

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nalador 0,5 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,50 mg szulprosztont tartalmaz ampullánként.

0,50 mg szulprosztont tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz.

Fehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- Abortusz indukciója (anyai vagy magzati indikáció alapján),
- szülés megindítása intrauterin magzatelhalás esetén,
- szülés utáni nem traumás eredetű atóniás vérzés kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nalador-t csak tapasztalt nőgyógyászok alkalmazhatják, olyan egészségügyi intézményben, ahol a szív működés és keringés folyamatos ellenőrzéséhez szükséges eszközök és az intenzív ellátáshoz szükséges elengedhetetlen berendezések rendelkezésre állnak.

A magas plazmaszint elkerülése érdekében és a helyes monitorozás és ellenőrzés biztosítása érdekében intravénás infúzió alkalmazásakor automata infúziós készülék alkalmazása ajánlott.

- Abortusz indukciója és szülés megindítása intrauterin magzatelhalás esetén

A Nalador-t 10 óránál hosszabb ideig nem szabad alkalmazni.

A kezelést kezdő adaggal kell indítani (1. táblázat – A: Kezdő dózis).

Ha a kívánt hatás elmarad, az adag a maximális adagig (1. táblázat – B: Maximális dózis) növelhető.

A maximális infúziós sebességet nem szabad túllépni, mert a magasabb szérumkoncentráció a mellékhatások előfordulási valószínűségét növeli.

Az infúzió alatt folyamatos felügyelet szükséges.

1. táblázat – Adagolás abortusz-indukció, és szülés megindítása intrauterin magzatelhalás esetén

Infúzió volumene		500 mikrogramm (0,5 mg) Nalador				
		250 ml infúzióban		500 ml infúzióban		
Infúzió sebessége	mikrogramm/perc	ml/perc	csepp/perc	ml/perc	csepp/perc	mikrogramm/óra
A: Kezdő dózis	1,7	0,9	~17	1,7	~34	100
B: Maximális dózis	8,3	4,2	~83	8,3	~166	500

A maximális teljes dózis: 1500 mikrogramm ($3 \times 0,5$ mg por, amely 3 db ampulla vagy 3 db injekciós üveg tartalma) 24 óra alatt, infúzióban.

Ha a kívánt hatást nem jelentkezik, az infúzió 12-24 óra elteltével megismételhető.

- Szülés utáni atóniás vérzés kezelése

Minden egyéb lehetséges okot ki kell zárni. Az első választandó gyógyszer az oxitocin. A diagnózist a szülőcsatorna vizsgálatával meg kell erősíteni. Amennyiben az oxitocinnal nem érnek el kellő hatást, Nalador azonnali adása szükséges (második választandó gyógyszer).

Ha a kezdő adag (2. táblázat – A: Kezdő dózis) hatására a vérzés néhány percen belül nem szűnik meg, vagy intenzitása nem csökken észrevehetően, az adag a maximális dózissig emelhető (2. táblázat – B: Maximális dózis). A terápiás hatás beállta után az adagot a fenntartó adagig (2. táblázat – C: Fenntartó dózis) kell csökkenteni.

2. táblázat – Adagolás szülés utáni atóniás vérzés kezelésekor

Infúzió volumene		500 mikrogramm (0,5 mg) Nalador				
		250 ml infúzióban		500 ml infúzióban		
Infúzió sebessége	mikrogramm/perc	ml/perc	csepp/perc	ml/perc	csepp/perc	mikrogramm/óra
A: Kezdő dózis	1,7	0,9	~17	1,7	~34	100
B: Maximális dózis	8,3	4,2	~83	8,3	~166	500
C: Fenntartó dózis	1,7	0,9	~17	1,7	~34	100

A maximális teljes dózis: 1500 mikrogramm ($3 \times 0,5$ mg por, amely 3 db ampulla vagy 3 db injekciós üveg tartalma) 24 óra alatt, infúzióban.

Ha a veszélyhelyzet nem kontrollálható, akkor egyéb intézkedéseket is kell tenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- asthma bronchiale;
- bronchitis spastica;
- kórelőzményben szereplő szívbetegség (dekompenzációs jelek nélkül is);
- kórelőzményben szereplő, elsősorban a koszorúereket érintő érbetegség;
- súlyos hypertensio;
- súlyos máj- vagy veseműködési zavar;
- dekompenzált diabetes;
- cerebralis görcsök;
- glaucoma;
- thyreotoxicosis;
- akut nőgyógyászati fertőzések;
- colitis ulcerosa;
- akut gyomor- vagy duodenalis fekély;
- sárlósejtes anaemia;
- thalassaemia;
- súlyos, általános jellegű megbetegedések;
- kórelőzményben szereplő méhműtét.

Életképes magzat esetén a szülés megindítása ellenjavallt a készítménnyel, mivel a szulprosztonhoz hasonló szintetikus proszttaglandinok magzatkárosító hatása nem zárható ki!

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden Nalador-ral megkezdett kezelést a terhesség megszakításával kell befejezni, mivel fennáll a magzat károsodásának valószínűsége. A curettage-t minden esetben el kell végezni, még akkor is, ha az abortusz komplettnek tűnik (lásd 4.6 pont).

A véletlen intraarterialis alkalmazást kerülni kell a helyi arteritis és a következményes nekrosis kockázata miatt.

A Nalador-t tilos bólusban adni (a magas plazmaszint gyors elérése a pulmonalis keringésben kritikus nyomásfokozódáshoz vezethet).

Továbbá tilos intracervicalis/intramyometrialis injekcióban alkalmazni.

A helyi viszonyoktól függően a Nalador intracervicalis/intramyometrialis injekciója a Nalador plazmaszintjének szándékon kívüli gyors emelkedéséhez, vagy a gyógyszerhatás elnyúlásával járó elraktározódáshoz vezethet, mely – különösen az intravénás Nalador infúzióval együtt – nemkívánt hatásokat okozhat.

Különös körülményeként ajánlott cardiovascularis megbetegedések vagy cardiovascularis megbetegedések kockázata (dohányzás, hyperlipidaemia, érváltozásokkal járó diabetes) esetén. A kockázat felmérésénél a beteg életkorát is figyelembe kell venni.

Mivel bradycardia és/vagy vérnyomásváltozás léphet fel, a szív- és keringési paraméterek megfelelő ellenőrzése javasolt.

A forgalomba hozatalt követően a szulproszton alkalmazásával összefüggésben hypertoniás eseteket jelentettek, amelyek néha súlyos cardiovascularis mellékhatásokkal jártak, különösen olyankor, ha nem tartották be a javasolt, kezdő adagolási sebességet (azaz 100 mikrogramm/óra feletti sebességet alkalmaztak), vagy ha elégtelen terápiás válaszreakció esetén az adagolási sebességet nem fokozatosan növelték.

Amennyiben elégtelen terápiás válaszreakció miatt az adagolási sebesség növelése szükséges, akkor az fokozatosan történjen, ezáltal megelőzhető a cardiovascularis szövődmények.

Myocardialis ischaemia előfordulhat, mely valószínűleg másodlagosan a coronaria spasmusok révén jön létre a Nalador alkalmazásakor. Az ilyen jellegű reakciók myocardialis infarctushoz, életveszélyes arrhythmiához, sokkhoz és végzetes szívmegálláshoz vezethetnek.

Bronchus-összehúzó hatás előfordulhat arra hajlamos egyéneknél. Mint természetes prosztaglandin-hatás, a tüdőkeringésben kialakulhat nyomásemelkedés (súlyossága változó, akár pulmonalis oedema is kialakulhat).

A vesére kifejtett reverzibilis hatás eredményeként átmeneti víz- és elektrolitkiválasztási zavarok fordulhatnak elő.

A terhesség előrehaladtával nő a méhizomzat prosztaglandinokkal szembeni érzékenysége, méh-rupturáról számoltak be.

A Nalador metilergometrinnel és oxitocinnal történő együttes alkalmazását lásd a 4.5 pontban.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A Nalador metilergometrinnel és hasonló ergot-derivátumokkal történő együttes alkalmazása fokozott coronaria vasoconstrictióhoz és potenciálisan életveszélyes, vagy végzetes kimenetelű következményes myocardialis ischaemiához vezethet.

Oxitocint nem szabad szulprosztonnal együtt adagolni, mivel a ki nem ürített méh túlstimulációját eredményezheti (kivétel: a szülés utáni atóniás vérzés).

A szulproszton-kezeléssel egyidejűleg kerülendő a nem szteroid gyulladáscsökkentők csoportjába tartozó fájdalomcsillapítók alkalmazása, mivel azok csökkenthetik a Nalador kívánt hatásait.

A lokálisan alkalmazható proszttaglandin-készítmények Nalador-kezelés előtti vagy azzal együtt történő felhasználására nincs megfelelő klinikai tapasztalat.

Tekintettel az elméletileg elképzelhető és következményeikben nem ismert összegződő hatásokra – melyek a súlyos szövődmény kockázatát is magukban foglalják – más proszttaglandinnal történő megelőző vagy együttes kezelés – Nalador adása esetén nem javasolt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Allatokon végzett embriotoxicitási vizsgálatok során az anyai toxikus dózis beadása után embryoletalis és teratogén hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Éppen ezért, Nalador-ral megkezdett kezelés esetén mindig meg kell bizonyosodni a terhesség megszakításáról, mert előfordulhat magzatkárosodás. A curettage-t minden esetben el kell végezni, még akkor is, ha az abortusz komplettnek tűnik.

Mivel a Nalador adagolását követő perinatalis halálozási arány szintén magas, a készítményt tilos a normális szülés beindítására alkalmazni.

Szoptatás

Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy a szulproszton kiválasztódik-e az anyatejbe. Számításba véve a szulproszton felezési idejét, az infúziós kezelés után 24 órával a szoptatás megengedett.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléshez szükséges képességekre

Nem ismert.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszer-osztályozása szerint tartalmazza a spontán beszámolókból és az irodalomból ismert mellékhatásokat, megjelölve azok előfordulási gyakoriságát.

Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)	Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)	Nem ismert*
Immunrendszeri betegségek és tünetek						túlérzékenységi reakciók (urticaria, allergiás sokk)
Idegrendszeri betegségek és tünetek				álmosság, fejfájás		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				bradycardia	coronaria spasmus, myocardialis ischaemia	
Érbetegségek és tünetek		vérnyomás-csökkenés				hypertonia

Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 - <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 - <1/100)	Ritka (≥1/10 000 - <1/1000)	Nagyon ritka (<1/10 000)	Nem ismert*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				pulmonalis oedema, pulmonalis arterialis nyomás-fokozódás, broncho-constrictio		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger, hányás	hasi görcsök (felső és középső területen), hasmenés				
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek					átmeneti víz- és elektrolit-egyensúly-zavarok (elektrolit-kiválasztás)	
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek			ruptura uteri			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		láz, hőemelkedés				

* a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az intoxicatio tünetei

- bronchoconstrictio,
- bradycardia,
- vérnyomásváltozás,
- myocardialis ischaemia,
- cyanosis és nehézlégzés, melyek a kezdődő pulmonalis oedema lehetséges jelei,
- a méh fokozott ingerlékenysége (puerperalis tetanus).

Az intoxicatio kezelése

Amennyiben szükséges, – bronchoconstrictio, bradycardia, vérnyomásváltozás és kezdődő pulmonalis oedema tünetei esetén – intenzív osztályon történő kezelést kell alkalmazni.

Terhes nők esetében a bronchoconstrictio, bradycardia és puerperalis tetanus kezelésére alkalmazott béta-adrenerg szimpatomimetikumok fokozhatják a pulmonalis oedema kialakulásának potenciális veszélyét. A terápiás előnyöket tehát minden esetben egyénileg mérlegelni kell a kezelés várható kockázataival szemben.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: méhműködést serkentő szerek (prostaglandinok), ATC kód: G02AD05

A Nalador szulprosztont tartalmaz, mely egy szintetikus proszttaglandin E₂-származék. A szulproszton farmakológiai hatása döntően a szervek simaizomzatára irányul, a fő hatása azonban a méh simaizomzatának stimulálásában nyilvánul meg. Ez azt jelenti, hogy a simaizomzatra kifejtett kívánatos, terápiásan hasznosítható hatások és a nemkívánatos hatások szétválnak.

Mivel a Nalador hatása nagymértékben uterus-szelektív, így a simaizmot tartalmazó egyéb szövetek funkcióját kisebb mértékben befolyásolja, mint a természetes proszttaglandinok. Ez a kívánatos, terápiás és a nemkívánatos hatások szétválaszthatóságát eredményezi.

A természetes proszttaglandin E₂-höz hasonlóan, a szulproszton farmakológiai hatásához tartozik a sympathicotonia csökkentése is, amely többek között – mint bradycardia – manifesztálódhat. A terhes uterusban a szulproszton egyaránt hat a méhtestre és a cervixre is. A méhtest összehúzódása és a méh ereinek szűkítése azt eredményezi, hogy a placenta gyorsan és kíméletesen leválik a méhtestről, a magzat pedig kilökődik. A szulproszton a cervix felpuhulásához vagy „priming”-hoz vezet, azaz a nyakcsatorna lassú és kíméletes tágulását eredményezi, ami sok esetben elkerülhetővé teszi, vagy legalábbis jelentős mértékben segíti a kockázatokkal járó mechanikai tágitást.

E hatások – a méhösszehúzódások és a nyakcsatorna megnyitása – biztosítják patológiás esetekben (anyai vagy magzati indikációk) a terhességmegszakítás megindítását, pl. magzatelhalás, mola hydatidosa és intrauterin magzatelhalás esetén.

A gyors, erőteljes és fenntartott méhösszehúzódás elengedhetetlen fontosságú a szülést követő súlyos, elhúzódó atóniás vérzések esetében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az intravénásan adott szulproszton biohasznosíthatósága teljes.

Eloszlás

A hatóanyag szérumszintje, az intravénás infúzió folyamán, az időegység alatt beadott szulproszton dózistól függ. A hatóanyag a 0,3 nmol/l (=140 ng/l) maximális plazmakoncentrációt a 10 órás infúzió – 100 mikrogramm/óra infúziós ráta mellett adagolva – végén érte el. Ezután a gyógyszer koncentrációja gyorsan csökkent és 2 óra elteltével a kimutathatósági határ szintje alá süllyedt.

A terápiás alkalmazást követő plazmakoncentráció mellett a beadott szulproszton mennyiségének csak mintegy 20-30%-a kötődik albuminhoz. A plazmaproteinhez való kötődés valószínűleg semmiféle hatással nincs a farmakokinetikai paraméterekre.

Elimináció

A szulproszton kizárólagosan metabolitok formájában választódik ki – kb. 85%-a a vesén keresztül, a többi pedig az epével. A beadott hatóanyag több mint 75%-át a szervezet 2 óránál rövidebb felezési idővel, míg a fennmaradó 25%-ot pedig kb. 20 óra felezési idővel választja ki.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szisztémás toxicitás

Toleranciavizsgálatok során a Nalador egyszeri és ismételt intravénás adagolását követően sem toxikus, sem szervkárosító hatásra nem számítottak, amennyiben a gyógyszert az előírásoknak megfelelően alkalmazták. A proszttaglandinok tipikus farmakológiai hatásai – mint pl. hányás, hasmenés és keringési zavarok – voltak megfigyelhetők már a humán terápiás tartományba eső dózisok adása után is. E hatásokra a humán alkalmazás esetén is lehet számítani.

Reprodukciós toxicitás

Állatokon végzett embriotoxicitási vizsgálatok során az anyai toxikus dózis beadása után embryoletalis és teratogén hatásokat figyeltek meg (lásd 4.6 pont).

Genotoxikus hatás, mutagenitás, daganatképző hatás

In vitro és *in vivo* végzett genotoxicitás-vizsgálatok nem mutattak mutagén hatást.

A Nalador tumorindukáló hatásának vizsgálatára nem végeztek állatkísérleteket. Ezt ugyanis nem találták szükségesnek, mivel a szulproszton szerkezete nagyon hasonló a szervezet által szintetizált endogén proszttaglandinokéhoz, továbbá nagyon rövid a felezési ideje, valamint a genotoxicitási vizsgálatok nem utaltak mutagenitásra, és általában csak egy alkalommal használják a Nalador-t.

Helyi tolerancia és kontakt-szenzitiváló potenciál

A helyi toleranciát érintő vizsgálatok alapján nem várható inkompatibilitási reakció embernél az előírt dózis beadása után.

A Nalador kontakt-szenzitiváló potenciálját vizsgáló tanulmány nem említ ilyen hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Trometamol-hidroklorid, povidon.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A por feloldásával készített oldatot haladéktalanul tovább kell hígítani.

A hígítást követően az alkalmazásra kész infúziós oldat kémiai, fizikai és mikrobiológiai stabilitása 2°C – 8°C közötti tárolás mellett 12 órán át igazolt.

A beadásra kész infúziós oldat adagolását azonnal meg kell kezdeni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Ampulla:

Kb. 7,45 mg fehér színű por, barna színű, (2 ml térfogatú) I-es típusú üvegampullában, amely sárga és piros kódgyűrűvel és kék törőponttal van ellátva. 3 db ampulla papírtálcán és dobozban.

Injekciós üveg:

Kb. 7,45 mg fehér színű por, sárgásbarna színű, (2 ml térfogatú) I-es típusú injekciós üvegben, amely szürke színű, szilikonozott, klórbutil gumidugóval, valamint peremes alumíniumkupakkal és polipropilén (PP) műanyag rögzítő lemezzel van lezárva. 3 db injekciós üveg dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A készítmény elkészítésére/kezelésére vonatkozó útmutatás

Ampulla:

- A por steril fiziológiás sóoldattal történő feloldását követően az ampullában lévő oldatnak tisztának és részecskéktől mentesnek kell lennie.
- Egy ampulla oldattartalmát haladéktalanul fel kell hígítani 250 ml vagy 500 ml, intravénás infúzió beadására alkalmas, steril fiziológiás sóoldatban.

Injekciós üveg:

- A por steril fiziológiás sóoldattal történő feloldását követően az injekciós üvegben lévő oldatnak tisztának és részecskéktől mentesnek kell lennie.
- Egy injekciós üveg oldattartalmát haladéktalanul fel kell hígítani 250 ml vagy 500 ml, intravénás infúzió beadására alkalmas, steril fiziológiás sóoldatban.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖ (egy kereszt)

Osztályozás: **II/3 csoport**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvénnyel kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teofarma S.r.l.

Via F.lli Cervi, 8

27010 Valle Salimbene (PV)

Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-4024/01 3× ampulla

OGYI-T-4024/02 3× injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1995. február 7.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. február 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2024. augusztus 9.