Nalador®

Farmaceutica Teofarma Suisse SA

Composizione

Principi attivi

Sulprostonum.

Sostanze ausiliarie

Polyvidonum K 15-<18, Trometamoli hydrochloridum.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Polvere per soluzione per infusione. Fiale e flaconcini da 500 µg Sulprostonum. Somministrato per infusione endovenosa.

Indicazioni/Possibilità d'impiego

- Induzione dell'aborto terapeutico (indicazione materna o fetale).
- Induzione del parto in caso di morte fetale intrauterina.
- Trattamento di emorragie da atonia uterina del post-partum che non è possibile controllare con mezzi convenzionali.

Posologia/Impiego

Nalador deve essere utilizzato esclusivamente da ginecologi esperti e soltanto in cliniche dotate di moderne opzioni per il monitoraggio continuo della funzionalità cardiovascolare e provviste delle necessarie attrezzature per l'assistenza in terapia intensiva.

Dopo ogni infusione di Nalador somministrata per un'interruzione di gravidanza deve essere effettuato un raschiamento a causa di un possibile danno embriofetale. Ciò vale anche dopo un aborto apparentemente completo (vedere «Gravidanza, allattamento»).

Nalador viene somministrato per infusione endovenosa. Per evitare picchi plasmatici elevati e garantire un corretto monitoraggio e controllo dell'infusione endovenosa, si raccomanda vivamente di somministrare il medicamento utilizzando un sistema d'infusione automatico. L'aumento della dose dovrebbe avvenire di massima solo gradualmente (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Preparazione della soluzione per infusione: vedere «Altre indicazioni/Indicazioni per la manipolazione».

Induzione dell'aborto terapeutico, induzione del parto in caso di morte fetale intrauterina

Cominciare il trattamento con la dose iniziale (A, Tabella 1). Se non si ottiene l'effetto desiderato, la dose può essere aumentata gradualmente fino alla dose massima (B, Tabella 1).

Tabella 1

			Infusione da 500 µg/250 ml		Infusione da 500 µg/500 ml	
Velocità d'infusione	µg/min	µg/h	ml/min	gocce/min	ml/min	gocce/min
A: dose iniziale	1,7	100	0,9	~17	1,7	~34
B: dose massima	8,3	500	4,2	~83	8,3	~166

La dose massima totale è di 1500 µg.

Nalador non deve essere somministrato per un arco di tempo superiore alle 10 ore.

Se l'obiettivo del trattamento non viene raggiunto, l'infusione può essere ripetuta 1a 2-24 ore di distanza dalla prima somministrazione.

Trattamento delle emorragie da atonia uterina del post-partum

Cominciare il trattamento con la dose iniziale (A, Tabella 2).

Se l'emorragia non si arresta o non si riduce in modo evidente entro alcuni minuti, la dose può essere aumentata gradualmente fino alla dose massima (B, Tabella 2). Alla comparsa dell'effetto terapeutico, la velocità dell'infusione endovenosa va ridotta fino alla dose di mantenimento (C, Tabella 2).

Tabella 2

			Infusione da 500 µg/250 ml		Infusione da 500 µg/500 ml	
Velocità d'infusione	µg/min	µg/h	ml/min	gocce/min	ml/min	gocce/min
A: dose iniziale	1,7	100	0,9	~17	1,7	~34
B: dose massima	8,3	500	4,2	~83	8,3	~166
C: dose di mantenimento	1,7	100	0,9	~17	1,7	~34

La dose massima totale è di 1500 µg.

Se non è possibile controllare la situazione di pericolo, devono essere adottate altre misure terapeutiche.

Indicazioni generali

Non si dovrebbe mai superare la velocità massima d'infusione, poiché concentrazioni sieriche più elevate aumentano la probabilità di effetti indesiderati. L'infusione va eseguita sotto supervisione costante.

Istruzioni posologiche speciali

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Nalador liofilizzato sono state esaminate esclusivamente in donne adulte. Non sussiste alcuna indicazione prima del menarca.

Pazienti anziane

Non sussiste alcuna indicazione in post-menopausa.

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Nalador è controindicato nell'insufficienza renale grave. Nalador deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata.

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Nalador è controindicato nell'insufficienza epatica grave (Child Pugh C). Nalador deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

Controindicazioni

- Induzione del parto in presenza di feto vitale poiché non è possibile escludere effetti avversi a carico del feto,
- Interventi chirurgici pregressi all'utero,
- Infezioni ginecologiche acute,
- Insufficienza cardiaca preesistente (anche senza segni di scompenso),
- Coronaropatia o altre vasculopatie in anamnesi,
- Ipertensione arteriosa grave,
- Tireotossicosi,
- Asma bronchiale o bronchite spastica,
- Colite ulcerosa,
- Ulcus ventriculi acuta,
- Disturbi epilettici cerebrali,
- Diabete mellito scompensato,
- Insufficienza epatica grave,
- Insufficienza renale grave,
- Glaucoma,
- Anemia a cellule falciformi o talassemia,
- Malattie gravi in genere,
- Ipersensibilità al principio attivo o a una qualsiasi delle sostanze ausiliarie secondo la composizione.

Avvertenze e misure precauzionali

Prima di utilizzare Nalador nelle emorragie atoniche post-partum si devono escludere altre cause di emorragia post-partum diverse dall'atonia uterina. Per confermare la diagnosi, durante l'esame del tratto genitale si deve somministrare ossitocina come trattamento di prima scelta. Se, a diagnosi confermata, l'effetto dell'ossitocina è insufficiente, si deve somministrare immediatamente Nalador (= medicamento di seconda scelta).

Con l'utilizzo di sulprostone possono insorgere bradicardia e/o alterazioni pressorie (abbassamento di pressione arteriosa). Pertanto Nalador deve essere somministrato solo sotto controllo frequente della respirazione, della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

Un aumento troppo rapido dei livelli plasmatici può portare a un aumento critico della polmonare. Pertanto Nalador non deve essere somministrato mediante iniezione in bolo per via endovenosa.

In associazione all'utilizzo di Nalador sono state riferite ischemie miocardiche, probabilmente secondarie a spasmi coronarici. Tali ischemie possono portare a infarto miocardico, aritmie potenzialmente fatali, shock e arresto cardiaco fino al decesso. Per questa ragione si deve usare particolare cautela nelle pazienti con malattie cardiovascolari pregresse o relativi fattori di rischio (come diabete mellito, in particolare alterazioni vascolari, iperlipidemia o consumo di tabacco). Poiché anche l'età può rappresentare un fattore di rischio, questo vale in particolare per le pazienti sopra i 35 anni.

Dopo l'introduzione in commercio, in associazione all'utilizzo di Nalador sono stati segnalati singoli casi di ipertensione (fino a crisi ipertensiva) , che rappresenta un fattore di rischio per eventi cardiovascolari gravi. Casi di un forte aumento della pressione arteriosa sono stati osservati in particolare quando la velocità d'infusione raccomandata è stata superata o non è stata aumentata in modo graduale in caso di risposta terapeutica insufficiente. L'aumento della pressione arteriosa si è manifestato perlopiù entro 30 minuti dall'inizio della terapia o dall'aumento della dose. Dopo una riduzione della dose o l'interruzione le alterazioni pressorie sono risultate generalmente reversibili. Per evitare complicanze cardiovascolari, se l'effetto del trattamento è insufficiente, in linea di massima la velocità di infusione dovrebbe essere aumentata gradualmente.

Nalador non deve essere usato in associazione con la metilergometrina o altri derivati dell'ergot poiché una tale combinazione può aumentare il rischio di vasocostrizione del miocardio.

Sono stati riportati casi di tachicardia ventricolare fino a fibrillazione ventricolare, in parte con decorso letale, quando sulprostone è stato somministrato in concomitanza con ossitocina e/o metilergometrina.

Se l'utero non è stato svuotato, l'ossitocina e il sulprostone non devono essere somministrati contemporaneamente perché sussiste il rischio di iperstimolazione. In caso di emorragia post-partum, è possibile procedere a un tale trattamento combinato con usando grande cautela.

La sensibilità del miometrio alle prostaglandine aumenta con l'avanzare della gravidanza; sono stati osservati casi di rottura dell'utero.

Un'iniezione intracervicale o intramiometriale di sulprostone può dare luogo – a seconda della sede di somministrazione – a un aumento rapido indesiderato dei livelli plasmatici o a un accumulo di principio attivo, il che può accompagnarsi a un prolungamento della durata d'azione e, soprattutto in caso di contemporanea infusione per via endovenosa – a un aumentato rischio di effetti avversi. Pertanto Nalador non deve essere somministrato né per via intracervicale né per via intramiometriale.

Nalador non deve essere somministrato per via intrarteriosa, in quanto sussiste il rischio di un'arterite locale con conseguente necrosi.

Interazioni

L'uso di sulprostone in associazione con la metilergometrina o analoghi derivati dell'ergot può portare a un aumento del rischio di vasocostrizione miocardica con conseguente ischemia miocardica e possibilità di un esito potenzialmente fatale o fatale.

Se l'ossitocina e il sulprostone vengono somministrati contemporaneamente, sussiste la possibilità di un'iperstimolazione dell'utero non svuotato.

La somministrazione contemporanea di antinfiammatori non steroidei va evitata in quanto è possibile ridurre gli effetti indesiderati di Nalador.

L'utilizzo di prostaglandine per uso topico prima di iniziare il trattamento con Nalador o in combinazione con Nalador non è stato esaminato sotto il profilo clinico. In considerazione degli effetti additivi, teoricamente possibili, con conseguenze non note e con il rischio di gravi effetti indesiderati, si sconsigliano un pretrattamento o una combinazione con altre prostaglandine.

Gravidanza, allattamento

Qualsiasi trattamento con Nalador per l'induzione dell'aborto comporta l'interruzione della gravidanza, in quanto non è possibile escludere danni a carico del feto. Deve essere sempre effettuato un raschiamento, anche dopo un aborto apparentemente completo.

In studi sul potenziale embriotossico condotti sugli animali, in seguito a posologie tossiche per la madre sono stati osservati effetti letali e teratogeni a carico dell'embrione (vedere «Dati preclinici»). A seguito della somministrazione di Nalador è aumentata anche la frequenza di mortalità fetale perinatale.

Non è noto se il sulprostone venga escreto nel latte materno. Il preparato non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati effettuati studi in merito. Tuttavia si deve considerare che durante l'utilizzo di Nalador sono stati segnalati effetti indesiderati come sonnolenza e abbassamento di pressione arteriosa, che potrebbero compromettere la capacità di condurre veicoli e impiegare macchine.

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più gravi osservati in relazione all'uso di sulprostone (in particolare effetti cardiovascolari) sono descritti nella rubrica «Avvertenze e misure precauzionali» (cfr. rubrica).

I seguenti effetti indesiderati emersi con l'uso di sulprostone sono stati osservati in studi clinici e/o durante la sorveglianza post-marketing (definizione delle categorie di frequenza: molto comune: ≥1/10; comune: ≥1/100, <1/10; non comune: ≥1/1000, <1/100; raro: ≥1/10'000, <1/1000; molto raro: <1/10'000; non nota: sulla base prevalentemente di segnalazioni spontanee nella sorveglianza post-marketing, la frequenza esatta non può essere definita):

Patologie del sistema nervoso

Raro: cefalea, sonnolenza.

Patologie cardiache e patologie vascolari

Comune: abbassamento di pressione arteriosa.

Raro: bradicardia.

Molto raro: spasmo coronarico, ischemia miocardica (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»), aumento della pressione nella circolazione polmonare (fino all'edema polmonare).

Non nota: ipertensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: broncocostrizione.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea, vomito.

Comune: spasmi epigastrici e mesogastrici, diarrea.

Patologie renali e urinarie

Molto raro: compromissione della funzionalità renale con disturbi dell'escrezione di elettroliti e acqua.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: rottura dell'utero.

Patologie generali

Comune: temperature subfebbrili o febbrili.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online ElViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Segni e sintomi

Broncocostrizione, bradicardia, abbassamento o aumento di pressione arteriosa, ischemia miocardica, cianosi e dispnea possibilmente indicativi di un edema polmonare incipiente, iperstimolazione uterina (tetano uterino).

Trattamento

In caso di broncocostrizione, bradicardia, variazioni pressorie clinicamente rilevanti e segni di edema polmonare incipiente, considerare eventualmente un trattamento in terapia intensiva. L'uso di simpaticomimetici ß-adrenergici in presenza di broncocostrizione, bradicardia e iperstimolazione uterina nella donna in gravidanza è gravato dal potenziale rischio di edema polmonare. Pertanto si deve valutare nel singolo caso il beneficio terapeutico rispetto ai corrispondenti rischi di tale terapia.

Proprietà/Effetti

Codice ATC

G02AD05

Meccanismo d'azione

Nalador contiene sulprostone, un derivato sintetico della prostaglandina E_2.

Durante la gravidanza il sulprostone agisce sia sul corpo uterino sia sulla cervice. La contrazione indotta del corpo uterino e la costrizione dei vasi uterini causano un rapido e delicato distacco della placenta dal corpo uterino e l'espulsione del feto. Nella cervice il sulprostone induce un ammorbidimento, ovvero una dilatazione delicata e lenta del canale cervicale.

Tali effetti – contrazione uterina e apertura del canale cervicale – consentono l'interruzione della gravidanza in condizioni patologiche (indicazione materna o fetale) o l'induzione del parto in caso di morte fetale intrauterina. Contrazioni uterine rapide, efficaci e prolungate sono di particolare importanza nei casi di grave emorragia atonica del post-partum.

Il sulprostone riduce il tono simpatico e tale effetto può manifestarsi, tra l'altro, sotto forma di bradicardia.

Farmacodinamica

Non applicabile.

Efficacia clinica

Non applicabile.

Farmacocinetica

Assorbimento

Un livello plasmatico massimo di 0,3 nmol/l (=140 ng/l) si raggiunge alla fine di un'infusione della durata di 10 ore con una velocità d'infusione di 100 µg/h. In seguito la concentrazione di principio attivo cala rapidamente e dopo due ore è inferiore al limite di rilevabilità.

Distribuzione

Il legame del sulprostone alle proteine plasmatiche è del 20-30%.

Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione (V_{ss}) è di ca. 1100 L.

Metabolismo

Il sulprostone subisce un metabolismo epatico esteso. Nel plasma si manifestano metaboliti farmacologicamente attivi che si legano al recettore delle prostaglandine. Non sono disponibili studi sul coinvolgimento degli enzimi dipendenti dal CYP450 nel metabolismo del sulprostone.

Eliminazione

Il sulprostone viene eliminato esclusivamente sotto forma di metaboliti. L'85% della dose viene eliminato per via renale, la rimanente quantità con la bile. Oltre il 75% della sostanza somministrata viene eliminato entro 6 ore (emivita iniziale <2 ore). L'emivita terminale è di ca. 20 ore.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in donne con insufficienza epatica o renale.

Dati preclinici

Tossicità sistemica

Studi di tollerabilità dopo somministrazione endovenosa singola e ripetuta hanno dimostrato che, quando Nalador viene utilizzato correttamente, non sono attesi effetti tossici o danni d'organo. Gli effetti farmacologici tipici delle prostaglandine, quali vomito, diarrea e disturbi del flusso sanguigno, si sono manifestati già a posologie comprese nell'intervallo terapeutico per l'uomo. Tali effetti sono attesi anche nell'essere umano.

Tossicità per la riproduzione

Negli studi sul potenziale embriotossico condotti sugli animali sono stati osservati anche effetti teratogeni ed embrioletali a dosi tossiche per la madre (vedere «Gravidanza, allattamento»).

Genotossicità, mutagenicità e cancerogenicità

Studi *in-vitro* ed *in-vivo* per la valutazione della genotossicità non hanno dimostrato alcun potenziale mutageno.

Non sono stati condotti studi sugli animali per esaminare la cancerogenicità di Nalador. Tali studi non sono ritenuti necessari per i seguenti motivi: la struttura di Nalador è molto simile a quella delle prostaglandine endogene, Nalador ha un'emivita molto breve, non sono emerse indicazioni di mutagenicità dagli studi di genotossicità e di norma Nalador viene utilizzato una volta sola.

Tollerabilità locale e potenziale sensibilizzazione da contatto

Studi di tollerabilità locale hanno escluso del tutto reazioni di incompatibilità in seguito all'utilizzo effettuato secondo prescrizione medica nell'essere umano.

Lo sul potenziale di sensibilizzazione da contatto di Nalador non ha fornito evidenze di tali effetti.

Altre indicazioni

Incompatibilità

Il presente medicamento può essere somministrato soltanto in combinazione con i medicamenti riportati alla voce «Indicazioni per la manipolazione».

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Stabilità dopo apertura

Il preparato iniettabile/per infusione diluito/ricostruito non contiene conservanti. La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura di 2-8°C. Per ragioni microbiologiche, il preparato pronto all'uso deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione/ricostituzione.

Trascorse 12 ore, la soluzione per infusione deve essere eliminata. Deve essere somministrata entro la durata di infusione prescritta. Eventuali residui vanno eliminati.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Questo intervallo di temperatura può essere superato solo per una durata massima di 8 giorni, fermo restando che non si devono superare i 25°C. Dopo 8 giorni di conservazione a temperatura ambiente, Nalador deve essere eliminato.

Conservare fuori dalla portata dei bambini.

Indicazioni per la manipolazione

Il contenuto di una fiala o flaconcino di Nalador deve essere disciolto in 250 ml o 500 ml di soluzione per infusione allo 0,9% di cloruro di sodio.

La somministrazione avviene per infusione endovenosa. Nalador non deve essere somministrato né mediante iniezione in bolo per via endovenosa né per via intracervicale, intramiometriale o intrarteriosa (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Numero dell'omologazione

43642 (Swissmedic).

Confezioni

Fiale e flaconcini da 500 µg: 3 (A)

Titolare dell’omologazione

Farmaceutica Teofarma (Suisse) SA, Lugano.

Stato dell'informazione

Agosto 2021