

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Nalador 500, 0,5 mg, pó para solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola de Nalador 500 contém 0,5 mg de sulprostona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.  
Nalador 500 é um pó liofilizado branco.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

- Indução do aborto (indicação materna ou fetal);
- Indução do parto em caso de feto morto in-útero;
- Tratamento de hemorragia pós-parto por atonia.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Nalador 500 apenas deve ser utilizado por ginecologistas experientes em clínicas equipadas com instalações modernas para a monitorização contínua das funções cardíacas e circulatórias e com instalações para os cuidados intensivos.

De forma a evitar níveis plasmáticos de pico elevados e assegurar a correta monitorização e controlo aquando da administração por perfusão I.V., é fortemente recomendado que a administração do medicamento seja efetuada com um sistema de perfusão automático.

- Indução do aborto; Indução do parto em caso de feto morto in-útero

O conteúdo de uma ampola é dissolvido em 250 ml ou 500 ml de soro fisiológico e administra-se por perfusão intravenosa.

Nalador 500 não deve ser administrado durante mais de 10 horas. Começar a terapia com a dose inicial (A, tabela 1). Se o efeito alvo não for alcançado, a dose pode ser aumentada até à dose máxima (B, tabela 1). A razão de perfusão máxima nunca deve ser excedida, uma vez que maiores concentrações séricas aumentam a possibilidade de reações adversas. A perfusão requer supervisão constante.

Tabela 1)

Volume de perfusão		500 µg de Nalador 500 como perfusão 250 ml				perfusão 500 ml		
Razão de perfusão	de µg/min	ml/min	gotas/min	ml/min	gotas/min	µg/hora		
A: Dose inicial	1,7	0,9	~17	1,7	~34	100		
B: Dose máxima	8,3	4,2	~83	8,3	~166	500		

Dose total máxima: 1500 µg Nalador 500 em 24 horas.

Se o objetivo do tratamento não for alcançado, pode repetir-se a perfusão 12 - 24 horas depois do final da administração.

- Tratamento da hemorragia pós-parto por atonia

Devem ser excluídas razões para uma hemorragia pós-parto que não sejam por atonia. A oxitocina é utilizada como tratamento de primeira linha durante o exame do trato genital para confirmar o diagnóstico. Se o efeito no tratamento com oxitocina é insuficiente, Nalador 500 é administrado imediatamente (= tratamento de segunda linha).

O conteúdo de uma ampola é dissolvido em 250 ml ou 500 ml de soro fisiológico e administra-se por perfusão intravenosa.

Se, durante o tratamento com a dose inicial (A, tabela 2) a hemorragia não cessar ou não diminuir nitidamente dentro de poucos minutos, a dose pode ser aumentada até à dose máxima (B, tabela 2). Após o início do efeito terapêutico, a razão da perfusão intravenosa tem que ser reduzida para a dose de manutenção (C, tabela 2).

Tabela 2)

Volume de perfusão		500 µg de Nalador 500 como perfusão 250 ml				perfusão 500 ml		
Razão de perfusão	de µg/min	ml/min	gotas/min	ml/min	gotas/min	µg/hora		
A: Dose inicial	1,7	0,9	~17	1,7	~34	100		
B: Dose máxima	8,3	4,2	~83	8,3	~166	500		
C: Dose de manutenção	1,7	0,9	~17	1,7	~34	100		

Dose total máxima: 1500 µg Nalador 500 em 24 horas.

Dever-se-ão tomar outras medidas caso não seja possível controlar a situação de risco.

#### 4.3 Contraindicações

- asma brônquica
- bronquite espástica
- perturbações cardíacas pré-existentes (mesmo sem sinais de descompensação)
- antecedentes de doenças vasculares principalmente dos vasos coronários
- hipertensão grave
- perturbações graves da função hepática ou renal
- diabetes mellitus não compensada
- convulsões cerebrais
- glaucoma
- tirotóxicose
- infeções ginecológicas agudas
- colite ulcerosa
- úlcera gástrica aguda
- anemia falciforme
- talassemia
- doenças graves em geral
- anterior intervenção cirúrgica uterina
- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

A indução do parto em casos de feto viável está contraindicada, uma vez que não são de excluir efeitos adversos no feto com a administração de uma prostaglandina sintética com é o caso da sulprostona.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Qualquer tratamento com Nalador 500 para indução de aborto deve ficar concluído com interrupção da gravidez uma vez que são possíveis lesões no feto. Deve efetuar-se sempre uma curetagem mesmo após um aborto aparentemente completo (ver também secção 4.6).

Deve-se ter particular precaução quando a doença cardiovascular ou fatores de risco para doença cardiovascular (consumo de tabaco, hiperlipidemia, diabetes com alterações vasculares) estão presentes. A idade do doente também deve ser tida em conta na avaliação do risco.

A administração intra-arterial accidental deve ser evitada devido ao risco de arterite local com consequente necrose.

Não deve ser utilizada a administração em bólus (a rápida ocorrência de nível plasmático elevado pode levar a um aumento crítico da pressão na circulação pulmonar).

Nalador 500 não deve ser administrado por injeção intracervical/intramietrial.

A injeção intracervical/intramioetrial do Nalador 500 pode, conforme o local da injeção, provocar um inesperado aumento súbito dos níveis plasmáticos de Nalador 500 ou formar um depósito com o potencial de efeitos medicamentosos prolongados que, juntamente com a perfusão intravenosa de Nalador 500, poderá induzir reações adversas.

Uma vez que a bradicardia e/ou a diminuição da pressão sanguínea podem ocorrer, são indicados exames dos parâmetros cardíaco e circulatório.

Pode ocorrer isquemia miocárdial, possivelmente secundária a espasmo coronário associado à utilização de Nalador 500. Tais reações podem originar enfarte do miocárdio, arritmia cardíaca com risco de vida, choque e paragem cardíaca, e pode ser fatal.

Podem ocorrer broncoconstricções em pessoas predispostas. Aumentos da pressão na circulação pulmonar (variando na gravidade para edema pulmonar) podem ocorrer, tal como acontece com as prostaglandinas naturais.

Fluido transitório e desequilíbrios eletrolíticos (eliminação eletrolítica) podem ocorrer, resultado de uma influência reversível na função renal.

A sensibilidade do miométrio às prostaglandinas aumenta com o aumento da duração da gravidez, e a rutura uterina tem sido reportada.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se deve administrar oxitocina juntamente com sulprostona, uma vez que daí pode resultar uma hiperestimulação do útero não evacuado (exceção: hemorragia pós-parto por atonia).

A administração simultânea de analgésicos dos grupos dos anti-inflamatórios não esteroides deve ser evitada uma vez que podem atenuar os efeitos desejados de Nalador 500.

O uso de prostaglandinas para administração local, antes ou em combinação com tratamento com Nalador 500, não tem sido clinicamente testado. Dada a hipótese teórica da combinação de diferentes prostaglandinas poder conduzir a uma potenciação de efeitos desconhecidos, com o risco de indesejáveis efeitos adversos graves, não se pode recomendar um tratamento preliminar ou uma combinação com outras prostaglandinas.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Foram observados efeitos embrioletais e teratogénicos após administração de doses materno-tóxicas em estudos com animais para avaliação do potencial embriotóxico (ver também secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica). Assim, uma vez iniciado o

tratamento com Nalador 500, deve verificar-se a interrupção da gravidez, uma vez que são possíveis lesões no feto. Deve efetuar-se sempre uma curetagem mesmo após um aborto aparentemente completo.

Uma vez que a taxa de perda perinatal também aumentou após a administração de Nalador 500, não se deve utilizar este medicamento para a indução de um parto normal.

#### Amamentação

Não se sabe se a sulprostona é eliminada junto do leite materno. Tendo em consideração a semivida de eliminação da sulprostona, a amamentação é permitida 2 a 3 horas após o fim da infusão.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A tabela em baixo reporta reações adversas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA (MedDRA SOCs). As frequências são baseadas em dados de pós-comercialização e experiência cumulativa com Nalador 500 (por exemplo, literatura).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$
Doenças do sistema nervoso				Sonolência, Dor de cabeça	
Cardiopatias				Bradycardia	Espasmo coronário, Isquémia miocárdica
Vasculopatias		Pressão sanguínea diminuída			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Edema pulmonar, Pressão arterial pulmonar aumentada, Broncoconstrição	
Doenças gastrointestinais	Náuseas, Vômitos	Espasmo gástrico			

ais		(epi- mesogástri co), Diarreia			
Doenças renais e urinárias					Fluido e desequilí brio eletrolític o transitóri os (eliminaç ão electrolíti ca)
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Rutura uterina		
Perturbações gerais e alterações no local de administraçã o		Febre, Temperatu ra corporal aumentada			

O termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever uma determinada reação e os seus sinónimos e condições relacionadas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Sintomas de intoxicação

Broncoconstrição, bradicardia, diminuição da pressão sanguínea, isquémia miocárdial; cianose e dispneia como possíveis sinais de edema pulmonar incipiente. Hiperestimulação do útero (tétano puerperal).

Medidas a adotar no caso de intoxicação

Se necessário, aplicar cuidados médicos intensivos no caso de broncoconstrição, bradicardia, diminuição da pressão sanguínea e sinais de edema pulmonar incipiente.

O uso, em princípio apropriado, de simpaticomiméticos- $\beta$  adrenérgicos em broncoconstrição, bradicardia e tétano puerperal está associado a um potencial risco de indução de edema pulmonar em mulheres grávidas. Devido a este facto, a relação risco benefício desta terapêutica deve ser avaliada, para cada caso individual.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 7.2.2 – Aparelho Geniturinário. Medicamentos que atuam no útero. Prostaglandinas, código ATC: G02AD05

Nalador 500 contém sulprostona, um derivado sintético da prostaglandina E<sub>2</sub>. O seu perfil de ação farmacológica é dominado pelos efeitos sobre os órgãos de musculatura lisa, principalmente sobre os músculos lisos do útero. Isto significa que existe uma dissociação entre os efeitos desejados, os efeitos terapêuticos usuais e efeitos indesejados sobre os músculos lisos.

Devido ao facto do Nalador 500 ter um elevado efeito seletivo sobre o útero, não influencia tanto a função de outros músculos lisos, como as prostaglandinas naturais. Daqui resulta uma dissociação entre os efeitos desejáveis, terapêuticamente eficazes e os efeitos indesejáveis.

Tal como a prostaglandina E<sub>2</sub> natural, o perfil de ação da sulprostona inclui uma redução do tónus simpático, sendo uma das possíveis manifestações a bradicardia.

No útero grávido, a sulprostona atua tanto no corpo uterino como no colo. A contração induzida do corpo uterino e constrição dos vasos uterinos provoca uma suave e rápida separação da placenta do corpo uterino e a expulsão do feto. A nível do colo uterino, a sulprostona induz uma lenta e suave dilatação do canal cervical que, em muitos casos, obvia ou facilita consideravelmente a dilatação mecânica com os seus riscos associados.

Estes efeitos - contrações uterinas e abertura do canal cervical - são aproveitados para a indução da interrupção de gravidez em situações patológicas (indicação fetal ou materna) como, por exemplo, aborto incompleto, mola hidatiforme e morte fetal intrauterina.

Contrações uterinas rápidas, eficazes e contínuas são de particular importância em casos de hemorragia grave por atonia após parto.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Por definição, a sulprostona administrada por via intravenosa é completamente biodisponível.

### Distribuição

Os níveis da substância durante a perfusão intravenosa dependem da dose de sulprostona administrada por unidade de tempo. A concentração plasmática máxima de 0,3 nmol/l (= 140 ng/l) foi atingida no final de uma perfusão de 10 horas, com uma velocidade de perfusão de 100 µg/h. Seguidamente, a concentração da substância diminuiu rapidamente, encontrando-se, 2 horas depois, abaixo do limite de deteção.

Apenas 20-30% da sulprostona administrada se liga à albumina, em concentrações plasmáticas tais como as que se verificam após utilização terapêutica. Consequentemente, é improvável que a ligação às proteínas plasmáticas tenha qualquer efeito nos parâmetros farmacocinéticos.

### Eliminação

A sulprostona é exclusivamente eliminada sob a forma de metabolitos - aproximadamente 85% da dose por via renal, o resto através da bÍlis. Mais de 75% da dose administrada é eliminada com uma semivida < 2 horas; os restantes 25% são eliminados com uma semivida de cerca de 20 horas.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

### Toxicidade sistémica

Estudos de tolerância efetuados após administração i.v. única e administração i.v. repetida mostraram que não são de esperar efeitos tóxicos quando o Nalador 500 é administrado de acordo com a posologia estabelecida.

### Toxicidade reprodutiva

Foram observados efeitos embrioletais e teratogénicos após administração de doses tóxicas a fêmeas grávidas em estudos com animais para avaliação do potencial embriotóxico (ver também secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento).

### Potencial genotóxico, mutagénico, tumorigénico

Estudos *in vitro* e *in vivo* não evidenciaram potencial mutagénico.



Não se efetuaram estudos em animais sobre um potencial tumorigénico de Nalador 500. Estes não foram considerados necessários uma vez que a estrutura é muito semelhante à das prostaglandinas endógenas e o Nalador 500 possui uma semivida muito curta, não se tendo obtido nos ensaios de genotoxicidade indicações sobre uma mutagenicidade e também porque o Nalador 500 é geralmente utilizado numa só vez.

Tolerância local e potencial de sensibilização por contacto.

Estudos de tolerância local não indicaram o aparecimento de quaisquer reações de incompatibilidade após a administração de Nalador 500 seguindo a posologia estabelecida para seres humanos.

Estudos com Nalador 500 não mostraram potencial de sensibilização por contacto.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Povidona  
Cloridrato de trometamol

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os indicados na secção 4.2 o.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

A solução reconstituída deve ser utilizada num prazo até 12 horas após a sua preparação (ver também secção 6.4).

### 6.4 Precauções especiais de conservação

As ampolas de Nalador 500 devem ser conservadas a temperaturas entre 2°C e 8°C, no frigorífico. Este intervalo pode ser apenas excedido por um máximo de 8 dias, evitando temperaturas superiores a 25°C.

As soluções reconstituídas devem ser armazenadas no frigorífico a uma temperatura entre 2° e 8° C, devendo ser usadas num prazo até 12 horas após a sua preparação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro classe hidrolítica I, castanhas, de 2 ml, contendo 7,5 mg de pó para solução para perfusão.

Embalagens de 3 ampolas.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para a preparação e manuseamento, ver, por favor, secção 4.2.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal S.A.  
Rua Quinta do Pinheiro 5  
2794-003 Carnaxide  
Portugal

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2144483 – 3 unidades de pó para solução para perfusão, 0,5 mg, ampola de vidro classe hidrolítica I castanho

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06 de outubro de 1992  
Data da última renovação: 18 de novembro de 2010

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2014