

Composition

Principes actifs

Sulprostonum.

Excipients

Polyvidonum K 15-<18, Trometamoli hydrochloridum.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Poudre pour solution pour perfusion. Ampoules et flacons à 500 µg Sulprostonum. Administré en perfusion intraveineuse.

Indications/Possibilités d'emploi

- Induction d'un avortement thérapeutique (indication maternelle ou fœtale).
- Déclenchement artificiel du travail en cas de mort fœtale intra-utérine.
- Traitement des hémorragies utérines atoniques du post-partum ne pouvant être contrôlées par les moyens conventionnels.

Posologie/Mode d'emploi

Nalador ne doit être utilisé que par des gynécologues expérimentés et dans des cliniques disposant d'un service d'obstétrique entièrement équipé permettant une surveillance continue de la fonction cardiovasculaire et d'installations de soins intensifs.

Tout traitement entrepris avec une perfusion de Nalador devra s'achever par l'interruption de la grossesse, étant donné que des lésions du fœtus ne peuvent être exclues. Il faut toujours procéder à un curetage. Ceci s'applique également aux cas où l'avortement semble complet (voir «Grossesse, Allaitement»).

Nalador est administré en perfusion intraveineuse. Pour éviter des pics de concentration plasmatique et assurer une surveillance et un contrôle corrects de la perfusion intraveineuse, il est expressément recommandé d'administrer le médicament via un système de perfusion automatique. Une augmentation de la dose doit, de manière générale, être effectuée progressivement (voir «Mises en garde et précautions»).

Préparation de la solution de perfusion: voir «Remarques particulières, Remarques concernant la manipulation».

Induction d'un avortement thérapeutique, déclenchement artificiel du travail en cas de mort fœtale intra-utérine

On initiera le traitement par l'administration de la dose initiale (A, tableau 1). Si l'effet désiré n'est pas atteint, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à atteinte de la dose maximale (B, tableau 1).

Tableau 1

			Perfusion de 500 µg/250 ml		Perfusion de 500 µg/500 ml	
Débit de perfusion	µg/min	µg/heure	ml/min	gouttes/min	ml/min	gouttes/min
A. Dose initiale	1,7	100	0,9	~17	1,7	~34
B. Dose maximale	8,3	500	4,2	~83	8,3	~166

La dose totale ne doit pas dépasser 1500 µg.

Nalador ne doit pas être administré sur une durée de plus de 10 heures.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, on pourra répéter la perfusion 12 à 24 heures après la fin de l'administration.

Traitement des hémorragies atoniques du post-partum

On initiera le traitement par l'administration de la dose initiale (A, tableau 2).

Si l'hémorragie ne s'arrête pas, ou si elle n'est pas nettement ralentie en l'espace de quelques minutes, la dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à atteinte de la dose maximale (B, tableau 2). Lorsque débute l'action thérapeutique, le débit de la perfusion intraveineuse doit être réduit jusqu'à atteinte de la dose d'entretien (C, tableau 2).

Tableau 2

			Perfusion de 500 µg/250 ml		Perfusion de 500 µg/500 ml	
Débit de perfusion	µg/min	µg/heure	ml/min	gouttes/min	ml/min	gouttes/min
A. Dose initiale	1,7	100	0,9	~17	1,7	~34
B. Dose maximale	8,3	500	4,2	~83	8,3	~166
C. Dose d'entretien	1,7	100	0,9	~17	1,7	~34

La dose totale ne doit pas dépasser 1500 µg.

Si l'on ne parvient pas à maîtriser la situation critique, il faudra recourir à d'autres mesures.

Recommandations générales

Le débit de perfusion maximum ne doit en aucun cas être dépassé, car des concentrations sériques plus élevées augmentent la probabilité d'effets indésirables. La perfusion exige une surveillance constante.

Instructions posologiques particulières

Enfants et adolescentes

La sécurité et l'efficacité de Nalador lyophilisat ont été exclusivement évaluées chez des femmes adultes. Il n'y a aucune indication avant la ménarche.

Patientes âgées

Il n'y a aucune indication après la ménopause.

Patientes présentant des troubles de la fonction rénale

Nalador est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. Nalador doit être utilisé avec prudence chez les femmes présentant des troubles légers à modérés de la fonction rénale.

Patientes présentant des troubles de la fonction hépatique

Nalador est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). Nalador doit être utilisé avec prudence chez les femmes présentant des troubles légers à modérés de la fonction hépatique.

Contre-indications

- Déclenchement artificiel du travail si l'enfant est viable, car on ne peut exclure des effets défavorables sur celui-ci,
- antécédents d'opérations utérines,
- infections gynécologiques aiguës,
- lésions cardiaques préexistantes (même en l'absence de signes de décompensation),
- antécédents de coronaropathie ou anamnèse d'une autre maladie vasculaire,
- hypertension artérielle sévère,
- thyrotoxicose,
- asthme bronchique ou bronchite spastique,
- colite ulcéreuse,
- ulcère gastrique aigu,
- affections cérébrales d'expression convulsive,
- diabète décompensé,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- glaucome,
- drépanocytose ou thalassémie,
- maladies graves en général,
- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition.

Mises en garde et précautions

Avant d'utiliser Nalador pour traiter une hémorragie atonique du post-partum, il est impératif d'exclure les causes d'hémorragie du post-partum autres que l'atonie. Pour confirmer le diagnostic, on utilisera en première intention l'oxytocine pendant l'examen de l'appareil génital. Si le diagnostic est confirmé et que l'effet de l'oxytocine s'avère insuffisant, on administrera immédiatement Nalador (= médicament de deuxième intention).

La bradycardie et/ou des modifications de la tension artérielle (en particulier une baisse de la tension artérielle) peuvent survenir lorsqu'on utilise de la sulprostone. Nalador ne doit donc être administré que sous contrôle fréquent de la respiration, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle.

Une augmentation trop rapide des concentrations plasmatiques peut provoquer une augmentation critique de la pression dans la circulation pulmonaire. Nalador ne doit donc pas être injecté en bolus i.v.

Des ischémies myocardiques probablement consécutives à des spasmes coronariens ont été signalées en rapport avec l'utilisation de Nalador. De telles ischémies peuvent entraîner un infarctus du myocarde, des arythmies potentiellement mortelles, un choc ou un arrêt cardiaque, voire le décès. Une prudence particulière est donc recommandée chez les patientes présentant des cardiopathies préexistantes ou des facteurs de risque de telles maladies (tels que diabète, notamment avec des modifications vasculaires, hyperlipidémie ou tabagisme). L'âge pouvant également représenter un facteur de risque, ceci concerne en particulier les femmes de plus de 35 ans.

Des cas isolés d'hypertension (pouvant aller jusqu'à une crise hypertensive) qui représente un facteur de risque d'évènements cardiovasculaires sévères ont été rapportés en lien avec l'utilisation de Nalador après commercialisation. Des cas de forte augmentation de la pression artérielle ont été observés, en particulier lorsque la vitesse de perfusion recommandée a été dépassée ou lorsque l'augmentation de la dose n'a pas été effectuée progressivement en cas de réponse thérapeutique insuffisante. Dans la plupart des cas, l'augmentation de la pression artérielle s'est produite dans les 30 minutes qui ont suivi le début du traitement ou après une augmentation de la dose. Après une réduction de la dose ou l'arrêt de la sulprostone, les modifications de la pression artérielle étaient généralement rapidement réversibles. Afin d'éviter les complications cardiovasculaires, la vitesse de perfusion doit être de manière générale être augmentée progressivement en cas d'effet insuffisant du traitement.

Nalador ne doit pas être utilisé en même temps que la méthylergométrine ou d'autres dérivés de l'ergot, car le risque de vasoconstriction myocardique est augmenté sous une telle association.

Des cas de tachycardies ventriculaires et même de fibrillations ventriculaires, en partie d'issue fatale, ont été rapportés lors de l'administration concomitante de sulprostone et d'oxytocine et/ou de méthylergométrine.

Le sulprostone ne doit pas être utilisé en même temps que l'oxytocine en présence d'un utérus non vidé car il existe un risque d'hyperstimulation. En cas d'hémorragie du post-partum, un tel traitement combiné peut être utilisé sous réserve d'une grande prudence.

La sensibilité du myomètre aux prostaglandines croît à mesure que la grossesse avance, des cas de ruptures utérines ont été rapportés.

L'injection intracervicale ou intramyométriale de sulprostone peut, selon l'endroit de l'injection, entraîner une hausse rapide indésirable de la concentration plasmatique ou la formation d'un dépôt de principe actif, ce qui peut s'accompagner d'un allongement de la durée d'action et, en particulier en cas de perfusion intraveineuse simultanée, d'un risque accru d'effets indésirables. Nalador ne doit donc pas être administré par voie intracervicale ou intramyométriale.

En raison du risque d'artérite locale suivie de nécrose, Nalador ne doit pas être administré par voie intra-artérielle.

Interactions

L'utilisation du sulprostone en association avec la méthylergométrine ou des dérivés similaires de l'ergot peut augmenter le risque de vasoconstrictions myocardiques suivies d'ischémie myocardique qui peuvent mettre la vie en danger ou même être d'issue fatale.

L'administration concomitante de sulprostone et d'oxytocine comporte un risque d'hyperstimulation d'un utérus non vidé.

L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit être évitée, ceux-ci pouvant diminuer les effets désirés de Nalador.

L'utilisation de prostaglandines d'application locale avant le début d'un traitement par Nalador ou en association à celui-ci n'a pas fait l'objet d'essais cliniques. Au regard des effets additifs théoriquement concevables, effets dont on ignore les répercussions et qui comportent un risque d'effets indésirables graves, un traitement préliminaire ou concomitant avec d'autres prostaglandines est déconseillé.

Grossesse, allaitement

Tout traitement entrepris avec Nalador pour l'induction d'un avortement devra s'achever par l'interruption de la grossesse, étant donné que des lésions du fœtus ne peuvent être exclues. Il faut toujours procéder à un curetage. Ceci s'applique également aux cas où l'avortement semble complet.

Dans des expériences chez l'animal examinant le potentiel embryotoxique de Nalador, des effets létaux ou tératogènes pour l'embryon ont été observés après l'administration de doses toxiques pour la mère (voir rubrique «Données précliniques»). La fréquence de mort périnatale était également augmentée après administration de Nalador.

On ne possède pas d'informations quant au passage de sulprostone dans le lait maternel. La préparation ne doit pas être administrée pendant la période d'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée. Il faut cependant tenir compte du fait que des effets indésirables susceptibles d'altérer l'aptitude à la conduite et la capacité d'utiliser des machines, tels qu'une somnolence et une chute de la tension artérielle, ont été rapportés lors de l'administration de Nalador.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus graves associés à l'utilisation de la sulprostone (en particulier les effets cardiovasculaires) sont décrits dans la section «Mises en garde et précautions» (voir là).

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des études cliniques et/ou pendant la surveillance du marché lors de l'utilisation de la sulprostone. (Définition des catégories de fréquence: très fréquents: $\geq 1/10$; fréquents: $\geq 1/100$ à $< 1/10$; occasionnels: $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rares: $\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$; très rares: $< 1/10'000$; inconnue: se basant essentiellement sur des rapports spontanés issus de la surveillance du marché, la fréquence exacte ne peut pas être estimée):

Affections du système nerveux

Rares: céphalées, somnolence.

Affections cardiaques et affections vasculaires

Fréquents: hypotension.

Rares: bradycardie.

Très rares: spasmes coronariens, ischémie myocardique (voir «Mises en garde et précautions»), hausse de la pression sanguine dans la circulation pulmonaire (pouvant aller jusqu'à l'œdème pulmonaire).

Inconnue: hypertension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rares: bronchoconstriction.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausées, vomissements.

Fréquents: spasmes dans la région abdominale supérieure et médiane, diarrhée.

Affections du rein et des voies urinaires

Très rares: diminution de la fonction rénale avec troubles consécutifs de l'excrétion de l'eau et des électrolytes.

Affections des organes de reproduction et du sein

Occasionnels: rupture utérine.

Troubles généraux

Fréquents: températures fébriles ou subfébriles.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Signes et symptômes

Bronchoconstriction, bradycardie, diminution ou augmentation de la tension artérielle, ischémie myocardique, cyanose et dyspnée (peuvent indiquer un début d'œdème pulmonaire), hyperstimulation de l'utérus (tétanisation utérine).

Traitement

En cas de: bronchoconstriction, bradycardie, modifications de la pression artérielle cliniquement pertinentes et signes d'un début d'œdème pulmonaire, administrer le cas échéant un traitement médical intensif. L'utilisation de sympathicomimétiques β -adrénergiques lors de bronchoconstriction, de bradycardie et d'hyperstimulation utérine comporte un risque potentiel de déclenchement d'un œdème pulmonaire chez la femme enceinte. C'est pourquoi on n'utilisera ces médicaments que dans des cas isolés après avoir pesé les bénéfices thérapeutiques et les risques d'un tel traitement.

Propriétés/Effets

Code ATC

G02AD05

Mécanisme d'action

Nalador contient du sulprostone, un dérivé synthétique de prostaglandine E₂.

Dans la grossesse, le sulprostone agit à la fois sur le corps et le col utérins. Sous l'effet de la contraction induite du corps utérin et la constriction des vaisseaux utérins, le placenta se détache rapidement et en douceur de la paroi utérine et le fœtus est expulsé. Au niveau du col utérin, le sulprostone assouplit le canal cervical et le dilate lentement et en douceur.

Ces effets – la contraction utérine et l'ouverture du canal cervical – permettent de réaliser une interruption de grossesse en conditions pathologiques (indication maternelle ou fœtale) ou le déclenchement artificiel du travail en cas de mort fœtale intra-utérine. Des contractions utérines rapides, efficaces et durables sont d'une importance cruciale lors d'une hémorragie atonique sévère du post-partum.

Le sulprostone diminue le tonus sympathique, ce qui peut se manifester entre autres sous la forme d'une bradycardie.

Pharmacodynamique

Non pertinent.

Efficacité clinique

Non pertinent.

Pharmacocinétique

Absorption

Une concentration plasmatique maximale de 0,3 nmol/l (= 140 ng/l) est atteinte au terme d'une perfusion de 10 heures à un débit de 100 µg/h. Par la suite, la concentration du principe actif diminue rapidement et se situe après deux heures en dessous du seuil de détection.

Distribution

Le sulprostone se lie à raison de 20-30% aux protéines plasmatiques.

Le volume de distribution (V_{ss}) après administration intraveineuse est d'env. 1100 l.

Métabolisme

Le sulprostone subit un métabolisme hépatique extensif. Des métabolites pharmacologiquement actifs qui se lient au récepteur des prostaglandines apparaissent dans le plasma. Il n'existe aucune étude sur l'éventuelle participation d'enzymes CYP450-dépendantes au métabolisme du sulprostone.

Élimination

Le sulprostone est éliminé exclusivement sous forme de métabolites. Environ 85% de la dose est éliminée par les reins, le reste l'est par voie biliaire. Plus de 75% de la substance

administrée est éliminée par l'organisme dans les 6 heures (demi-vie initiale <2 heures). La demi-vie terminale est d'environ 20 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez la femme insuffisante rénale ou hépatique.

Données précliniques

Toxicité systémique

Des études de tolérance après administrations intraveineuses uniques et répétées montrent que des effets toxiques ou des lésions organiques ne sont pas à craindre si Nalador est utilisé conformément aux prescriptions. Des effets pharmacologiques typiques des prostaglandines tels que vomissements, diarrhées et troubles circulatoires sont apparus à des posologies qui correspondaient déjà à celles utilisées en médecine humaine. Il faut s'attendre à de tels effets chez l'être humain.

Toxicité sur la reproduction

Dans des expériences chez l'animal examinant le potentiel embryotoxique de Nalador, des effets létaux ou tératogènes pour l'embryon ont été observés après l'administration de doses toxiques pour la mère (voir «Grossesse, Allaitement»).

Potentiel génotoxique, mutagène et oncogène

Des études d'évaluation de la génotoxicité *in-vitro* et *in-vivo* n'ont pas montré de potentiel mutagène. La cancérogénicité de Nalador n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'animal. De telles études ne sont pas considérées utiles pour les raisons suivantes: la structure de Nalador est très similaire à celle des prostaglandines endogènes, Nalador a une demi-vie très courte, les études de génotoxicité n'ont pas mis en évidence d'effets mutagènes, et Nalador n'est utilisé en général qu'une seule fois.

Tolérance locale et potentiel de sensibilisation au contact

Des études de tolérance locale n'ont pas fait apparaître de risque de réactions d'intolérance au produit chez l'être humain après administration sur prescription médicale.

L'étude examinant le potentiel de Nalador d'induire une sensibilisation au contact n'a pas mis en évidence de tels effets.

Remarques particulières

Incompatibilités

Ce médicament ne peut être mélangé qu'aux médicaments mentionnés sous «Remarques concernant la manipulation».

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Stabilité après ouverture

Une fois diluée/reconstituée, la préparation injectable ou pour perfusion ne doit pas être conservée. Sa stabilité chimique et physique *in-use* a été démontrée pendant 12 heures 2-

8°C. Pour des raisons microbiologiques, la préparation prête à l'emploi devrait être utilisée immédiatement après la dilution/reconstitution.

Après 12 heures, la solution de perfusion doit être éliminée. Elle doit être administrée dans les limites du temps de perfusion prescrit. Tout reste de produit non utilisé doit être jeté.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver au réfrigérateur (2-8°C).

Cette plage de température ne peut être dépassée que pour une durée maximale de 8 jours, mais sans excéder une température de 25°C. Au bout de huit jours de conservation à température ambiante, Nalador doit être jeté.

Conserver hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Dissoudre le contenu d'une ampoule ou d'un flacon Nalador dans 250 ml ou 500 ml de chlorure de sodium 0,9%, solution de perfusion.

Nalador est administré en perfusion intraveineuse. Nalador ne doit être injecté ni en bolus intraveineux, ni par voie intracervicale, intramyométriale, ou intra-artérielle (voir «Mises en garde et précautions»).

Numéro d'autorisation

43642 (Swissmedic).

Présentation

Ampoules ou flacons à 500 µg: 3 (A)

Titulaire de l'autorisation

Farmaceutica Teofarma (Suisse) SA, Lugano.

Mise à jour de l'information

Août 2021