

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nalador-500, poeder voor oplossing voor infusie 500 mcg

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul/flacon Nalador bevat 500 µg sulproston.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie

4 KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische Indicaties**

Nalador dient alleen te worden toegepast in centra die beschikken over faciliteiten voor continue bewaking van de cardiale en circulatoire functies en over een intensive care afdeling. De toediening mag slechts geschieden door gynaecologen die ervaring met dit middel hebben bij de volgende indicaties:

- Abortus-inductie (maternale of foetale indicatie)
- Inleiding van de geboorte bij intra-uteriene vruchtdood
- Postpartale atonische bloeding.

Nalador is niet bestemd voor het inleiden van de geboorte bij een levensvatbaar kind. Er dient rekening mee te worden gehouden dat niet in alle gevallen een volledige abortus zal worden verkregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Elke behandeling met Nalador moet met het afbreken van de zwangerschap worden beëindigd, omdat anders beschadiging van de vrucht te verwachten is. Er moet derhalve steeds worden gecuretteerd. Dit geldt ook voor een schijnbaar volledige abortus.

Om hoge piekplasmawaarden te voorkomen en om zeker te zijn van een goede bewaking en controle bij toediening via intraveneuze infusie wordt toediening van dit geneesmiddel met behulp van een automatisch infusiesysteem ten sterkste aanbevolen.

*** Abortus-inductie***** Inleiding van de geboorte bij intra-uteriene vruchtdood****Bereiding voor gebruik van Nalador-500**

De inhoud van 1 ampul/flacon Nalador-500 wordt in 250 ml of 500 ml fysiologische zoutoplossing opgelost en **intraveneus geïnfundeerd**.

-

Intraveneuze infusie

Nalador moet niet langer dan 10 uur worden toegediend. Begin de behandeling met de aanvangsdosis (A, tabel 1). Indien het gewenste effect niet wordt bereikt, kan de dosis worden verhoogd tot de maximale dosis (B, tabel 1). De maximale infusiesnelheid mag nooit worden overschreden, aangezien de hogere serumconcentraties de kans op bijwerkingen vergroten. Regelmatige controle van het infuus is vereist.

Tabel 1

Volume van het infuus		500 µg Nalador als				
		250 ml infuus		500 ml infuus		
Infusiesnelheid	µg/min	ml/min	druppels/min	ml/min	druppels/min	µg/uur
A: Aanvangsdosis	1,7	0,9	ca. 17	1,7	ca. 34	100
B: Maximale dosis	8,3	4,2	ca. 83	8,3	ca. 166	500

Maximaal toegediende dosis: 1500 µg Nalador per 24 uur.

Indien het beoogde doel niet wordt bereikt, kan 12 tot 24 uur na het einde van de infusie, bovenstaande behandeling worden herhaald.

* **Postpartale atonische bloeding**

Andere oorzaken van postpartale bloeding dan atonie moeten worden uitgesloten. Oxytocine behoort als eerstelijnsbehandeling te worden gegeven gedurende het onderzoek van de geslachtsorganen om de diagnose te bevestigen. Als het effect van de behandeling met oxytocine onvoldoende is, moet onmiddellijk Nalador worden toegediend (tweedelijns behandeling).

Bereiding voor gebruik van Nalador-500

De inhoud van 1 ampul/flacon Nalador-500 wordt in 250 ml of 500 ml fysiologische zoutoplossing opgelost voor **intraveneuze infusie**.

Intraveneuze infusie

Als gedurende behandeling met de aanvangsdosis (A, tabel 2) het bloeden niet stopt of niet duidelijk vermindert binnen een paar minuten, kan de dosis worden verhoogd tot de maximale dosis (B, tabel 2). Na begin van het therapeutische effect moet de intraveneuze infusiesnelheid worden verminderd naar de onderhoudsdosis (C, tabel 2).

Tabel 2

Volume van het infuus		500 µg Nalador als				
		250 ml infuus		500 ml infuus		
Infusiesnelheid	µg/min	ml/min	druppels/min	ml/min	druppels/min	µg/uur
A: Aanvangsdosis	1,7	0,9	ca. 17	1,7	ca. 34	100
B: Maximale dosis	8,3	4,2	ca. 83	8,3	ca. 166	500
C: Onderhoudsdosis	1,7	0,9	ca. 17	1,7	ca. 34	100

Maximaal toegediende dosis: 1500 µg Nalador per 24 uur.

Er dienen andere maatregelen genomen te worden indien de bloeding niet onder controle is te brengen.

4.3 Contra-indicaties

Evenals de natuurlijke prostaglandines E2 resp. F2- α , mag Nalador niet worden gebruikt bij:

- astma
- bronchitis
- reeds bestaande hartafwijkingen (ook zonder verschijnselen van decompensatie)
- vaataandoeningen in de anamnese; in het bijzonder van de coronairvaten
- ernstige hypertensie
- ernstige lever- of nieraandoeningen
- niet ingestelde of ontregelde diabetes mellitus
- insultneiging
- glaucoom
- thyreotoxicose
- acute gynaecologische infecties
- colitis ulcerosa
- acuut ulcus ventriculi
- sikkelcelanemie
- thalassemie
- ernstige ziekten in het algemeen
- bij uterusoperaties in het verleden
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Inleiding van de geboorte van een levensvatbaar kind is gecontra-indiceerd, aangezien bij een synthetisch prostaglandine, zoals sulproston, een nadelig effect op de foetus niet is uit te sluiten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Na iedere behandeling met Nalador voor abortus-inductie moet het afbreken van de zwangerschap worden geverifieerd, omdat beschadiging van de vrucht te verwachten is. Een curettage moet derhalve altijd worden uitgevoerd, ook na een schijnbaar volledige abortus (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

Bij intraveneuze infusie moet intra-arteriële toediening worden vermeden i.v.m. het risico op het optreden van lokale arteriitis met necrose als gevolg.

Nalador dient niet als bolusinjectie te worden toegediend. Het snel ontstaan van een hoge plasmapijegel kan tot een kritieke toename van de druk in de pulmonale circulatie leiden.

Nalador mag niet worden toegediend als intracervicale/intramyometriale injectie.

De intracervicale/intramyometriale injectie van Nalador kan, afhankelijk van de lokale situatie, een onbedoelde, snelle toename van de Nalador plasmapijegel veroorzaken of een depot creëren

met de kans op langdurige effecten van het geneesmiddel. Langdurige effecten, die in het bijzonder tezamen met een intraveneuze infusie met Nalador, aanleiding kunnen geven tot ernstige bijwerkingen.

Voorzichtigheid is in het bijzonder geboden bij de aanwezigheid van een cardiovasculaire ziekte of cardiovasculaire risicofactoren (roken, hyperlipidemie, diabetes met vaatafwijkingen). Ook moet de leeftijd van de patiënte bij de afweging van de risicofactoren worden betrokken.

Aangezien er bradycardie en/of veranderingen in de bloeddruk kunnen optreden, zijn passende controles van de hart- en bloedsomloopparameters aangewezen.

Tijdens de postmarketingperiode zijn er gevallen gemeld van hypertensie met sulprostron, die soms gepaard gingen met ernstige cardiovasculaire reacties, met name wanneer de aanvankelijke, aanbevolen toedieningssnelheid niet in acht werd genomen (boven 100 µg/uur) of wanneer de toedieningssnelheid niet stapsgewijs werd verhoogd in geval van onvoldoende therapeutische respons.

Als de toedieningssnelheid vanwege onvoldoende effect van de behandeling moet worden verhoogd, dient dit stapsgewijs te gebeuren om cardiovasculaire complicaties te voorkomen. De hypertensie verdween doorgaans binnen 30 minuten na verlaging van de dosis of stopzetting van sulprostron.

Myocardischemie kan voorkomen, mogelijk secundair aan coronairspasmen geassocieerd met het gebruik van Nalador. Zulke reacties kunnen leiden tot myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, shock en hartstilstand, en kunnen fataal zijn.

Bij gepredisponeerde patiënten bestaat de mogelijkheid op bronchiale spasmen. Zoals bij natuurlijke prostaglandinen kan een verhoging van de bloeddruk in de pulmonale bloedsomloop (variërend in hevigheid tot en met een longoedeem) optreden.

Tijdens infusie van Nalador is een reversibele afname van de diurese met stijging van het serumcreatinine waargenomen, evenals een voorbijgaande storing in de vochtbalans en elektrolytenuitscheiding.

De gevoeligheid van het myometrium voor prostaglandinen neemt toe naarmate de zwangerschap vordert en uterusruptuur kan voorkomen.

Er zijn enkele gevallen gerapporteerd van een fatale myocardiale ischemie bij gebruik van Nalador in combinatie met methylergometrine of soortgelijke ergotaminederivaten. Het is onduidelijk of deze bijwerking veroorzaakt werd door de combinatie van Nalador en ergotaminederivaten, of door de instabiele toestand van de patiënt. Zie ook rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties.

Alvorens Nalador toe te passen bij postpartale atonische bloeding dienen organische oorzaken voor de aanhoudende bloeding (bijvoorbeeld retentie van placentaweefsel en uterusbeschadiging) te worden uitgesloten.

Bij zeer pijnlijke weeën wordt een analgeticum aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van methylergometrine of soortgelijke ergotaminederivaten. Prostaglandines en ergotaminederivaten kunnen beide leiden tot een verhoogd risico van coronaire vasoconstrictie en daaropvolgende myocardiale ischemie met potentieel levensbedreigende of fatale afloop.

Sulproston mag niet in combinatie met oxytocine worden gebruikt, aangezien dit kan leiden tot overstimulatie van de niet geëvacueerde uterus (uitzondering: postpartale atonische bloeding).

Analgetica uit de groep der niet-steroïdale ontstekingsremmende stoffen (b.v. acetylsalicylzuur, indometacine) dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt met sulproston, omdat deze het beoogde effect (weeën) kunnen verminderen en ongewenste werking (bronchiale spasmen) kunnen versterken. Indien, in uitzonderingsgevallen, een pijnstiller gewenst is, kan b.v. pentazocine worden gegeven.

De lokale toediening van andere prostaglandinen vóór of tijdens de behandeling met Nalador is klinisch niet onderzocht.

Theoretisch is het mogelijk dat er een combinatie van effecten van onbekende magnitude ontstaat met het risico op ernstige bijwerkingen. Derhalve wordt voorbehandeling, of combinatie met andere prostaglandinen afgeraden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gezien de indicatie van dit product, niet van toepassing.

Bij dierstudies naar embryotoxiciteit werden embryoletale en teratogene effecten geobserveerd na maternaal-toxische doseringen. Om deze reden moet na een behandeling met Nalador, het afbreken van de zwangerschap worden geverifieerd, omdat beschadiging van de vrucht te verwachten is. Een curettage moet derhalve altijd worden uitgevoerd, ook na een schijnbaar volledige abortus.

Aangezien de snelheid van perinatale uitdrijving ook wordt verhoogd na toediening van Nalador, moet dit geneesmiddel niet worden gebruikt voor het inleiden van de geboorte van een levensvatbaar kind.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sulproston in de moedermelk wordt uitgescheiden. Rekening houdende met de eliminatie halfwaardetijd is borstvoeding toegestaan 2 tot 3 uur na het einde van de infusie.

Vruchtbaarheid

Geen specifieke gegevens betreffende invloed op vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gezien de indicatie en de klinische toepassing niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. De frequenties zijn gebaseerd op postmarketing-gegevens en op cumulatieve ervaring met Nalador (bv. literatuur).

Systeem / Orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen						Overgevoelighedsreacties (urticaria,

Systeem / Orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Niet bekend
						allergische shock)
Zenuwstelsel-aandoeningen				Slaperigheid, Hoofdpijn		
Hartaandoeningen				Bradycardie	Coronair-spasmen, Myocard-ischemie*	
Bloedvat-aandoeningen		Hypotensie				Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Longoedeem, Hogere bloeddruk in de longslagader, Broncho-constrictie*		
Maagdstelsel-aandoeningen	Misselijkheid, Overgeven	Maagspasmen (epi- en mesogastrisch), Diarree				
Nier- en urineweg-aandoeningen					Voorbijgaande storing in de vocht- en elektrolytenbalans (elektrolytenuitscheiding)*	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium			Uterusruptuur*			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts, Verhoogde lichaamstemperatuur				Koude rillingen

* Zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

De meest geschikte MedDRA-term voor het beschrijven van een bepaalde bijwerking is vermeld, samen met synoniemen en verwante aandoeningen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

Bij dispositie kunnen in enkele gevallen de volgende symptomen optreden:

- bronchoconstrictie
- bradycardie
- veranderingen in de bloeddruk
- myocardischemie
- cyanose en dyspnoe als mogelijke aanwijzing voor een beginnend longoedeem
- overstimulatie van de uterus.

Behandeling van intoxicatie

Indien nodig, gerichte intensieve medische behandeling, bij het optreden van bronchoconstrictie, bradycardie, hypotensie en tekenen van een beginnend pulmonair oedeem.

De bij bronchoconstrictie, bradycardie en overstimulatie van de uterus in principe zinvolle toediening van beta-adrenerge sympathicomimetica, kan echter bij zwangere vrouwen een longoedeem teweegbrengen. Derhalve moet steeds het beoogde therapeutische nut tegen het potentiële risico worden afgewogen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: prostaglandines
ATC code: G02AD05

Nalador bevat sulproston, een synthetisch prostaglandine E2-derivaat, dat dilatatie van de cervix en contracties van de uterus veroorzaakt.

Omdat sulproston een zeer selectief effect heeft op de uterus, beïnvloedt het de functie van andere gladspierweefsels niet zo veel als de natuurlijke prostaglandines.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Per definitie is intraveneus toegediend sulproston volledig biologisch beschikbaar.

Distributie

De werkzame bloedspiegels gedurende intraveneuze infusie zijn afhankelijk van de dosis sulproston die per tijdseenheid wordt toegediend. Een maximale plasmaconcentratie van 0.3 nmol/l (=140 ng/l) wordt bereikt aan het einde van een 10 uur durende infusie bij een infusiesnelheid van 100 µg/uur. De concentratie neemt daarna binnen drie uur af tot onder de onderste bepalingsgrens (25 ng/l).

Bij plasmaconcentraties zoals die voorkomen in het therapeutisch bereik wordt slechts 20-30% van het toegediende sulproston aan albumine gebonden.

Eliminatie

Sulproston wordt uitsluitend in de vorm van metabolieten uitgescheiden; 85% van de dosis via de nieren, de rest via de gal. Meer dan 75% van de toegediende substantie wordt door het lichaam uitgescheiden met een halfwaardetijd van < 2 uur; de resterende 25% wordt uitgescheiden met een halfwaardetijd van ongeveer 20 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K 15- <18
zoutzuur
tromethamine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het risico op farmaceutische onverenigbaarheden, mogen er geen andere geneesmiddelen worden toegevoegd aan de bereide infusievloeistof.

6.3 Houdbaarheid

Ampul: 2 jaar
Flacon: 3 jaar

De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk worden verdund.
Na verdunning van de klaar voor gebruik/direct te gebruiken bereiding is chemische, fysische en microbiologische stabiliteit aangetoond gedurende 12 uur bij een bewaartemperatuur van 2-8°C.
De toediening van het gereconstitueerde product moet onmiddellijk worden gestart.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking in de koelkast (2-8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul: 2 ml ampullen (glas type I, amber).
Verpakkingen met 3 ampullen Nalador-500.

Flacon: 2 ml flacon (glas type I, amber), de flacon wordt afgedicht met een grijze gesiliconiseerde chlorobutyl stop en een geplooid aluminium kapje en een polypropyleen flip-off dop.
Verpakkingen met 3 flacons Nalador-500

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding voor gebruik van Nalador-500

Na reconstitutie met fysiologische zoutoplossing moet de oplossing in de ampul of flacon helder en vrij van deeltjes zijn.

De inhoud van 1 ampul of flacon Nalador-500 wordt in 250 ml of 500 ml fysiologische zoutoplossing opgelost en **intraveneus geïnfundeerd**.

Al het ongebruikte product en afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig met de lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nalador-500 is in het register ingeschreven onder RVG 08996.

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 augustus 1982

Datum van laatste verlenging: 19 augustus 2012

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 29 augustus 2024.