

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nalador-500, 500 µg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 500 µg Sulproston

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer intravenösen Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Vorbereitung einer instrumentellen Ausräumung des Uterus:

Abortinduktion bei

- a) intakter Schwangerschaft
- b) Missed abortion
- c) Blasenmole

- Geburtseinleitung bei intrauterinem Fruchttod
- Behandlung postpartaler atonischer Blutungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nalador-500 soll nur durch erfahrene Frauenärzte in Kliniken mit modernen Möglichkeiten zur laufenden Überwachung der Herz- und Kreislauffunktionen und Einrichtungen zur intensivmedizinischen Behandlung angewendet werden.

Abortinduktion und Geburtseinleitung bei intrauterinem Fruchttod

Die Applikation von Nalador-500 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 sollte auf keinen Fall überschritten werden, da die höheren Serumkonzentrationen die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen erhöhen. Die Infusion erfordert eine ständige Überwachung.

Tabelle 1)

Infusionsmenge		500 µg Nalador-500 als				µg/Std.
		250-ml-Infusion		500-ml-Infusion		
Infusionsgeschwindigkeit	µg/min	ml/min	Tropfen/min	ml/min	Tropfen/min	
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 µg Nalador-500 über 24 Stunden

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

Postpartale atonische Blutung

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 µg Nalador-500 als				µg/Std.
		250-ml-Infusion		500-ml-Infusion		
Infusionsgeschwindigkeit	µg/min	ml/min	Tropfen/min	ml/min	Tropfen/min	
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 µg Nalador-500 über 24 Stunden

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

Art der Anwendung

Intravenöse Infusion

Um bei der i.v.-Infusion hohe Plasmaspiegel zu vermeiden, empfiehlt sich zur Steuerung und Überwachung der Infusion der Einsatz eines Infusomaten^{®1} oder Perfusors^{®2}.

Kinder und Jugendliche

Nalador-500 darf bei Kindern und Jugendlichen bis zur Menarche nicht angewendet werden.

Es liegen keine systematischen klinischen Untersuchungen zur Anwendung bei Patientinnen unter 18 Jahren vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bronchialasthma, spastische Bronchitis, vorgeschädigtes Herz (auch ohne Dekompensationszeichen), Gefäßerkrankungen in der Anamnese, insbesondere der Koronargefäße, schwere Hypertonie, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (Besonderer Hinweis: Bei sonstigen Nierenfunktionsstörungen verlangsamte Ausscheidung von PVP beachten.), dekompensierter Diabetes mellitus, zerebrale Krampfleiden, Glaukom, Thyreotoxikose, akute gynäkologische Infektionen, Colitis ulcerosa, akutes

¹WZ. B. Braun Medical AG

²WZ. B. Braun Medical AG

Ulcus ventriculi, Sichelzellenanämie, Thalassämie, Krankheiten des rheumatischen Formenkreises (wie chronische Polyarthrit), allgemeine schwere Krankheiten, vorausgegangene Uterusoperationen. Eine Geburtseinleitung bei lebensfähigem Kind ist kontraindiziert, da bei einem synthetischen Prostaglandin wie Sulproston nachteilige Wirkungen auf die Frucht nicht auszuschließen sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Jede Behandlung mit Nalador-500 muss zu einer Beendigung der Schwangerschaft führen, da Schädigungen des Fötus wahrscheinlich sind. Nach jeder im Zusammenhang mit einem Schwangerschaftsabbruch begonnenen Nalador-500-Behandlung muss - wegen möglicher Schädigungen der Frucht - kürettiert werden. Dies gilt auch bei einem komplett erscheinenden Abort (siehe Abschnitt 4.6).

Nalador-500 darf nur unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen-Risiko sowie Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen angewendet werden. Auch das Alter der Patientin sollte in diese Abwägung einbezogen werden. Dies gilt insbesondere bei bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren (insbesondere Nikotinabusus, aber auch Hyperlipidämie, Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen und Hypertonus).

Bei einer postpartalen Blutung sind andere Gründe als eine Atonie auszuschließen. Zur Bestätigung der Diagnose sollte Oxytocin während der Untersuchung des Genitaltrakts als first-line-Therapie gegeben werden. Falls sich die Therapiewirkung von Oxytocin als unzureichend erweist, ist sofort Nalador-500 zu verabreichen (= second-line-Behandlung).

Die Infusion erfolgt intravenös. Eine 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-500 darf nicht als Intrazervikal- oder Intramyometrialinjektion verabreicht werden.

Die Intrazervikal- oder Intramyometrialinjektion von Nalador-500 kann – je nach Applikationsort – zu einem unbeabsichtigten schnellen Anstieg des Nalador-Plasmaspiegels führen oder ein Depot bilden, was potentiell zu einer Verlängerung der Arzneimittelwirkungen und zusammen mit der intravenösen Infusion zu Nebenwirkungen führen könnte.

Sehr selten wurden Bradykardien und (oder) Blutdruckabfall beobachtet.

Da Bradykardien und/oder Blutdruckveränderungen auftreten können, sind entsprechende Untersuchungen der Herz- und Kreislaufparameter angezeigt.

Nach der Zulassung wurden bei Sulproston Fälle von Bluthochdruck, gelegentlich in Verbindung mit schwerwiegenden kardiovaskulären Reaktionen, berichtet, insbesondere wenn die initial empfohlene Infusionsgeschwindigkeit nicht eingehalten wurde (mehr als 100µg/h) oder wenn diese bei unzureichendem therapeutischen Ansprechen nicht schrittweise erhöht wurde.

Falls die Infusionsgeschwindigkeit aufgrund von unzureichendem Behandlungserfolg erhöht werden muss, soll dieses schrittweise erfolgen, um kardiovaskuläre Komplikationen zu vermeiden. Ein Rückgang des Bluthochdrucks trat üblicherweise innerhalb von 30 min nach der Dosisreduktion oder der Beendigung der Sulproston-Zufuhr ein.

In seltenen Fällen können im Zusammenhang mit der Anwendung von Nalador-500 – möglicherweise infolge von Koronarspasmen – Myokardischämien auftreten, die zu Herzinfarkt, lebensbedrohlichen Herzarrhythmien, Schockzuständen, Herzstillstand führen können, auch mit letalem Ausgang.

Bei bestehender Disposition können bronchokonstriktorische Reaktionen auftreten. Im Einzelfall kann es zur Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf (bis hin zum Lungenödem) kommen.

Als Folge einer reversiblen Beeinflussung der Nierenfunktion können vorübergehend Störungen der Wasser- und Elektrolytausscheidung auftreten.

Die Sensibilität des Myometriums auf Prostaglandine steigt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer, vereinzelte Fälle von Uterusrupturen sind berichtet worden.

Zur Anwendung von Nalador-500 zusammen mit Methylergometrin oder ähnlichen Ergotaminderivaten siehe Abschnitt 4.5.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Nalador-500 zusammen mit Methylergometrin oder ähnlichen Ergotaminderivaten kann zu einem erhöhten Risiko für eine koronare Vasokonstriktion und dadurch zu einer möglicherweise lebensbedrohlichen oder tödlich verlaufenden myokardialen Ischämie führen.

Zusammen mit Sulproston soll kein Oxytocin angewendet werden, da die Möglichkeit der Überstimulation eines nicht entleerten Uterus besteht (Ausnahme: postpartale atonische Blutungen).

Die gleichzeitige Gabe von Schmerzmitteln aus der Gruppe nichtsteroidaler Entzündungshemmer ist zu vermeiden, weil erwünschte Wirkungen von Nalador-500 vermindert werden können.

Die Anwendung lokal applizierbarer Prostaglandine vor Beginn oder in Kombination mit einer Nalador-500-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

Jede Behandlung mit Nalador-500 muss zu einer Beendigung der Schwangerschaft führen, da Schädigungen des Fötus wahrscheinlich sind. Nach jeder im Zusammenhang mit einem Schwangerschaftsabbruch begonnenen Nalador-500-Behandlung muss - wegen möglicher Schädigungen der Frucht - kürettiert werden. Dies gilt auch bei einem komplett erscheinenden Abort.

In tierexperimentellen Prüfungen auf embryotoxische Wirkung traten nach maternal-toxischen Dosierungen ($\geq 0,05$ mg/kg) embryonale und teratogene Effekte auf (s. Abschnitt 5.3). Ferner wurde eine auf die pharmakologische Wirkung zurückzuführende erhöhte perinatale Verlustrate nach Verabreichung von 0,5 mg/kg beobachtet. Aus diesen Befunden ist für die therapeutische Anwendung von Sulproston nur deshalb kein Risiko für die menschliche Frucht abzuleiten, weil jede mit dem Präparat Nalador-500 begonnene Behandlung mit dem Abbruch der Schwangerschaft zu beenden ist.

Stillzeit

Es liegen keine Untersuchungsergebnisse vor, die darüber Auskunft geben, inwieweit Sulproston in die Muttermilch übertritt.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen traten Übelkeit und Erbrechen auf.

In der nachstehenden Tabelle sind die unerwünschten Wirkungen nach Systemorganklassen laut MedDRA aufgeführt (MedDRA SOCs). Die Angaben zur Häufigkeit sind Daten aus der

Anwendungsbeobachtung sowie der gesamten mit Nalador gesammelten Erfahrung (z. B. aus der Literatur) entnommen.

System-org anlasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, <1/10	Gele- gent- lich ≥ 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)
Erkrankun- gen des Immun-syst ems						Überempfindlichkeits-rea ktionen (Urtikaria, allergischer Schock)
Erkrankung en des Nervensyste ms				Schläfrigkeit, Kopfschmerzen		
Herz- erkrankunge n				Bradykardie	Spasmen der Koronar- arterien, Myokard- ischämie	
Gefäß- erkrankunge n		verminder ter Blutdruck				Bluthochdruck
Erkrankung en der Atemwege, des Brustraums und Mediastinu ms				Lungenöd em, Erhöhung des pulmonar- arteriellen Drucks, Broncho- konstrikti on		
Erkrankung en des Gastro- intestinal- trakts	Übelkei t, Erbrech en	Gastro- spasmus (Ober- und Mittelbau ch), Durchfall				
Erkrankung en der Nieren und Harnwege					vorübergehe ndes Wasser- und Elektrolyt- ungleich- gewicht (der Elektrolyt- ausscheidun g)	
Schwanger- schaft, Wochenbett und perinatale Erkrankung en			Uterus- ruptur			
Allgemeine Erkrankung en und Be- schwerden am Verab- reichungsort		Fieber, erhöhte Körper- temperatu r				

Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

Zu weiteren Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung beschrieben wurden, wie bronchokonstriktorische Reaktionen, Bradykardien, Blutdruckabfall, Beeinflussung der Nierenfunktion, sowie Fällen von Koronarspasmen und Myokardischämie siehe Abschnitt 4.4.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bronchokonstriktion, Bradykardie, Blutdruckveränderungen; Myokardischämie; Cyanose und Dyspnoe als mögliche Hinweise auf ein beginnendes Lungenödem, Überstimulierung des Uterus (Tetanus uteri).

Therapie von Intoxikationen

Bei Bronchokonstriktion, Bradykardie, Blutdruckabfall und Anzeichen eines beginnenden Lungenödems ggf. intensiv-medizinische Behandlung.

Die bei Bronchokonstriktion, Bradykardie und Überstimulierung des Uterus im Prinzip sinnvolle Anwendung von β -adrenergen Sympathomimetika ist mit dem potentiellen 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

Nalador-500 enthält Sulproston, ein synthetisches Prostaglandin-E₂-Derivat. Im Vordergrund der pharmakologischen Wirkbilder dieser Substanzen stehen Einflüsse auf glattmuskuläre Organe.

Sulproston stimuliert in erster Linie die glatte Muskulatur des Uterus. Andere glattmuskuläre Systeme, wie Darm, Blutgefäße, Atemwege, werden in geringerem Maße beeinflusst, wobei generell eine Tonussteigerung auftritt. Dieses Wirkprofil bedingt eine Dissoziation zwischen erwünschten, therapeutisch nutzbaren und unerwünschten glattmuskulären Wirkungen. Zum Wirkprofil von Sulproston gehört andererseits eine Hemmung der adrenergen Transmitterfreisetzung, die sich u. a. am Herzen manifestiert.

Am graviden Uterus hat Sulproston einen Effekt sowohl auf das Corpus uteri als auch auf die Zervix. Durch Kontraktion des Corpus uteri und Konstriktion uteriner Gefäße werden eine rasche und schonende Ablösung der Plazenta von der Haftfläche und eine Expression der gelösten Fruchtanlage bewirkt. Am Gebärmutterhals kommt es zum "Softening" oder "Priming", d. h. zu einer langsamen und schonenden Dilatation des Zervixkanals.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die biologische Verfügbarkeit von Sulproston ist nach intravenöser Applikation 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) wurde am Ende einer 10-stündigen Infusion erreicht, bei einer Infusionsrate von 100 µg/Stunde. Danach nahm die Konzentration rasch ab und war nach zwei Stunden unterhalb der Messgrenze. Die Bindung von Sulproston an Albumine ist mit 20 - 30 % gering und lässt keine Einflüsse auf die Pharmakokinetik anderer Arzneistoffe erwarten.

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 mit einer Halbwertszeit von < 2 innerhalb von 6 Stunden, die verbleibenden 25 % mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Verträglichkeitsprüfungen bei einmaliger und wiederholter intravenöser Applikation an verschiedenen Tierspezies haben gezeigt, dass nach Dosierungen $\geq 0,125$ mg/kg prostaglandintypische Nebenwirkungen (Diarrhö, Beeinflussung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktion, Vomitus) auftreten können.

Es wurden keine Tierversuche zur Frage der Tumorigenität von Nalador-500 durchgeführt, da die Struktur weitgehend der körpereigenen endogenen Prostaglandine entspricht und genotoxische Untersuchungen keinerlei Hinweise auf Mutagenität ergeben haben. Des Weiteren hat Nalador-500 eine sehr kurze Halbwertszeit und wird normalerweise nur einmalig angewendet.

Lokale Verträglichkeitsprüfungen nach intramuskulärer, subkutaner oder intrauteriner Applikation ergaben keine Hinweise auf zu erwartende lokale Unverträglichkeitserscheinungen bei der Anwendung des Präparates am Menschen.

Eine (versehentliche) intraarterielle Anwendung ist wegen der beim Kaninchen nach dieser Applikationsart schon nach Dosierungen $> 0,05$ mg/kg beobachteten erhöhten Mortalität im Vergleich zur i.v.-Gabe und dem Auftreten lokaler Unverträglichkeitsreaktionen (periarterielle Blutungen) im Applikationsbereich zu vermeiden (s. Abschnitt "Warnhinweise").

Aus In-vitro- und In-vivo-Prüfungen auf genotoxische Wirkung ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Die Untersuchung auf kontaktsensibilisierende Wirkung ergab keine Anzeichen für eine derartige Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K 15- < 18
Trometamolhydrochlorid

6.2 Inkompatibilitäten

In Ermangelung von Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nur mit den in Abschnitt **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung** genannten Lösungsmitteln (isotonische Natriumchloridlösung) gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die rekonstituierte Lösung muss 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 bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glasart 1, verschlossen mit grauem Chlorbutyl-Silikonstopfen und Aluminium-Bördelkappe und PP-Flip-off-Scheibe.

3 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Zubereitung:

Nach der Rekonstitution mit isotonischer Natriumchloridlösung muss die Lösung in der Durchstechflasche klar und frei von Partikeln sein.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Nalador-500 muss sofort in 250 ml bzw. 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung aufgelöst und intravenös infundiert 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
Fax: 0039.0382.525845
e-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER

6714.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.10.1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig