

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nalador 0,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Trockenampulle enthält 0,5 Milligramm Sulproston.

1 Durchstechflasche enthält 0,5 Milligramm Sulproston.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer intravenösen Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Abortinduktion (maternale oder fetale Indikation)
 - intakte Schwangerschaft im 1. und 2. Trimenon
 - Missed abortion
 - Blasenmole
- Geburtseinleitung bei intrauterinem Fruchttod
- Behandlung postpartaler atonischer Blutung, wenn die Standardtherapie nicht ausreichend oder nicht indiziert ist (s. 4.2)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nalador soll nur durch erfahrene Gynäkologen in Kliniken mit modernen Möglichkeiten zur kontinuierlichen Überwachung der Herz- und Kreislauffunktion und der Wehentätigkeit, sowie Einrichtungen zur intensiv-medizinischen Behandlung angewandt werden.

Um hohe Spitzen-Plasmakonzentrationen zu vermeiden und eine korrekte Überwachung und Steuerung der intravenösen Infusion zu gewährleisten, wird nachdrücklich empfohlen, das Arzneimittel über ein automatisches Infusionssystem zu verabreichen.

- Abortinduktion oder Geburtseinleitung bei intrauterinem Fruchttod:

Die Applikation von Nalador soll einen Zeitraum von 10 Stunden nicht überschreiten. Die Behandlung ist mit der Anfangsdosis (A, Tabelle 1) einzuleiten. Wird die gewünschte Wirkung nicht erreicht, kann die Dosis bis zur Höchstdosis (B, Tabelle 1) gesteigert werden. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit soll auf keinen Fall überschritten werden, da die höheren Serumkonzentrationen die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Wirkungen erhöhen. Die Infusion erfordert eine ständige Überwachung.

Tabelle 1)

Infusionsmenge		500 Microgramm Nalador als				
		250-ml Infusion		500-ml Infusion		
Infusionsgeschwindigkeit	Microgramm/min	ml/min	Tropfen/min	ml/min	Tropfen/min	Microgramm/Std.
A: Anfangsdosis	1,7	0,9	~ 17	1,7	~ 34	100
B: Maximale Dosis	8,3	4,2	~ 83	8,3	~ 166	500

Maximale Gesamtdosis: 1500 Microgramm Nalador über 24 Stunden

Wenn das Therapieziel nicht erreicht ist, kann 12 - 24 Stunden nach Applikationsende die Infusion wiederholt werden.

- Postpartale atonische Blutung

Andere Gründe für eine postpartale Blutung außer Atonie müssen ausgeschlossen werden. Oxytocin soll als First-line-Therapie während der Untersuchung des Genitaltraktes verabreicht werden, um die Diagnose zu bestätigen. Wenn der Behandlungseffekt von Oxytocin ungenügend ist, soll Nalador unmittelbar danach verabreicht werden (= Second line Behandlung).

Falls die Blutung während der Behandlung mit der Anfangsdosis (A, Tabelle 2) nicht aufhört bzw. innerhalb einiger Minuten nicht deutlich abnimmt, kann die Dosis bis zur maximalen Dosis (B, Tabelle 2) gesteigert werden. Nachdem sich eine therapeutische Wirkung gezeigt hat, ist die intravenöse Infusionsgeschwindigkeit auf die Erhaltungsdosis (C, Tabelle 2) herabzusetzen.

Tabelle 2)

Infusionsmenge		500 Microgramm Nalador als				
		250-ml Infusion		500-ml Infusion		
Infusionsgeschwindigkeit	Microgramm/min	ml/min	Tropfen/min	ml/min	Tropfen/min	Microgramm/Std.
A: Anfangsdosis	1,7	0,9	~ 17	1,7	~ 34	100
B: Maximale Dosis	8,3	4,2	~ 83	8,3	~ 166	500
C. Erhaltungsdosis	1,7	0,9	~17	1,7	~ 34	100

Maximale Gesamtdosis: 1500 Microgramm Nalador über 24 Stunden

Lässt sich die bedrohliche Situation nicht beherrschen, müssen andere Maßnahmen ergriffen werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

4.3. Gegenanzeigen

- Bronchialasthma
- spastische Bronchitis
- Lungenödem
- vorgeschädigtes Herz (auch ohne Anzeichen einer Dekompensation)
- Gefäßerkrankungen in der Anamnese, insbesondere der Koronargefäße
- schwere Hypertonie
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- dekompensierter Diabetes mellitus
- zerebrale Krampfleiden
- Glaukom
- Thyreotoxikose
- akute gynäkologische Infektionen
- Colitis ulcerosa
- akutes Ulcus ventriculi
- Sichelzellenanämie
- Thalassämie
- schwere Erkrankungen im Allgemeinen
- vorausgegangene Uterusoperationen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Eine Geburtseinleitung bei lebensfähigem Kind ist kontraindiziert, da nachteilige Wirkungen auf den Fetus bei einem synthetischen Prostaglandin wie Sulproston nicht auszuschließen sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Jede Nalador-Behandlung zur Einleitung des Aborts ist mit dem Abbruch der Schwangerschaft zu beenden, da eine Schädigung des Fetus wahrscheinlich ist. Auch bei einem scheinbar vollständigen Abort muss in jedem Fall kürettiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Besondere Vorsicht ist geboten bei bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren (Tabakkonsum, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen). Auch das Alter der Patientin sollte in die Risikoabschätzung einbezogen werden.

Eine versehentliche intraarterielle Anwendung ist wegen der Gefahr einer lokalen Arteriitis mit nachfolgender Nekrose zu vermeiden.

Nicht als Bolus injizieren (rasch anflutende hohe Plasmaspiegel können zu kritischer Druckerhöhung im Lungenkreislauf führen).

Nalador darf nicht als Intrazervikal- oder Intramyometrialinjektion verabreicht werden.

Die Intrazervikal-/Intramyometrialinjektion von Nalador kann – je nach Applikationsort – zu einem unbeabsichtigten schnellen Anstieg des Nalador-Plasmaspiegels führen oder ein Depot bilden, was potenziell zu einer Verlängerung der Arzneimittelwirkungen und insbesondere zusammen mit der intravenösen Infusion zu Nebenwirkungen führen könnte.

In Folge der reversiblen Beeinflussung der Nierenfunktion können vorübergehend Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts (Elektrolytausscheidung) auftreten.

Da Bradykardie und/oder Änderungen des Blutdrucks auftreten können, sind entsprechende Kontrollen der Herz- und Kreislaufparameter angezeigt.

Während Postmarketing-Studien mit Sulproston wurden über Fälle von Bluthochdruck berichtet, gelegentlich in Zusammenhang mit schwerwiegenden kardiovaskulären Reaktionen, besonders dann wenn die für den Anfang empfohlene Infusionsgeschwindigkeit nicht eingehalten wurde (über 100 µg/h) oder wenn die Infusionsgeschwindigkeit im Fall eines unzureichenden therapeutischen Ansprechens nicht schrittweise erhöht wurde.

Wenn die Infusionsgeschwindigkeit aufgrund ungenügenden therapeutischen Ansprechens erhöht werden muss, muss dies schrittweise geschehen um kardiovaskuläre Komplikationen zu vermeiden. Die hypertensive Reaktion endet im Allgemeinen innerhalb von 30 Minuten nach der Dosisreduktion oder nach Absetzen von Sulproston.

Myokardischämien können möglicherweise infolge von Koronarspasmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Nalador auftreten. Diese Reaktionen können zu Herzinfarkt, lebensbedrohlichen Herzarrhythmien, Schock und Herzstillstand und auch zum Tod führen.

Bronchokonstriktionen können bei bestehender Prädisposition auftreten. Wie bei natürlichen Prostaglandinen kann es zu Druckerhöhungen im Pulmonalkreislauf (bis hin zum Lungenödem) kommen, weshalb die Atmung regelmäßig zu kontrollieren ist.

Die Empfindlichkeit des Myometriums auf Prostaglandine steigt mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft an und es wurden Uterusrupturen berichtet.

Zur Anwendung von Nalador zusammen mit Methylergometrin und Oxytocin beachten Sie bitte Abschnitt 4.5.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Nalador zusammen mit Methylergometrin oder ähnlichen Ergot-Derivaten kann zu einer Erhöhung des Risikos für koronare Vasokonstriktion und darauf folgender Myokardischämie mit möglicherweise lebensbedrohlichem oder tödlichem Ausgang führen.

Oxytocin darf nicht gleichzeitig mit Sulproston angewendet werden, da die Möglichkeit der Überstimulation eines nicht entleerten Uterus besteht (Ausnahme: postpartale atonische Blutung).

Die gleichzeitige Gabe von Schmerzmitteln aus der Gruppe nichtsteroidaler Entzündungshemmer ist zu vermeiden, weil erwünschte Wirkungen von Sulproston vermindert werden können.

Die Anwendung lokal applizierbarer Prostaglandine vor Beginn oder in Kombination mit einer Nalador-Behandlung ist klinisch nicht geprüft. Im Hinblick auf theoretisch denkbare, in ihrer Auswirkung nicht bekannte Summationseffekte mit dem Risiko schwerer unerwünschter Nebenwirkungen kann eine Vorbehandlung oder Kombination mit anderen Prostaglandinen nicht empfohlen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien zur Erfassung des embryotoxischen Potentials zeigten nach maternal-toxischen Dosierungen embryoletale und teratogene Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Daher muss sichergestellt werden, dass eine einmal begonnene Behandlung mit Nalador zu einem Abbruch der Schwangerschaft führt, da eine Schädigung des Fetus wahrscheinlich ist.

Auch bei einem scheinbar vollständigen Abort muss in jedem Fall kürettiert werden.

Da die Verabreichung von Nalador zu einem Anstieg der perinatalen Abortusrate führte, darf das Produkt nicht zur Einleitung der Geburt eines lebensfähigen Kindes verwendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sulproston in die Muttermilch übertritt. Physiko-chemische Daten zu Nalador zeigen, dass aufgrund der mäßig lipophilen Eigenschaften von Nalador mit einem Übertritt in die Muttermilch für einen kurzen Zeitraum nach Verwendung von Nalador gerechnet werden muss.

Unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeit von Sulproston darf 2 – 3 Stunden nach Beendigung der Infusion gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nalador hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die unerwünschten Wirkungen nach Systemorganklassen laut MedDRA aufgeführt (MedDRA SOCs). Die Angaben zur Häufigkeit basieren auf Postmarketing-Daten sowie der gesamten mit Nalador gesammelten Erfahrung (z. B. aus der Literatur).

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, <1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000, <1/100	Selten ≥ 1/10 000, <1/1 000	Sehr selten < 1/10 000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems				Schläfrigkeit, Kopfschmerzen		
Herzerkrankungen				Bradykardie	Koronarspasmen, Myokardischämie	Hypertonie
Gefäßerkrankungen		verminderter Blutdruck				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Lungenödem, Erhöhung des Drucks im Pulmonalkreislauf Bronchokonstriktion		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	gastro-intestinale Krämpfe (Ober- und Mittelbauch), Diarrhoe				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					vorübergehendes Wasser- und Elektrolytungleichgewicht (Elektrolytausscheidung)	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Uterusruptur			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, erhöhte Körpertemperatur				
Erkrankungen des Immunsystems						Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria,

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, <1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000, <1/100	Selten ≥ 1/10 000, <1/1 000	Sehr selten < 1/10 000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
						allergischer Schock)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

▪ Symptome der Intoxikation

- Bronchokonstriktion
- Bradykardie
- Blutdruckänderung
- Myokardischämie
- Zyanose und Dyspnoe als mögliche Hinweise eines beginnenden Lungenödems
- Überstimulierung des Uterus (Tetanus uteri)

▪ Maßnahmen bei Intoxikationen

- Gegebenenfalls intensiv-medizinische Behandlung bei Bronchokonstriktion, Bradykardie, Blutdruckabfall und Anzeichen eines beginnenden Lungenödems.
 - Die im Prinzip sinnvolle Anwendung von β -adrenergen Sympathomimetika bei Bronchokonstriktion, Bradykardie und Tetanus uteri ist mit dem potenziellen Risiko der Auslösung eines Lungenödems bei Schwangeren behaftet. Deshalb sind im Einzelfall therapeutischer Nutzen und entsprechende Risiken einer derartigen Therapie abzuwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prostaglandine
 ATC-Code: G02AD05

Wirkmechanismus

Nalador enthält Sulproston, ein synthetisches Prostaglandin-E₂-Derivat. Im Vordergrund der pharmakologischen Wirkung steht der Effekt auf die glatte Muskulatur der Organe, insbesondere die Stimulierung der glatten Muskulatur des Uterus. Dieses Wirkprofil bedingt eine Dissoziation zwischen erwünschten, therapeutisch nutzbaren und unerwünschten Effekten auf die glatte Muskulatur.

Da Sulproston eine äußerst selektive Wirkung auf den Uterus aufweist, werden andere glattemuskuläre Systeme - zum Unterschied zu den natürlichen Prostaglandinen - in erheblich geringerem Maße beeinflusst. Dies hat eine Dissoziation zwischen erwünschten, therapeutisch nutzbaren und unerwünschten Wirkungen zur Folge.

Zum Wirkprofil von Sulproston gehört wie beim natürlichen Prostaglandin E₂ eine Hemmung des Sympathikotonus, die sich u. a. als Bradykardie manifestiert.

Am graviden Uterus hat Sulproston einen Effekt sowohl auf das Corpus uteri als auch auf die Cervix. Die induzierte Kontraktion des Uterus und die Konstriktion intrauteriner Blutgefäße bewirken eine rasche und schonende Ablösung der Placenta und Expulsion des Fetus. An der Cervix kommt es zur langsamen und schonenden Dilatation des Cervixkanals, die in vielen Fällen eine mechanische, mit Risiken verbundene Dilatation überflüssig macht oder sie zumindest wesentlich erleichtert.

Diese Effekte – Uteruskontraktion und Cervixdilatation – sind zur Induktion einer Schwangerschaftsunterbrechung unter pathologischen Bedingungen (mütterliche oder fetale Indikation), wie z. B. bei Missed Abortion, Blasenmole und intrauterinem Fruchttod, nutzbar.

Auch im Fall von atonischen uterinen Blutungen nach der Geburt lassen sich die spezifischen uteruskontrahierenden Effekte von Sulproston therapeutisch einsetzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Definitionsgemäß ist die Bioverfügbarkeit von Sulproston bei intravenöser Verabreichung vollständig.

- Verteilung

Der Wirkstoffspiegel während der intravenösen Infusion ist abhängig von der Sulproston-Dosis, die per Zeiteinheit verabreicht wird. Eine maximale Plasmakonzentration von 0,3 nmol/l (= 140 ng/l) wurde am Ende einer 10-stündigen Infusion bei einer Infusionsrate von 100 µg/l erreicht. Danach nahm die Konzentration rasch ab und war nach zwei Stunden unterhalb der Nachweisgrenze.

Bei Plasmaspiegeln, wie sie nach therapeutischer Anwendung auftreten, werden nur rund 20–30 % des vorhandenen Sulprostons an Albumin gebunden. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Plasmaproteinbindung eine Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter besitzt.

- Elimination

Sulproston wird ausschließlich in Form von Metaboliten ausgeschieden, und zwar etwa 85% der Dosis über die Niere, der Rest mit der Galle. Mehr als 75% der verabreichten Substanz eliminiert der Körper innerhalb von 6 Stunden mit einer Halbwertszeit von weniger als 2 Stunden, die verbleibenden 25% mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- Systemische Toxizität

Verträglichkeitsstudien bei einmaliger und wiederholter intravenöser Injektion haben gezeigt, dass bei vorschriftsmäßiger Anwendung von Nalador weder ein toxischer Effekt noch eine Organschädigung zu erwarten ist. Die typischen pharmakologischen Effekte der Prostaglandine wie Erbrechen, Diarrhoe und Zirkulationsstörung wurden bereits nach therapeutischer Dosierung, wie sie beim Menschen angewandt wird, beobachtet. Diese Effekte sind daher auch beim Menschen zu erwarten.

- Reproduktionstoxizität

In Tierversuchen zum embryotoxischen Potential wurden nach maternal-toxischen Dosen embryoletale und teratogene Wirkungen beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.6).

- Genotoxisches Potential, Mutagenität, Karzinogenität

In-vitro und in-vivo-Studien zur Evaluierung der Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Es wurden keine Tierversuche zur Untersuchung der Kanzerogenität von Nalador durchgeführt. Dies wird als nicht notwendig erachtet, da die Struktur weitgehend der körpereigenen endogenen Prostaglandine entspricht, die Halbwertszeit sehr kurz ist, genotoxische Studien keinerlei Hinweise auf Mutagenität ergeben haben und Nalador generell nur einmalig angewandt wird.

- Lokale Verträglichkeit und kontaktsensibilisierendes Potential

Studien zur lokalen Verträglichkeit ergaben keine Hinweise auf zu erwartende lokale Unverträglichkeitsreaktionen bei der Anwendung des Präparates am Menschen.

Die Untersuchung auf ein mögliches kontaktsensibilisierendes Potential zeigte keine Hinweise auf einen derartigen Effekt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K 15 - < 18

Trometamolhydrochlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die rekonstituierte Lösung sollte sofort verdünnt werden.

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde nach Verdünnung für 12 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Mit der Verabreichung der gebrauchsfertigen Zubereitung sollte sofort begonnen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml -Ampulle aus Braunglas Typ I

3 x 2 ml Ampullen

2 ml Durchstechflasche aus Braunglas Typ 1, verschlossen mit einem grauen Chlorbutyl-Silikonstopfen und Aluminium- Bördelkappe und PP-Flip-off-Scheibe.

3 x 2 ml Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Zubereitung

Nach der Rekonstitution mit physiologischer Kochsalzlösung sollte die Lösung in der Ampulle klar und frei von Partikeln sein.

Der Inhalt einer Ampulle Nalador sollte sofort in 250 ml bzw. 500 ml physiologischer Kochsalzlösung zur intravenösen Infusion aufgelöst werden.

Nach der Rekonstitution mit physiologischer Kochsalzlösung sollte die Lösung in der Durchstechflasche klar und frei von Partikeln sein.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Nalador sollte sofort in 250 ml bzw. 500 ml physiologischer Kochsalzlösung zur intravenösen Infusion aufgelöst werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-17577

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.06.1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.03.2012

10. STAND DER INFORMATION

06.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig