

Prostokos[®]
(misoprostol)

**INFAN- INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA
NACIONAL S/A**

Comprimido vaginal

(25mcg, 100mcg e 200mcg)

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

PROSTOKOS®

misoprostol

APRESENTAÇÕES

Comprimido vaginal 25mcg: embalagem contendo 5 blisters com 10 comprimidos, cada;

Comprimido vaginal 25mcg: embalagem contendo 10 blisters com 10 comprimidos, cada;

Comprimido vaginal 100mcg: embalagem contendo 5 blisters com 10 comprimidos, cada;

Comprimido vaginal 200mcg: embalagem contendo 5 blisters com 10 comprimidos, cada.

VIA VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido vaginal 25mcg contém:

misoprostol..... 25,0 mcg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

(Dióxido de silício coloidal, Lactose spray dried, Estearato de magnésio, Croscarmellose sódica).

Cada comprimido vaginal 100mcg contém:

misoprostol..... 100,0 mcg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

(Dióxido de silício coloidal, Lactose spray dried, Estearato de magnésio, Croscarmellose sódica).

Cada comprimido vaginal 200mcg contém:

misoprostol..... 200,0 mcg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

(Dióxido de silício coloidal, Lactose spray dried, Estearato de magnésio, Croscarmellose sódica).

USO RESTRITO A HOSPITAIS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Prostokos® está indicado nos casos em que seja necessária a interrupção da gravidez em gestações a termo (ou próximas ao termo) e na indução de parto com feto morto antes das 30 semanas, em caso de aborto legal.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Comparado com o placebo, o misoprostol mostra-se superior a este na indução do trabalho de parto. Quando aplicado por via vaginal é mais efetivo do que a ocitocina ou amniotomia para promover a maturação do colo uterino e permitir a indução de parto com o colo não favorável (índice de Bishop menor que 6) (GIMENEZ IC et al, 2006). A grande biodisponibilidade do misoprostol vaginal é um dos fatores que pode explicar o porquê de a via vaginal ser a mais efetiva para o aborto medicamente recomendado (TANG OS et al, 2007). A via vaginal leva também a um menor número de efeitos colaterais. As pesquisas desenvolvidas por FEITOSA et al, 2006, evidenciaram que 95% dos partos por via vaginal ocorreram dentro das primeiras 24 horas da indução, e a taxa de partos por via vaginal foi de 75%, sem efeitos deletérios para o binômio mãe-feto.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1. Diferencia-se estruturalmente desta, de ocorrência natural, devido à presença do metil-éster em C-1, do grupo metil em C-16, em vez de C-15. O metil-éster em C-1 é responsável pelo aumento da potência antissecretória e duração de ação do misoprostol. O misoprostol, no fígado, sofre desesterificação, transformando-se no principal metabólito ativo - ácido misoprostol. Este exerce ação direta nos receptores das prostaglandinas e, atuando no colágeno cervical, provoca mudanças na sua estrutura físico-química, acarretando, como consequência, amolecimento, apagamento e maturação do colo uterino, favorecendo a sua dilatação, além de promover e estimular a contração miometrial.

Propriedades Farmacocinéticas

Estudos farmacocinéticos demonstram que a absorção e eliminação do misoprostol pelo organismo diferem quando a droga é administrada por via oral, sublingual ou vaginal. Por via oral os níveis séricos máximos são alcançados 20 a 30 minutos após a ingestão da droga, restando baixos níveis detectáveis 4 horas após. Por via sublingual o misoprostol alcança mais rapidamente o pico, ocorrendo maior biodisponibilidade sistêmica, medida pela Área Sob a Curva (AUC). No entanto, a concentração plasmática cai rapidamente. Quando administrado por via vaginal, o pico máximo plasmático é alcançado em 40 a 60 minutos, devido à absorção mais retardada que, pelas vias oral e sublingual, mantendo-se estável até 2 horas após a aplicação, seguindo-se lenta redução dos níveis séricos, e encontrando-se 4 horas após a administração 60 a 70% do pico máximo (maior área sob-a-curva altamente significativa com $P < 0.001$, representando a biodisponibilidade do misoprostol) e com 6 horas, níveis ainda detectáveis. A vida média do misoprostol é de aproximadamente 30 minutos em quaisquer das vias utilizadas: oral, sublingual ou vaginal. Deste modo, a diferença na ação sobre a contratilidade uterina representa, mais provavelmente, a diferença no índice de absorção e metabolismo. Pela via vaginal, o primeiro passo no metabolismo hepático pode ser evitado mantendo os níveis plasmáticos elevados por um período mais prolongado. Esta estimulação prolongada do miométrio, induzida pelo misoprostol, redundando no aparecimento e manutenção das contrações uterinas.

Referências:

BISHOP CH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol*; 1964; 24(2):266-268. / BYGDEMAN M. Pharmacokinetics of prostaglandins. *Best Pract Research Clin Obstet Gynecol*, 2003; 17(5):707-716. / GEMZELL-DANIELSSON K, et al. Studies on uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol. *Contraception*, 2006; 74:31-35. / GOODMAN E GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica – Dados farmacocinéticos, 1996; 9ª ed. pg 1317. / KHAN RU, et al. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol*, 2004; 103(5) part 1:866-870. / WING DA, et al. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol*, 2000; 95(6 pt 1):905-908. / ZIEMAN M., et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol*, 1997; 90(1):88-92. / FEITOSA FEL et al. Nova formulação de misoprostol sublingual na indução do trabalho de parto. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(4): 251-5. / FEITOSA, FEL. Misoprostol sublingual versus vaginal para indução do parto. São Paulo, 2005; 129p. Tese (Doutorado) Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2005. / MORAES FILHO, OB et al. Misoprostol sublingual versus vaginal para indução do parto a termo. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(1): 24-3. / ARONSSON A et al. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Human Reproduction*, 2004; 19(1):81-84. / TANG OS et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Human Reproduction*, 2002; 17(2):332-336. / TANG OS et al. Misoprostol: Pharmacokinetics profile, effects on the uterus and side effects. *Int J Gynecol Obst*, 2007; 99:S160-S167. / PREUTTIPTHAN S, HERABUTYA Y. A randomized comparison of vaginal misoprostol and dinoprostona for cervical priming in nulliparous women before operative hysteroscopy. *Fertility and Sterility*, 2006; 86(4):990-994. / FAÚNDES, A et al. Uso de misoprostol em obstetrícia e ginecologia. FLASOG - Federação Latino-Americana de Sociedades de Obstetrícia e Ginecologia,

Segunda edição - Abril, 2007; 01-96. / DE LEÓN, RGP et al. Misoprostol for intrauterine fetal death. Intern J Gynecol Obstet, 2007; 99:S190-S193. / GIMENEZ LC et al. Métodos de maduración cervical: misoprostol como opción terapéutica. Ver Posgr Via Cátedra Med, 2006, 157:7-12.

CONTRAINDICAÇÕES

- Cicatriz uterina
- Cesárea anterior
- Doença vascular cerebral
- Doença coronariana
- Ingestão prévia, num período de 4 horas, de anti-inflamatórios não esteróides. Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

“Este medicamento é contraindicado para uso por homens. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez (Categoria de risco D).”

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para indução do trabalho de parto, o intervalo entre a aplicação de uma dose de Prostokos e a seguinte, não deve ser menor que 6 (seis) horas. Dada à farmacocinética do misoprostol de administração vaginal, descrita acima, intervalos menores que 6 horas levam à somação do efeito e podem provocar hiperestimulação uterina, polissistolia e sofrimento fetal. Havendo contratilidade uterina (duas ou mais contrações em 10 minutos) o misoprostol não deve ser utilizado.

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez (Categoria de risco D).”

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Segundo vários estudos clínicos, não há evidências de interações entre misoprostol e drogas que exerçam sua ação no coração, pulmão ou sistema nervoso central.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **Prostokos**[®] em temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, protegido da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses, a partir da data de fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido.”

“Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.”

Os comprimidos revestidos de **Prostokos**[®] são de formato ovalado, sem sulco, coloração branca, com impressão sulcada indicando o peso em microgramas (mcg).

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

POSOLOGIA E MODO DE USAR

ESTE MEDICAMENTO É DE USO RESTRITO A HOSPITAIS

A manipulação do **Prostokos**[®] deve ser feita por especialista.

Administrar o comprimido no fundo de saco vaginal ou a critério médico.

- Na indução do parto a termo ou próximo ao termo: utilizar a dose de 1 (um) comprimido de **Prostokos**[®] 25mcg de 6 em 6 horas.
- Nos casos em que esteja indicado interromper a gestação em torno das 30 semanas: a dose de 1 (um) comprimido de **Prostokos**[®] 25mcg pode não ser suficiente e haver necessidade de se utilizar 2 (dois) comprimidos (50mcg) em uma só aplicação.
- Na indução de parto com feto morto antes das 30 semanas: já iniciar com 2 (dois) comprimidos de **Prostokos**[®] 25mcg (total 50mcg); aguardar 6 horas e, caso não haja resposta, aumentar a dose para 4 (quatro) comprimidos de **Prostokos**[®] 25mcg (total 100mcg) ou 1 (um) comprimido de **Prostokos**[®] 100 mcg.
- Nos casos de aborto legal: administrar 1 (um) comprimido de **Prostokos**[®] 200mcg de 6 em 6 horas.

ALERTA: Na indução do trabalho de parto, o intervalo entre uma dose de misoprostol e a seguinte, não deve ser menor que 6 horas. Nunca aplique uma nova dose de misoprostol quando já existe contratilidade uterina (duas ou mais contrações em 10 minutos).

REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos secundários, descritos durante o uso do misoprostol e outras prostaglandinas, são: dor abdominal discreta na maioria dos pacientes, diarreia (dose-dependente), flatulência, náuseas, vômitos, fadiga, cefaleia, febre, calafrios, sangramento prolongado e abundante que depende da idade gestacional, sendo mais frequente na apresentação de 200mcg. Estes efeitos tendem a diminuir nas primeiras horas após a eliminação do feto, podendo se prolongar por 24 a 48 horas. Entretanto, a administração de dose tão baixa como a contida na apresentação (25mcg), e aplicada por via vaginal, é muito bem tolerada e raras vezes provoca os efeitos descritos acima.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

A dose tóxica de misoprostol em humanos não foi ainda determinada, quando utilizada a via vaginal. Entretanto, verificou-se que a administração de uma dose, por via oral, acima de 3.000mcg, poderá causar hipóxia e rabdomiólise.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

M.S. 1.1557.0044.003-7 - **Prostokos**® 25mcg (50 comprimidos vaginais)
M.S. 1.1557.0044.002-9 - **Prostokos**® 25mcg (100 comprimidos vaginais)
M.S. 1.1557.0044.004-5 - **Prostokos**® 100mcg (50 comprimidos vaginais)
M.S. 1.1557.0044.005-3 - **Prostokos**® 200mcg (50 comprimidos vaginais)

Farm. Resp.: Cleverson Luiz dos Santos Vigo **CRF-PE** 4539

INFAN-INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A.

Rod. BR 232 - Km 136 - Bairro Agamenon Magalhães - Caruaru-PE CEP: 55.034-640

CNPJ 08.939.548/0001-03

Indústria Brasileira

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresa **Hebron**®

www.hebron.com.br

Atendimento ao consumidor: 0800-724 2022

sac@hebron.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
		Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Mudança do responsável técnico - Mudança nos dizeres Legais	VPS	- 25mcg com vag ct bl al plas inc x 50 - 25mcg com vag ct bl al plas inc x 100 - 100mcg com vag ct bl al plas inc x 50 - 200mcg com vag ct bl al plas inc x 50
		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Mudança de excipiente	VPS	- 25mcg com vag ct bl al plas inc x 50 - 25mcg com vag ct bl al plas inc x 100 - 100mcg com vag ct bl al plas inc x 50 - 200mcg com vag ct bl al plas inc x 50

*VP = Versão Bula para o Paciente / VPS = Versão Bula para o Profissional de Saúde