales.

Certificado N°50.177

Fecha de vencimiento: 24 meses.

MISOP 200

MISOPROSTOL 200 µg

Comprimidos ranurados 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 ranurado vaginal contiene:

Principio activo: Misoprostol (como dispersión en HPMC al 1%) 200 µg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 126.0 mg, Celulosa en polvo 42.0 mg, Almidón glicolato de sodio 10.00 mg, Estearato de magnesio 2.00 mg.

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.

Nº de partida y serie de fabricación.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552.

Buenos Aires. República Argentina.

Directora Técnica: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Elaboración y acondicionamiento primario: Vicrofer S.R.L.: Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Acondicionamiento primario y secundario: Laboratorio Dominguez S.A: Avda La Plata 2548/52/54/56/58/82/84 y Avda La Plata 2567/69, C.A.B.A., República Argentina.

Fecha de última revisión:--/--/--

IF-2018-30650069-APN-DERM#ANMAT



PROYECTO DE ROTULOS

Especialidad medicinal autorizada

Contenido: 48 comprimidos ranurados vaginales.

Certificado N°50.177

Fecha de vencimiento: 24 meses.

MISOP 200

MISOPROSTOL 200 µg

Comprimidos ranurados 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 ranurado vaginal contiene:

Principio activo: Misoprostol (como dispersión en HPMC al 1%) 200 µg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 126.0 mg, Celulosa en polvo 42.0 mg, Almidón glicolato de sodio 10.00 mg, Estearato de magnesio 2.00 mg.

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.

Nº de partida y serie de fabricación.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552.

Buenos Aires. República Argentina.

Directora Técnica: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Elaboración y acondicionamiento primario: Vicrofer S.R.L.: Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Acondicionamiento primario y secundario: Laboratorio Dominguez S.A: Avda La Plata 2548/52/54/56/58/82/84 y Avda La Plata 2567/69, C.A.B.A., República Argentina.

Fecha de última revisión:--/--/--

IF-2018-30650069-APN-DERM#ANMAT



PROYECTO DE ROTULOS

Especialidad medicinal autorizada

Contenido: 100 comprimidos ranurados vaginales.

Certificado N°50.177

Fecha de vencimiento: 24 meses.

MISOP 200

MISOPROSTOL 200 µg

Comprimidos ranurados 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 ranurado vaginal contiene:

Principio activo: Misoprostol (como dispersión en HPMC al 1%) 200 µg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 126.0 mg, Celulosa en polvo 42.0 mg, Almidón glicolato de sodio 10.00 mg, Estearato de magnesio 2.00 mg.

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.

N° de partida y serie de fabricación.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552.

Buenos Aires. República Argentina.

Directora Técnica: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Elaboración y acondicionamiento primario: Vicrofer S.R.L.: Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Acondicionamiento primario y secundario: Laboratorio Dominguez S.A: Avda La Plata 2548/52/54/56/58/82/84 y Avda La Plata 2567/69, C.A.B.A., República Argentina.

Fecha de última revisión:--/--/--

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
Sandra Carina Rismondo
Farm. Sandra Carina Rismondo - Directora Técnica

IF-2018-30650069-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-30650069-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Junio de 2018

Referencia: 16417-17-7 ROTULOS MISOP 200

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.28 09:40:19 -0300

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.28 09:40:20 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO

MISOP 200

MISOPROSTOL 200 µg

Comprimidos ranurados 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 ranurado vaginal contiene:

Principio activo: Misoprostol (como dispersión en HPMC al 1%) 200 µg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 126.0 mg, Celulosa en polvo 42.0 mg, Almidón glicolato de sodio 10.00 mg, Estearato de magnesio 2.00 mg.

Código ATC: G02AD06

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

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

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 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

MA

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 posparto 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 farmacocinética de la administración vaginal

	Vaginal (n = 10)
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

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.

Distribución: 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.

Biotransformación: 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.

Eliminación: 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.

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 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.

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 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) 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

N

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.

Sin embargo, no se debe olvidar que debido a las indicaciones de este producto, los efectos teratogénicos anteriormente descritos, tendrán poca relevancia en estos casos.

POSOLOGÍA:

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

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 posología recomendada es de 2 comprimidos vaginales de 200 microgramos (400microgramos) insertada en el fondo del saco vaginal, 2 a 8 horas antes, 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 ADMINISTRACION

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

- Lavar cuidadosamente las manos.
- Extraer el comprimido vaginal del blíster.
- 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.

Población pediátrica

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

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes en las que los fármacos oxitócicos 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:

- Misoprostol 200 microgramos, 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 en pacientes con:
 - o Insuficiencia renal.



Av. La Plata 2552 - (C1437 DHQ) Buenos Aires - Tel.: +54 11 4921-1030 (Líneas Rotativas) - Email: info@labdominguez.com.ar

- 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 epilépticas 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. Cmax y t½, 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.
- Se ha descrito un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada posparto en las pacientes en las que se les ha inducido el parto mediante un método fisiológico o farmacológico.
- Debe tenerse precaución al administrar comprimidos vaginales a pacientes con ruptura de membranas corioamnióticas.

El uso de Misop 200 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.

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 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.

1

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

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.
- 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 de misoprostol 200 microgramos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos de Misop 200 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:

- Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, fiebre y eventos relacionados: (temblor, escalofríos), diarrea y dolor abdominal.
- Algunos de los siguientes efectos adversos han sido descritos de forma ocasional:
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad
- Trastornos del sistema nervioso/psiquiátrico: mareo, confusión, somnolencia, síncope, cefalea, temblores, ansiedad, neurosis.
- Trastornos oculares: trastornos de la visión y conjuntivitis.
- Trastornos cardiovasculares: hipertensión, hipotensión, arritmia cardíaca, flebitis, edema, dolor pectoral, tromboembolismo.
- Trastornos vasculares: Flebitis, edema, tromboembolismo
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea, bronquitis, neumonía, epistaxis.
- Trastornos dermatológicos/alérgicos: rash, erupciones exantémicas cutáneas, dermatitis, alopecia.
- Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, mialgia, calambres y agarrotamientos 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 posparto. 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 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 forzacional 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 1600 µg 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, comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (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.

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 0800-333-6476 (MISOP), VÍA MAIL A LA DIRECCIÓN misop@labdominguez.com.ar, O AL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA ANMAT AL TELÉFONO 4340-0866

PRESENTACION:

Envases conteniendo 4, 8, 20, 48 y 100 comprimidos ranurados vaginales en blísters conteniendo 4 comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.117

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552.
Directora Técnica: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Buenos Aires. República Argentina.

Fecha de última revisión:


LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.
SANDRA C. RISMONDO
Farmacéutica - Directora Técnica
M.P. N° 12.720 - C.A. 11.060.957





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-30650105-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Junio de 2018

Referencia: 16417-17-7 PROSPECTO MISOP 200

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.28 09:40:28 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.28 09:40:29 -03'00'