

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NALADOR 500 microgrammes, lyophilisat pour usage parentéral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulprostone..... 0,500 mg

Chlorhydrate de trométamol, povidone

Pour une ampoule/un flacon de lyophilisat

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat pour usage parentéral.

Boîte de 1 ampoule ou boîte de 1 flacon.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre. Expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet, môle hydatiforme ou mort fœtale in utero.

Hémorragie du post-partum par atonie utérine résistant à un traitement de première intention par l'ocytocine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Administration sous surveillance médicale constante dans un service spécialisé en gynéco-obstétrique muni d'un équipement de réanimation et de monitoring permettant de traiter sans délai un éventuel accident.

NE PAS INJECTER EN BOLUS. La perfusion nécessite une étroite surveillance.

Hémorragie du post-partum par atonie utérine :

Le traitement devra être débuté le plus tôt possible après élimination des autres causes d'hémorragie du post-partum et après constatation de l'inefficacité de l'ocytocine.

- Seringue électrique

En cas d'utilisation par seringue électrique (ou pompe à perfusion), le contenu d'une ampoule/d'un flacon de 500 µg de NALADOR doit être dissous dans 50 ml de solution isotonique de chlorure de sodium et perfusée par voie intraveineuse.

- a) Débuter le traitement avec une vitesse de perfusion initiale de 10 ml/h.
- b) Si l'effet thérapeutique est insuffisant, la dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 50 ml/h.
- c) Lorsque l'effet thérapeutique est atteint, la vitesse de perfusion doit être ramenée à un niveau dit d'entretien de 10 ml/h.

- Perfusion intraveineuse

En cas d'utilisation par perfusion intraveineuse, le contenu d'une ampoule/d'un flacon de 500 µg de NALADOR doit être dissous dans 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium.

- a) Débuter le traitement avec une vitesse de perfusion initiale de 1,7 ml/min.
- b) Si l'hémorragie ne cesse pas ou ne diminue pas rapidement, la vitesse de perfusion pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 8,3 ml/min.
- c) Lorsque l'effet thérapeutique est atteint, la vitesse de perfusion doit être ramenée à un niveau dit d'entretien de 1,7 ml/min.

Ne pas injecter en bolus.

Mode d'administration	SERINGUE ELECTRIQUE (ou pompe à perfusion)		PERFUSION INTRAVEINEUSE	
	ml/h	µg/h	ml/min	µg/min
Volume de perfusion	500 µg de NALADOR dans 50 ml		500 µg de NALADOR dans 500 ml	
Vitesse de perfusion	ml/h	µg/h	ml/min	µg/min
initiale	10	100	1,7	1,7
maximale	50	500	8,3	8,3
entretien	10	100	1,7	1,7

Dose totale maximale : 1 500 µg de NALADOR par 24 h (3 ampoules ou 3 flacons).

Si après 30 minutes de perfusion, aucune amélioration n'est constatée ou si la situation s'est aggravée, recourir à d'autres moyens thérapeutiques (embolisation, chirurgie).

- **Interruption de grossesse pour motif médical au cours du deuxième trimestre de la grossesse, expulsion du contenu utérin :**

- Seringue électrique

En cas d'utilisation par seringue électrique (ou pompe à perfusion), le contenu d'une ampoule/d'un flacon de 500 µg de NALADOR doit être dissous dans 50 ml de solution isotonique de chlorure de sodium et perfusée par voie intraveineuse.

- Débuter le traitement avec une vitesse de perfusion initiale de 10 ml/h.
- Si l'effet thérapeutique est insuffisant, la dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 50 ml/h. Cette dose ne doit en aucun cas être dépassée sous peine d'augmenter l'apparition d'effets indésirables.

- Perfusion intraveineuse

En cas d'utilisation par perfusion intraveineuse, le contenu d'une ampoule/d'un flacon de 500 µg de NALADOR doit être dissous dans 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium.

- Débuter le traitement avec une vitesse de perfusion initiale de 1,7 ml/min.
- Si l'effet thérapeutique est insuffisant, la dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 8,3 ml/min. Cette dose ne doit en aucun cas être dépassée sous peine d'augmenter l'apparition d'effets indésirables.

NALADOR ne doit pas être administré plus de 10 heures.

Ne pas injecter en bolus.

Mode d'administration	SERINGUE ELECTRIQUE (ou pompe à perfusion)		PERFUSION INTRAVEINEUSE	
	ml/h	µg/h	ml/min	µg/min
Volume de perfusion	500 µg de NALADOR dans 50 ml		500 µg de NALADOR dans 500 ml	
Vitesse de perfusion	ml/h	µg/h	ml/min	µg/min
Initiale	10	100	1,7	1,7
Maximale	50	500	8,3	8,3

Dose totale maximale : 1 500 µg de NALADOR par 24 heures (3 ampoules ou 3 flacons).

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, le schéma posologique pourra être répété 12 à 24 heures après la fin de l'administration.

4.3. Contre-indications

utérus cicatriciel,
antécédents et affections cardio-vasculaires (particulièrement des vaisseaux coronariens) : angine de poitrine, syndrome ou maladie de Raynaud, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle sévère,

antécédents thrombo-emboliques (embolie pulmonaire, phlébite),
lésions cardiaques préexistantes (même en l'absence de signes de décompensation),
bronchite asthmatiforme aiguë ou antécédents d'asthme sévère, bronchite spastique,
troubles graves de la fonction hépatique ou rénale,
diabète décompensé,
antécédents comitiaux,
glaucome,
thyrotoxicose,
infections gynécologiques aiguës,
colite ulcéreuse, ulcère gastrique aigu,
thalassémie, drépanocytose,
autres pathologies graves,
femme en fin de grossesse, si l'enfant est viable, en raison du risque de souffrance fœtale (voir rubrique 4.6),
en association avec la méthylergométrine,
hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Dans l'indication hémorragie du post-partum par atonie utérine :

Dans le cas où le risque vital maternel peut être mis en jeu, les contre-indications habituelles deviennent relatives.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales :

NALADOR doit être utilisé en perfusion IV exclusivement.

Ne pas injecter en bolus (l'élévation rapide de la concentration plasmatique peut provoquer une augmentation critique de la pression de la circulation pulmonaire).

L'augmentation des doses n'augmente pas l'efficacité thérapeutique, mais conduit à plus d'effets indésirables.

La voie IV permet un meilleur contrôle posologique et présente l'avantage d'une voie veineuse immédiatement accessible.

Eviter une pénétration intra-artérielle (risque d'artérite locale pouvant entraîner une nécrose).

NALADOR ne doit pas être administré par injection locale au niveau du col utérin ou du myomètre. En effet, en fonction de la localisation, une injection au niveau du col utérin ou du myomètre peut entraîner une augmentation rapide et non souhaitée de la concentration plasmatique de sulprostone ou former un dépôt, pouvant potentiellement prolonger l'effet du médicament et induire des effets indésirables, en particulier si une perfusion IV de NALADOR est associée.

Accidents cardio-vasculaires :

Accidents : quelques cas d'accidents cardio-vasculaires graves parfois mortels (infarctus du myocarde, arythmie cardiaque mettant en jeu le pronostic vital, choc et arrêt cardiaque) ont été rapportés. Ils sont liés à la survenue de spasmes des coronaires.

Conditions de survenue : ces accidents ont le plus souvent été rapportés chez des femmes de plus de trente ans et/ou fumant plus de 10 cigarettes par jour, après administration de sulprostone à partir de doses de 250 µg.

Ces spasmes sont favorisés par le tabagisme chronique et la consommation récente de tabac.

Conduite à tenir : en cas de suspicion de spasme coronarien (douleur thoracique, troubles du rythme, hypotension artérielle importante, collapsus cardio-vasculaire, perte de connaissance), un ECG doit être effectué immédiatement. En cas de confirmation électrocardiographique du diagnostic de spasme coronarien, il convient d'utiliser, dans les meilleurs délais, des dérivés nitrés ou antagonistes du calcium injectables, ce type d'accidents ne relevant pas d'un traitement antithrombotique.

Prévention : pour réduire la survenue d'accidents cardio-vasculaires, il convient de respecter scrupuleusement les contre-indications (voir rubrique 4.3).

Demander impérativement aux patientes de s'abstenir de fumer pendant les jours précédents l'administration de sulprostone.

Outre le tabagisme et l'âge des patientes : prendre en compte les autres facteurs de risques cardiovasculaires (hyperlipidémie, diabète avec complication vasculaire, hérédité).

Depuis la commercialisation, des cas d'hypertension, occasionnellement associés à des effets cardiovasculaires graves, ont été rapportés avec le sulprostone, en particulier lorsque la vitesse de perfusion initiale n'a pas été respectée (plus de 100 µg/h) ou lorsque la vitesse de perfusion n'a pas été augmentée de manière progressive en cas de réponse insuffisante au traitement.

S'il est nécessaire d'augmenter la vitesse de perfusion en raison de l'effet insuffisant du traitement, l'augmentation doit être réalisée de manière progressive afin d'éviter des complications cardiovasculaires. La résolution de l'hypertension survient généralement dans les 30 minutes qui suivent la réduction de la dose ou l'interruption du traitement par le sulprostone.

Des bronchoconstrictions peuvent survenir chez des patientes prédisposées. Comme avec les prostaglandines naturelles, des augmentations de la pression de la circulation pulmonaire (pouvant aller jusqu'à un œdème pulmonaire) peuvent survenir.

Un dérèglement transitoire de l'équilibre hydro-électrolytique résultant d'un effet réversible sur la fonction rénale (excrétion des électrolytes) peut survenir.

La sensibilité du myomètre aux prostaglandines augmente pendant la grossesse ; des ruptures utérines ont été rapportées.

Administration sous surveillance médicale constante dans un service spécialisé en gynéco-obstétrique muni d'un équipement de réanimation et de monitoring permettant de traiter sans délai un éventuel accident.

Une bradycardie et/ou des variations de la pression artérielle pouvant survenir, des contrôles adéquats et fréquents des paramètres cardiorespiratoires et circulatoires sont indiqués.

Toujours procéder à une vérification de la vacuité utérine même si l'avortement semble complet.

Dans la mesure où une *hémorragie du post-partum par atonie utérine* peut représenter une menace du pronostic vital il y a lieu d'évaluer soigneusement, au cas par cas, le rapport bénéfice/risque de l'administration de sulprostone.

Si l'hémorragie utérine ne peut être maîtrisée par ce traitement, d'autres mesures thérapeutiques doivent être prises et le diagnostic éventuellement reconsidéré.

Tout traitement entrepris par NALADOR doit s'achever par une interruption de grossesse, en raison d'effets secondaires possibles sur le fœtus (voir rubrique 4.6).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ne pas utiliser en association avec la méthylergométrine : risque de vasoconstriction coronarienne pouvant être fatale.

Ne pas utiliser simultanément des antalgiques du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui pourraient diminuer l'efficacité du sulprostone et augmenter les effets indésirables.

Tout comme l'ocytocine, le sulprostone provoque des contractions utérines.

L'ocytocine ne doit pas être administrée simultanément à NALADOR car cela peut entraîner une surstimulation en l'absence de vacuité utérine. Dans l'indication « hémorragie du post-partum par atonie utérine », l'ocytocine puis NALADOR peuvent être utilisés successivement.

L'utilisation de prostaglandines par voie locale, avant ou pendant le traitement par NALADOR n'a pas été étudié en clinique. L'administration préalable ou concomitante d'une autre prostaglandine avec NALADOR n'est pas recommandée. En effet, il existe un possible effet additif des deux médicaments (de magnitude inconnue), avec comme conséquence le risque de survenue d'effets indésirables graves.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans les études animales portant sur le potentiel embryotoxique, des effets embryolétaux et tératogènes ont été observés après administration de doses materno-toxiques.

Par conséquent, une fois le traitement par NALADOR entrepris pour l'induction d'un avortement, l'interruption de grossesse doit être vérifiée, en raison d'effets secondaires possibles sur le fœtus.

Toujours procéder à une vérification de la vacuité utérine même si l'avortement semble complet.

NALADOR ne doit pas être utilisé pour induire un accouchement normal, le taux de mortalité néonatale augmentant après administration de ce médicament.

Allaitement

Il n'y a pas de donnée de passage dans le lait. Compte tenu de la demi-vie d'élimination de la sulprostone, l'allaitement est possible 2 à 3 heures après la fin de la perfusion.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les réactions indésirables selon les classes de systèmes d'organes définies par la base de données MedDRA. Les fréquences indiquées sont basées sur les informations de pharmacovigilance et l'expérience accumulée sur NALADOR (les publications, notamment).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux				Somnolences, céphalées		
Affections cardiaques				Bradycardie	Spasmes coronariens, ischémie myocardique	
Affections vasculaires		Baisse de la pression artérielle				Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Œdème pulmonaire, augmentation de la pression artérielle pulmonaire, bronchoconstriction		
Affections gastro-intestinales	Nausées, Vomissements	Spasmes gastriques (épigastriques et mésogastriques), diarrhées				
Affections du rein et des voies urinaires					Dérèglement transitoire de l'équilibre hydro électrolytique (excrétion des électrolytes)	
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Rupture utérine			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, augmentation de la température corporelle				
Affections du système immunitaire						Réactions d'hypersensibilité (urticair, choc allergique)

Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire chaque réaction et ses synonymes ainsi que les affections liées est utilisé.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Symptômes :

bronchoconstriction
bradycardie
variation de la pression artérielle
ischémie du myocarde
cyanose ou dyspnée (signes possible d'un début d'un œdème pulmonaire)
hypertonie de l'utérus

Conduite à tenir :

Si nécessaire, prise en charge en soins intensifs médicaux lors de la survenue de bronchoconstriction, bradycardie, variation de la pression artérielle, ou signes d'un début d'œdème pulmonaire.

Bien que les bêta-adrénergiques sympathomimétiques soient généralement le traitement approprié lors de bronchoconstriction, bradycardie et hypertonie de l'utérus, leur utilisation est contrebalancée par le risque potentiel d'œdème pulmonaire chez la femme enceinte. Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit donc être effectuée au cas par cas.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PROSTAGLANDINES, code ATC : G02AD05

(système génito-urinaire et hormones sexuelles)

Le sulprostone dérivé synthétique de la prostaglandine E2, agit sélectivement sur l'utérus gravide, tant au niveau du col utérin que du myomètre. Il provoque des contractions utérines qui entraînent l'expulsion du contenu utérin. Au niveau du col, il entraîne une dilatation lente rendant superflue ou facilitant la dilatation mécanique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après perfusion d'une dose de 100 µg/h pendant 10h, la concentration plasmatique maximale obtenue est d'environ 0,3 nmol / l (= 140 ng / l).

Deux heures après arrêt de la perfusion, les concentrations plasmatiques sont généralement inférieures à la limite de détection.

Aux concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques, seulement 20-30% du sulprostone administré se lie à l'albumine.

Élimination

Le sulprostone est éliminé exclusivement sous forme de métabolites – pour environ 85% de la dose par voie rénale, le reste par voie biliaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité après administration unique ou à doses répétées n'ont pas montré d'effet autre que ceux liés à la pharmacologie du produit, quand NALADOR est administré conformément aux instructions.

Dans les études animales portant sur le potentiel embryotoxique, des effets embryolétaux et tératogènes ont été observés après administration de doses materno-toxiques (voir également rubrique 4.6 Grossesse et allaitement).

Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* n'ont pas indiqué de potentiel mutagène.

Le potentiel cancérigène du produit n'a pas été évalué.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Polyvidone, trométamol (chlorhydrate de).

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 4.2.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

La solution reconstituée doit être diluée immédiatement.

Après dilution, la stabilité chimique et physique de la solution prête à l'emploi a été démontrée pour 12h entre 2°C et 8°C.

L'administration de la solution prête à l'emploi doit commencer immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule (verre) 2ml.

Flacon (verre) 2 ml. Flacon de 2 ml en verre ambré de type I, fermé par un bouchon gris siliconé en chlorobutyle, une capsule en aluminium sertie et un capuchon en polypropylène.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions pour la reconstitution : voir rubrique 4.2.

Ampoule/flacon : après reconstitution dans une solution isotonique de chlorure de sodium (voir rubrique 4.2), la solution prête à l'emploi doit être claire et limpide.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEOFARMA S.R.L.

VIA F.LLI CERVI, 8

27010 VALLE SALIMBENE (PV)

ITALIE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

34009 555 252 0 2 : boîte de 1 ampoule (2 ml)

34009 550 796 1 3 : boîte de 1 flacon (2 ml)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 novembre 1985

Date de dernier renouvellement : 26 novembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26 juillet 2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.