

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nalador®-500, 500 µg,
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle enthält 500 µg Sulproston

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer intravenösen Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Vorbereitung einer instrumentellen Ausräumung des Uterus:
 - a) intakter Schwangerschaft
 - b) Missed abortion
 - c) Blasenmole
- Geburtseinleitung bei intrauterinem Fruchttod
- Behandlung postpartaler atonischer Blutungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nalador®-500 soll nur durch erfahrene Frauenärzte in Kliniken mit modernen Möglichkeiten zur laufenden Überwachung der Herz- und Kreislaufunktionen und Einrichtungen zur intensiv-medizinischen Behandlung angewendet werden.

Abortinduktion und Geburtseinleitung bei intrauterinem Fruchttod

Die Applikation von Nalador®-500 soll einen Zeitraum von 10 Stunden nicht überschreiten. Die Behandlung ist mit der Anfangsdosis (A, Tabelle 1) einzuleiten. Wird die gewünschte Wirkung nicht erreicht, kann die Dosis bis zur Höchstdosis (B, Tabelle 1) gesteigert werden. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte auf keinen Fall überschritten werden, da die höheren Serumkonzentrationen die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen erhöhen. Die Infusion erfordert eine ständige Überwachung.

Maximale Gesamtdosis: 1500 µg Nalador®-500 über 24 Stunden

Wenn das Therapieziel nicht erreicht ist, kann 12–24 Stunden nach Applikationsende die Infusion wiederholt werden.

Postpartale atonische Blutung

Falls die Blutung während der Behandlung mit der Anfangsdosis (A, Tabelle 2) nicht aufhört bzw. innerhalb einiger Minuten nicht deutlich abnimmt, kann die Dosis bis zur maximalen Dosis (B, Tabelle 2) gesteigert werden. Nachdem sich eine therapeutische Wirkung gezeigt hat, ist die intravenöse Infusionsgeschwindigkeit auf die Erhaltungsdosis (C, Tabelle 2) herabzusetzen.

Maximale Gesamtdosis: 1500 µg Nalador®-500 über 24 Stunden

Lässt sich die bedrohliche Situation nicht beherrschen, müssen andere Maßnahmen ergriffen werden.

Tabelle 1)

Infusionsmenge		500 µg Nalador®-500 als				
		250-ml-Infusion		500-ml-Infusion		
Infusionsgeschwindigkeit	µg/min	ml/min	Tropfen/min	ml/min	Tropfen/min	µg/Std.
A: Anfangsdosis	1,7	0,9	~ 17	1,7	~ 34	100
B: Maximale Dosis	8,3	4,2	~ 83	8,3	~ 166	500

Tabelle 2)

Infusionsmenge		500 µg Nalador®-500 als				
		250-ml-Infusion		500-ml-Infusion		
Infusionsgeschwindigkeit	µg/min	ml/min	Tropfen/min	ml/min	Tropfen/min	µg/Std.
A: Anfangsdosis	1,7	0,9	~ 17	1,7	~ 34	100
B: Maximale Dosis	8,3	4,2	~ 83	8,3	~ 166	500
C: Erhaltungsdosis	1,7	0,9	~ 17	1,7	~ 34	100

Art der Anwendung

Intravenöse Infusion

Der Inhalt einer Ampulle Nalador®-500 wird in 250 ml bzw. 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung aufgelöst und intravenös infundiert (Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3).

Um bei der i.v.-Infusion hohe Plasmaspiegel zu vermeiden, empfiehlt sich zur Steuerung und Überwachung der Infusion der Einsatz eines Infusomaten¹ oder Perfusors².

Kinder und Jugendliche

Nalador®-500 darf bei Kindern und Jugendlichen bis zur Menarche nicht angewendet werden.

Es liegen keine systematischen klinischen Untersuchungen zur Anwendung bei Patientinnen unter 18 Jahren vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bronchialasthma, spastische Bronchitis, vorgeschädigtes Herz (auch ohne Dekompensationszeichen), Gefäßerkrankungen in der Anamnese, insbesondere der Koronargefäße, schwere Hypertonie, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (Besonderer Hinweis: Bei sonstigen Nierenfunktionsstörungen verlangsamte Ausscheidung von PVP beachten.), dekompensierter Diabetes mellitus, zerebrale Krampfleiden, Glaukom, Thyreotoxikose, akute gynäkologische Infektionen, Colitis ulcerosa, akutes Ulcus ventriculi, Sichelzellenanämie, Thalassämie, Krankheiten des rheumatischen Formenkreises (wie chronische Polyarthritis), allgemeine schwere Krankheiten, vorausgegangene Uterusoperationen.

Eine Geburtseinleitung bei lebensfähigem Kind ist kontraindiziert, da bei einem synthetischen Prostaglandin wie Sulproston nachteilige Wirkungen auf die Frucht nicht auszuschließen sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Jede Behandlung mit Nalador®-500 muss zu einer Beendigung der Schwangerschaft führen, da Schädigungen des Fötus wahrscheinlich sind. Nach jeder im Zusammenhang mit einem Schwangerschaftsabbruch begonnenen Nalador®-500-Behandlung muss – wegen möglicher Schädigungen der Frucht – kürettiert werden. Dies gilt auch bei einem komplett erscheinenden Abort (siehe Abschnitt 4.6).

Nalador®-500 darf nur unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen-Risiko sowie Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen angewendet werden. Auch das Alter der Patientin sollte in diese Abwägung einbezogen werden. Dies gilt insbesondere bei bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren (insbesondere Nikotinabusus, aber auch Hyperlipidämie, Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen und Hypertonus).

Bei einer postpartalen Blutung sind andere Gründe als eine Atonie auszuschließen. Zur Bestätigung der Diagnose sollte Oxytocin während der Untersuchung des Genitalkanaltrakts als first-line-Therapie gegeben werden. Falls sich die Therapiewirkung von Oxytocin als unzureichend erweist, ist sofort Nalador®-500 zu verabreichen (= second-line-Behandlung).

Die Infusion erfolgt intravenös. Eine intraarterielle Anwendung ist wegen der Gefahr einer lokalen Arteriitis mit nachfolgender Nekrose zu vermeiden! Nicht als Bolus injizieren (rasch anflutende hohe Plasmaspiegel können zu kritischer Druckerhöhung im Lungenkreislauf führen!)

Nalador®-500 darf nicht als Intrazervikal- oder Intramyometrialinjektion verabreicht werden.

Die Intrazervikal- oder Intramyometrialinjektion von Nalador®-500 kann – je nach Applikationsort – zu einem unbeabsichtigten schnellen Anstieg des Nalador®-Plasmaspiegels führen oder ein Depot bilden, was potentiell zu einer Verlängerung der Arzneimittelwirkungen und zusammen mit der intravenösen Infusion zu Nebenwirkungen führen könnte.

Sehr selten wurden Bradykardien und (oder) Blutdruckabfall beobachtet.

¹ WZ. B. Braun Medical AG

² WZ. B. Braun Medical AG

In seltenen Fällen können im Zusammenhang mit der Anwendung von Nalador®-500 – möglicherweise infolge von Koronarspasmen – Myokardischämien auftreten, die zu Herzinfarkt, lebensbedrohlichen Herzarrhythmien, Schockzuständen, Herzstillstand führen können, auch mit letalem Ausgang.

Bei bestehender Disposition können bronchokonstriktorische Reaktionen auftreten. Im Einzelfall kann es zur Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf (bis hin zum Lungenödem) kommen.

Als Folge einer reversiblen Beeinflussung der Nierenfunktion können vorübergehend Störungen der Wasser- und Elektrolytausscheidung auftreten.

Die Sensibilität des Myometriums auf Prostaglandine steigt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer, vereinzelte Fälle von Uterusrupturen sind berichtet worden.

Zur Anwendung von Nalador®-500 zusammen mit Methylergometrin oder ähnlichen Ergotaminderivaten siehe Abschnitt 4.5.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Nalador®-500 zusammen mit Methylergometrin oder ähnlichen Ergotaminderivaten kann zu einem erhöhten Risiko für eine koronare Vasokonstriktion und dadurch zu einer möglicherweise

lebensbedrohlichen oder tödlich verlaufenden myokardialen Ischämie führen.

Zusammen mit Sulproston soll kein Oxytocin angewendet werden, da die Möglichkeit der Überstimulation eines nicht entleerten Uterus besteht (Ausnahme: postpartale atonische Blutungen).

Die gleichzeitige Gabe von Schmerzmitteln aus der Gruppe nichtsteroidaler Entzündungshemmer ist zu vermeiden, weil erwünschte Wirkungen von Nalador®-500 vermindert werden können.

Die Anwendung lokal applizierbarer Prostaglandine vor Beginn oder in Kombination mit einer Nalador®-500-Behandlung ist klinisch nicht geprüft. Im Hinblick auf theoretisch denkbare, in ihrer Auswirkung nicht bekannte Summationseffekte mit dem Risiko schwerer unerwünschter Nebenwirkungen kann eine Vorbehandlung oder Kombination mit anderen Prostaglandinen nicht empfohlen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Jede Behandlung mit Nalador®-500 muss zu einer Beendigung der Schwangerschaft führen, da Schädigungen des Fötus wahrscheinlich sind. Nach jeder im Zusammenhang mit einem Schwangerschaftsabbruch begonnenen Nalador®-500-Behandlung muss – wegen möglicher Schädigungen

der Frucht – kürettiert werden. Dies gilt auch bei einem komplett erscheinenden Abort.

In tierexperimentellen Prüfungen auf embryotoxische Wirkung traten nach maternal-toxischen Dosierungen ($\geq 0,05$ mg/kg) embryotale und teratogene Effekte auf (s. Abschnitt 5.3). Ferner wurde eine auf die pharmakologische Wirkung zurückzuführende erhöhte perinatale Verlustrate nach Verabreichung von 0,5 mg/kg beobachtet. Aus diesen Befunden ist für die therapeutische Anwendung von Sulproston nur deshalb kein Risiko für die menschliche Frucht abzuleiten, weil jede mit dem Präparat Nalador®-500 begonnene Behandlung mit dem Abbruch der Schwangerschaft zu beenden ist.

Stillzeit

Es liegen keine Untersuchungsergebnisse vor, die darüber Auskunft geben, inwieweit Sulproston in die Muttermilch übertritt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen traten Übelkeit und Erbrechen auf.

In der nachstehenden Tabelle sind die unerwünschten Wirkungen nach Systemorganklassen laut MedDRA aufgeführt (MedDRA SOCs). Die Angaben zur Häufigkeit sind Daten aus der Anwendungsbeobachtung

Systemorganklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100, < 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000, < 1/100$	Selten $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Sehr selten $< 1/10.000$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems						Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, allergischer Schock)
Erkrankungen des Nervensystems				Schläfrigkeit, Kopfschmerzen		
Herzerkrankungen				Bradykardie	Spasmen der Koronararterien, Myokardischämie	
Gefäßerkrankungen		verminderter Blutdruck				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Lungenödem, Erhöhung des pulmonararteriellen Drucks, Bronchokonstriktion		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Gastrospasmus (Ober- und Mitteldarm), Durchfall				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					vorübergehendes Wasser- und Elektrolytungleichgewicht (der Elektrolytausscheidung)	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Uterusruptur			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, erhöhte Körpertemperatur				

sowie der gesamten mit Nalador® gesammelten Erfahrung (z. B. aus der Literatur) entnommen.

Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

Zu weiteren Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung beschrieben wurden, wie bronchokonstriktische Reaktionen, Bradykardien, Blutdruckabfall, Beeinflussung der Nierenfunktion, sowie Fällen von Koronarspasmen und Myokardischämie siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bronchokonstriktion, Bradykardie, Blutdruckabfall; Myokardischämie; Cyanose und Dyspnoe als mögliche Hinweise auf ein beginnendes Lungenödem, Überstimulierung des Uterus (Tetanus uteri).

Therapie von Intoxikationen

Bei Bronchokonstriktion, Bradykardie, Blutdruckabfall und Anzeichen eines beginnenden Lungenödems ggf. intensiv-medizinische Behandlung.

Die bei Bronchokonstriktion, Bradykardie und Überstimulierung des Uterus im Prinzip sinnvolle Anwendung von β -adrenergen Sympathomimetika ist mit dem potentiellen Risiko der Auslösung eines Lungenödems bei Schwangeren behaftet. Deshalb sind im Einzelfall therapeutischer Nutzen und entsprechende Risiken einer derartigen Therapie abzuwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prostaglandine, ATC-Code: G02A D

Nalador®-500 enthält Sulproston, ein synthetisches Prostaglandin-E₂-Derivat. Im Vordergrund der pharmakologischen Wirkbilder dieser Substanzen stehen Einflüsse auf glattemuskuläre Organe.

Sulproston stimuliert in erster Linie die glatte Muskulatur des Uterus. Andere glattemuskuläre Systeme, wie Darm, Blutgefäße, Atemwege, werden in geringerem Maße beeinflusst, wobei generell eine Tonussteigerung auftritt. Dieses Wirkprofil bedingt eine Dissoziation zwischen erwünschten, therapeutisch nutzbaren und unerwünschten glattemuskulären Wirkungen. Zum Wirkprofil von Sulproston gehört andererseits eine Hemmung der adrenergen Transmitterfreisetzung, die sich u. a. am Herzen manifestiert.

Am graviden Uterus hat Sulproston einen Effekt sowohl auf das Corpus uteri als auch auf die Zervix. Durch Kontraktion des Corpus uteri und Konstriktion uteriner Gefäße werden eine rasche und schonende Ablösung der Plazenta von der Haftfläche und eine Expression der gelösten Fruchtblase bewirkt. Am Gebärmutterhals kommt es zum „Softening“ oder „Priming“, d. h. zu einer langsamen und schonenden Dilatation des Zervixkanals.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die biologische Verfügbarkeit von Sulproston ist nach intravenöser Applikation vollständig.

Verteilung

Der Wirkstoffspiegel während der intravenösen Infusion ist abhängig von der Sulproston-Dosis, die per Zeiteinheit verabreicht wird. Eine maximale Plasmakonzentration von 0,3 nmol/l (= 140 ng) wurde am Ende einer 10-stündigen Infusion erreicht, bei einer Infusionsrate von 100 μ g/l. Danach nahm die Konzentration rasch ab und war nach zwei Stunden unterhalb der Messgrenze. Die Bindung von Sulproston an Albumine ist mit 20–30 % gering und lässt keine Einflüsse auf die Pharmakokinetik anderer Arzneistoffe erwarten.

Elimination

Sulproston wird ausschließlich in Form von Metaboliten ausgeschieden, und zwar etwa 85 % der Dosis über die Niere, der Rest mit der Galle. Mehr als 75 % der verabreichten Substanz eliminiert der Körper mit einer Halbwertszeit von < 2 innerhalb von 6 Stunden, die verbleibenden 25 % mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Verträglichkeitsprüfungen bei einmaliger und wiederholter intravenöser Applikation an verschiedenen Tierspezies haben gezeigt, dass nach Dosierungen $\geq 0,125$ mg/kg prostaglandintypische Nebenwirkungen (Diarrhö, Beeinflussung der Atem- und Herzkreislauf-Funktion, Vomit) auftreten können.

Es wurden keine Tierversuche zur Frage der Tumorigenität von Nalador®-500 durchgeführt, da die Struktur weitgehend der körpereigenen endogenen Prostaglandine entspricht und genotoxische Untersuchungen keinerlei Hinweise auf Mutagenität ergeben haben. Des Weiteren hat Nalador®-500 eine sehr kurze Halbwertszeit und wird normalerweise nur einmalig angewendet.

Lokale Verträglichkeitsprüfungen nach intramuskulärer, subkutaner oder intrauteriner Applikation ergaben keine Hinweise auf zu erwartende lokale Unverträglichkeitserscheinungen bei der Anwendung des Präparates am Menschen.

Eine (versehentliche) intraarterielle Anwendung ist wegen der beim Kaninchen nach dieser Applikationsart schon nach Dosierungen > 0,05 mg/kg beobachteten erhöhten Mortalität im Vergleich zur i. v.-Gabe und dem Auftreten lokaler Unverträglichkeitsreaktionen (periarterielle Blutungen) im Applikationsbereich zu vermeiden (s. Abschnitt „Warnhinweise“).

Aus In-vitro- und In-vivo-Prüfungen auf genotoxische Wirkung ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Die Untersuchung auf kontaktsensibilisierende Wirkung ergab keine Anzeichen für eine derartige Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K 15–< 18
Trometamolhydrochlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 12 Stunden bei 2 °C–8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nalador®-500-Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung sind zwischen 2 und 8 °C im Kühlschrank aufzubewahren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Ampulle, Braunglas, Glasart I 3 Ampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Straße 15
07745 Jena
Telefon: (03641) 648888
Telefax: (03641) 648889
E-Mail-Adresse:
frauengesundheit@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6714.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17.10.1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt