

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nalador 0,5 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala di Nalador contiene sulprostone 0,5 mg.

Ogni flaconcino di Nalador contiene sulprostone 0,5 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Induzione dell'aborto (indicazioni materne o fetali).

Induzione del parto in caso di morte intrauterina del feto.

Trattamento dell'emorragia post-partum da atonia uterina (PPH).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Nalador deve essere utilizzato esclusivamente da ginecologi esperti, in cliniche dotate di moderne apparecchiature per il monitoraggio continuo delle funzioni cardiocircolatorie e provviste delle necessarie attrezzature di rianimazione.

Per evitare picchi plasmatici elevati e per garantire un corretto monitoraggio e controllo durante la somministrazione, si raccomanda vivamente di somministrare il medicinale utilizzando un sistema d'infusione automatico.

Induzione dell'aborto, induzione del parto in caso di morte intrauterina del feto.

Nalador non deve essere somministrato per un periodo superiore alle 10 ore. Cominciare la terapia con la dose iniziale (A, Tabella 1). Se non si ottiene l'effetto desiderato, la dose può essere aumentata fino alla dose massima (B, tabella 1). La velocità massima d'infusione non deve mai essere superata, poiché concentrazioni sieriche elevate aumentano la probabilità di reazioni avverse. L'infusione va eseguita sotto supervisione costante.

Tabella 1

Volume dell'infusione		500 µg di Nalador				µg/ora
		in 250 ml		in 500 ml		
Velocità d'infusione	µg/min	ml/min	gocce/min	ml/min	gocce/min	
A: dose iniziale	1,7	0,9	circa 17	1,7	circa 34	100
B: dose massima	8,3	4,2	circa 83	8,3	circa 166	500

Dose massima totale: 1500 µg di Nalador nelle 24 ore.

Se l'obiettivo del trattamento non viene raggiunto, l'infusione può essere ripetuta 12-24 ore dopo il termine della prima somministrazione.

Trattamento dell'emorragia post-partum da atonia uterina (PPH)

Si devono escludere cause di emorragia post-partum diverse dall'atonia uterina. Durante la visita ginecologica, somministrare ossitocina come trattamento di prima linea a conferma della diagnosi. Se l'effetto del trattamento con ossitocina risulta insufficiente, si deve somministrare immediatamente Nalador (trattamento di seconda linea).

Se durante il trattamento con la dose iniziale (A, tabella 2) l'emorragia non si arresta o non si riduce in modo evidente entro alcuni minuti, la dose può essere aumentata fino alla dose massima (B, tabella 2).

Alla comparsa dell'effetto terapeutico, si deve ridurre la velocità d'infusione endovenosa alla dose di mantenimento (C, tabella 2).

Tabella 2

Volume dell'infusione		500 µg di Nalador				µg/ora
		in 250 ml		in 500 ml		
Velocità d'infusione	µg/min	ml/min	gocce/min	ml/min	gocce/min	
A: dose iniziale	1,7	0,9	circa 17	1,7	circa 34	100
B: dose massima	8,3	4,2	circa 83	8,3	circa 166	500
C: dose di mantenimento	1,7	0,9	circa 17	1,7	circa 34	100

Dose massima totale: 1500 µg di Nalador nelle 24 ore.

Se non è possibile tenere sotto controllo l'emorragia, devono essere adottate altre misure terapeutiche.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Asma bronchiale, bronchite spastica.

Insufficienza cardiaca preesistente (anche senza segni di scompenso).

Vasculopatie nell'anamnesi (soprattutto coronariche)

Grave ipertensione arteriosa.

Gravi turbe della funzionalità epatica o renale.

Diabete mellito scompensato.

Affezioni cerebrali convulsivanti.
Glaucoma.
Tireotossicosi.
Infezioni ginecologiche acute.
Colite ulcerosa e ulcera gastrica in fase acuta.
Anemia drepanocitica, talassemia.
Malattie gravi in genere
Interventi chirurgici pregressi all'utero.

E' controindicata l'induzione del parto in presenza di feto vitale in quanto con l'uso di una prostaglandina sintetica come il sulprostone non è possibile escludere effetti avversi a carico del feto.

L'uso del sulprostone è controindicato in associazione alla metilergometrina (vedere paragrafo 4.5)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Qualsiasi trattamento con Nalador per l'induzione dell'aborto deve concludersi con l'interruzione della gravidanza, in quanto non è possibile escludere danni a carico del feto.

Anche dopo un aborto apparentemente completo deve essere sempre effettuato un raschiamento (vedere anche paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento").

Si deve usare particolare cautela in presenza di malattie cardiovascolari o di fattori di rischio cardiovascolare (consumo di tabacco, iperlipidemia, diabete con vasculopatie). Nella valutazione dei fattori di rischio deve essere considerata anche l'età della paziente.

Deve essere evitata un'accidentale somministrazione intraarteriosa, in quanto sussiste il rischio di un'arterite locale con conseguente necrosi.

Non somministrare in bolo (l'improvviso aumento dei livelli plasmatici può comportare crisi ipertensive polmonari).

Nalador non deve essere somministrato per iniezione intracervicale/intramiotriale. A seconda della situazione locale, l'iniezione intracervicale/intramiotriale potrebbe dar luogo a un indesiderato rapido aumento dei livelli plasmatici di sulprostone oppure ad un suo accumulo, con la possibilità di un'azione protratta del farmaco, che, soprattutto in associazione con il trattamento infusione, potrebbe indurre reazioni avverse.

Poiché possono verificarsi bradicardia e/o alterazioni della pressione arteriosa, sono indicati controlli appropriati dei parametri cardiaci e circolatori.

Durante l'esperienza post-marketing con sulprostone sono stati segnalati casi di ipertensione, talvolta associati a reazioni cardiovascolari gravi, specialmente quando la velocità di flusso iniziale raccomandata non è stata rispettata (ha superato 100 µg/h) o quando la velocità di flusso non è stata aumentata in modo graduale in caso di risposta terapeutica insufficiente.

Se è necessario aumentare la velocità di flusso a causa di un effetto insufficiente del trattamento, lo si deve fare in modo graduale per prevenire le complicanze cardiovascolari. L'ipertensione si è generalmente risolta entro 30 minuti dalla riduzione della dose o in seguito alla sospensione di sulprostone.

Può verificarsi ischemia miocardica, probabilmente secondaria allo spasmo coronarico associato all'uso di Nalador. Tali reazioni possono portare a infarto del miocardio, aritmia cardiaca pericolosa per la sopravvivenza, shock ed arresto cardiaco, con possibile esito fatale.

In persone predisposte può verificarsi broncospasmo. Come con le prostaglandine naturali, si possono verificare aumenti della pressione nella circolazione polmonare (di gravità variabile fino all'edema polmonare).

Poiché Nalador, come le prostaglandine naturali, può provocare ipertensione polmonare (di gravità variabile fino all'edema polmonare) e dispnea, il suo uso richiede un frequente controllo della funzionalità respiratoria e dei parametri cardiocircolatori (poiché possono verificarsi episodi di bradicardia e/o ipotensione arteriosa). In caso di spiccata riduzione della frequenza cardiaca è opportuno istituire un trattamento con betamimetici. In presenza di ipotensione (senza diminuzione della volemia) si può ricorrere all'impiego dell'adrenalina. Una riduzione della volemia deve essere compensata al più presto.

Come conseguenza degli effetti reversibili sulla funzionalità renale, possono manifestarsi transitori squilibri idroelettrolitici (disturbi dell'escrezione degli elettroliti).

La sensibilità del miometrio alle prostaglandine aumenta con l'avanzare della gravidanza. E' stata osservata rottura dell'utero.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso di Nalador in associazione con la metilergometrina può portare ad un aumento del rischio di vasocostrizione coronarica e conseguente ischemia del miocardio con potenziale pericolo per la vita od esito fatale (vedere paragrafo 4.3).

Non deve essere somministrata ossitocina contemporaneamente a sulprostone per la possibilità di sovrastimolazione di un utero non ancora svuotato (eccezione: emorragia post-partum da atonia uterina).

Deve essere evitata la somministrazione contemporanea di analgesici della classe degli antinfiammatori non steroidei, perchè l'efficacia di Nalador potrebbe risulterne ridotta.

Non vi sono esperienze cliniche sull'impiego di prostaglandine per uso topico, precedente o in associazione con l'uso di Nalador.

Si sconsiglia un pretrattamento o l'impiego associato con altre prostaglandine in quanto, teoricamente, potrebbe sussistere la possibilità di una combinazione di effetti di entità sconosciuta, con il rischio di gravi eventi avversi.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Negli studi sul potenziale embriotossico condotti nell'animale, sono stati osservati effetti teratogeni ed embriofetali a dosi tossiche per la madre (vedere anche paragrafo 5.3). Pertanto, una volta che è stato eseguito il trattamento con Nalador, si deve accertare che sia stata interrotta la gravidanza, poiché non è possibile escludere danni a carico del feto.

Qualsiasi trattamento con Nalador per l'induzione dell'aborto deve concludersi con l'interruzione della gravidanza, in quanto non è possibile escludere danni a carico del feto.

Anche dopo un aborto apparentemente completo deve essere sempre effettuato un raschiamento.

Poiché l'incidenza di mortalità perinatale è aumentata dopo somministrazione di Nalador, il medicinale non deve essere impiegato per l'induzione del parto con feto vivo.

Allattamento

Non è noto se il sulprostone sia escreto nel latte materno. Tenendo in considerazione l'emivita del sulprostone, l'allattamento è consentito dopo 2 - 3 ore la fine dell'infusione.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8. Effetti indesiderati

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante sono riportate le reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze si basano su dati postmarketing e sull'esperienza complessiva con Nalador (per esempio letteratura).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1000, <1/100	Raro ≥1/10000, <1/1000	Molto raro <1/10000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso				sonnolenza, cefalea		
Patologie cardiache				bradicardia	spasmo coronarico, ischemia miocardica	
Patologie vascolari		ipotensione				ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				edema polmonare, aumento della pressione arteriosa polmonare, broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	nausea, vomito	spasmo gastrico (epi-				

		e mesogastrico), diarrea			
Patologie renali e urinarie					transitorio squilibrio idroelettrolitico (escrezione degli elettroliti)
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			rottura dell'utero		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		febbre, aumento della temperatura corporea			
Disturbi del sistema immunitario					reazioni di ipersensibilità (orticaria, shock allergico)

E' stato utilizzato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una specifica reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate. La descrizione dei termini di ADR si basa sulla versione MedDRA 8.0.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

- Sintomi di intossicazione

Broncospasmo, bradicardia, alterazioni della pressione sanguigna, ischemia miocardica. Cianosi e dispnea possono preludere ad un edema polmonare incipiente. Iperstimolazione uterina (tetano puerperale).

- Trattamento dell'intossicazione

In caso di necessità, terapia intensiva in presenza di broncospasmo, bradicardia, ipotensione e segni di edema polmonare incipiente. L'uso, di per sé appropriato, di simpaticomimetici β -adrenergici in presenza di broncospasmo, bradicardia e tetano puerperale è gravato dal potenziale rischio di edema polmonare nella donna in gravidanza. Pertanto il rapporto rischio/beneficio di tale trattamento deve essere valutato per ogni singolo caso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Prostaglandine. Codice ATC: G02AD05.

Nalador contiene sulprostone, derivato sintetico della prostaglandina E₂.

La sua azione farmacologica principale si esercita a carico della muscolatura liscia e consiste soprattutto in un effetto stimolante sulla muscolatura liscia dell'utero. Questo significa che esiste una dissociazione tra gli effetti desiderati, utili ai fini terapeutici, e quelli indesiderati sulla muscolatura liscia.

Le modificazioni strutturali che differenziano il sulprostone dalle prostaglandine naturali rendono l'effetto di questo farmaco particolarmente selettivo a livello dell'utero e ne minimizzano l'azione a livello degli altri muscoli lisci. Da ciò risulta la netta dissociazione tra gli effetti desiderati, di importanza terapeutica, e quelli indesiderati.

Come per la prostaglandina E₂ naturale, una delle azioni del sulprostone consiste in una riduzione del tono simpatico, che può manifestarsi, tra l'altro, sotto forma di bradicardia.

Nell'utero gravido, il sulprostone agisce sia sul corpo uterino sia sulla cervice. La contrazione del corpo dell'utero 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, o "priming", cioè una delicata e lenta dilatazione del canale cervicale che, in molti casi, rende superflua, o almeno facilita notevolmente, la dilatazione meccanica con i rischi ad essa associati.

Tali effetti - contrazioni uterine e dilatazione del canale cervicale - vengono sfruttati per l'interruzione della gravidanza in condizioni patologiche (indicazioni materne o fetali), per esempio: aborto incompleto, mola idatiforme, morte intrauterina del feto.

Contrazioni uterine rapide, efficaci e prolungate, sono di particolare importanza nei casi di grave emorragia post-partum da atonia uterina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Per definizione, il sulprostone somministrato per via endovenosa è completamente biodisponibile.

▪ Distribuzione

I livelli di sulprostone durante l'infusione endovenosa dipendono dalla dose somministrata nell'unità di tempo.

Una concentrazione plasmatica massima di 0,3 nmol/l (=140 ng/l) si raggiunge alla fine di un'infusione della durata di 10 ore ad un velocità di infusione di 100 µg/h. In seguito, la concentrazione del farmaco si riduce rapidamente scendendo al di sotto del limite di sensibilità analitica dopo 2 ore.

Solo il 20-30% del sulprostone somministrato si lega all'albumina alle concentrazioni plasmatiche raggiunte con l'impiego terapeutico. Il legame alle proteine plasmatiche, perciò, non esplica verosimilmente alcun effetto sui parametri farmacocinetici.

▪ Eliminazione

Il sulprostone viene eliminato esclusivamente sotto forma di metaboliti in ragione di circa l'85% della dose somministrata per via renale, il resto per via biliare. Oltre il 75% della sostanza somministrata viene eliminato con un'emivita < 2 ore; il restante 25% viene eliminato con un'emivita di circa 20 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

➤ Tossicità sistemica

Studi di tollerabilità dopo somministrazione endovenosa singola e ripetuta hanno dimostrato che, quando Nalador viene somministrato alle dosi e con le modalità consigliate, non sono da attendersi effetti tossici o danni d'organo. Gli effetti farmacologici tipici delle prostaglandine, quali vomito, diarrea e disturbi circolatori, sono stati osservati già alle dosi utilizzate nell'uomo a scopo terapeutico. Tali effetti sono quindi da attendersi anche nell'uomo.

➤ Tossicità riproduttiva

Negli studi sul potenziale embriotossico condotti nell'animale sono stati osservati effetti teratogeni ed embrioletali a dosi tossiche per la madre (vedere anche paragrafo 4.6).

➤ Potenziale genotossico, 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 di cancerogenesi nell'animale. Tali studi non sono stati ritenuti necessari dal momento che la struttura del sulprostone è molto simile a quella delle prostaglandine endogene, il composto ha un'emivita molto breve, non sono emerse indicazioni di mutagenicità dagli studi di genotossicità e, di norma, il medicinale viene utilizzato una volta sola.

➤ Tollerabilità locale e potenziale sensibilizzazione da contatto.

Studi di tollerabilità locale hanno escluso qualsiasi reazione di incompatibilità in seguito a somministrazione di dosi terapeutiche nell'uomo.

Uno studio *ad hoc* ha permesso di escludere una potenziale sensibilizzazione da contatto da parte di Nalador.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Povidone (PVP, K <18)
Trometamolo cloridrato.

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 4.2.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

La soluzione ricostituita deve essere diluita immediatamente.

Dopo diluizione la stabilità chimica, fisica e microbiologica della soluzione pronta per l'uso è stata dimostrata per 12 ore a 2 – 8 °C.

La somministrazione della soluzione pronta per l'uso deve essere effettuata immediatamente.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°- 8°C).

Il prodotto può essere conservato a temperature superiori, purché non oltre i 25°C, per un periodo massimo di 8 giorni.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro da 2 ml, classe idrolitica I.

Flaconcino da 2 ml in vetro ambrato di tipo I, chiuso con tappo clorobutilico siliconizzato grigio e ghiera in alluminio con chiusura a strappo in PP.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la preparazione.

Fiala:

Dopo la ricostituzione con soluzione salina fisiologica, la soluzione nella fiala deve essere limpida e priva di particelle.

Il contenuto di una fiala di Nalador deve essere diluito immediatamente in 250 ml o 500 ml di soluzione fisiologica per infusione endovenosa.

Flaconcino:

Dopo la ricostituzione con soluzione salina fisiologica, la soluzione nel flaconcino deve essere limpida e priva di particelle.

Il contenuto di un flaconcino di Nalador deve essere diluito immediatamente in 250 ml o 500 ml di soluzione fisiologica per infusione endovenosa.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 - 20156 Milano (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fiala 0,5 mg polvere per soluzione per infusione: A.I.C. n. 025998030

Flaconcino 0,5 mg polvere per soluzione per infusione: A.I.C. n. 025998042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03/06/1986

Data del rinnovo più recente: 01/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO