

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perfan® i.v. 100 mg/20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

1 Ampulle enthält 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung mit 100 mg Enoximon.

Sonstige Bestandteile: Ethanol 100%

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeittherapie (bis zu 48 Stunden) der schweren Herzinsuffizienz, die mit üblichen Behandlungsprinzipien (Herzglykosiden und/oder Diuretika und/oder Vasodilatoren) nicht befriedigend behandelbar ist; auch bei akuter Herzinsuffizienz nach Herzchirurgie.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Perfan i.v. wird durch intravenöse Injektion oder Infusion in vorgeschriebener Verdünnung verabreicht; eine extravasale Injektion von Perfän i.v. muss wegen der Gefahr lokaler Irritationen vermieden werden.

Während der Infusion muss eine kontinuierliche (Monitor-)Überwachung (EKG, Blutdruck) gewährleistet sein.

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Initialtherapie durch Injektion:

Zu Beginn der Therapie empfiehlt es sich, eine Dosis von 0,5 mg Enoximon/kg Körpergewicht mit einer Injektionsgeschwindigkeit von höchstens 12,5 mg Enoximon pro Minute zu verabreichen.

Die Injektion von 0,5 mg Enoximon/kg Körpergewicht kann nach 30 Minuten wiederholt werden, bis der erwünschte hämodynamische Therapieeffekt eintritt. Einige Patienten können nach insgesamt 1 Stunde eine dritte Bolusinjektion erhalten. 1 mg Enoximon entspricht 0,4 ml gebrauchsfertiger Injektionslösung.

Initialtherapie durch Infusion:

Als Alternative zur Injektion kann die Initialtherapie auch als Infusion mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 90 µg Enoximon/kg Körpergewicht pro Minute erfolgen, die über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten bis zum Eintritt des erwünschten Therapieerfolges verabreicht wird.

Erhaltungstherapie durch Injektion:

Die Wirkung von Perfän i.v. kann durch wiederholte Injektionen (4–8-mal innerhalb von 24 Stunden) aufrechterhalten werden. Dabei wird jeweils diejenige Dosis empfohlen, die als Gesamtdosis in der Initialbehandlung den erwünschten Erfolg erzielte.

Erhaltungstherapie durch Infusion:

Als Alternative zur wiederholten Injektion kann Perfän i.v. bei einer Kreatinin-Clearance > 40 ml/min als Infusion mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 2,5–10 µg Enoximon/kg Körpergewicht pro Minute angewendet werden. Darauf sprechen die meisten Patienten zufriedenstellend an. Zur Aufrechterhaltung der erreichten Stabilisierung empfiehlt sich, die niedrigste Dosierung zu verwenden und entsprechend anzupassen. Mit einer Akkumulation von Enoximon und Enoximonsulfoxid muss ab 10 µg Enoximon/kg Körpergewicht pro Minute gerechnet werden. Der Nutzen höherer Dosen muss gegenüber dem möglichen Auftreten von Nebenwirkungen abgewogen werden. Die individuell erreichte initiale Wirkung bestimmt den weiteren Verlauf der Behandlung bezüglich Dauer der Therapie. Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach klinischem Therapieerfolg und Auftreten möglicher Nebenwirkungen.

Dosierung bei Kindern

Bei Kindern bis 12 Jahren mit akuter lebensbedrohlicher, therapieresistenter Herzinsuffizienz nach Herzchirurgie sollte Perfän i.v. unter intensivmedizinischer Überwachung in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht über 10 Minuten als Infusion oder 0,2–0,5 mg/kg Körpergewicht als Bolus verabreicht werden. Bei kreislauffabilen Kindern kann mit der Erhaltungsdosis von 2,5–10 µg/kg Körpergewicht pro Minute begonnen werden.

Bei Kindern bis 12 Jahren sollte eine Erhaltungstherapie mit 2,5–10 µg/kg Körpergewicht pro Minute durch Infusion erfolgen. Der Beginn der Therapie erfolgt üblicherweise etwa 10 Minuten nach Bolusbehandlung.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Initialtherapie:

Perfan i.v. sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz vorzugsweise als intermittierende Bolusbehandlung gegeben werden. Die initiale Dosis entspricht der Standarddosierung und kann nach 30 Minuten wiederholt werden, wenn kein Ansprechen erfolgt ist. Es ist zu empfehlen, die Dosis von 0,5 mg Enoximon/kg KG für den Bolus nicht zu überschreiten.

Erhaltungstherapie:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz empfiehlt sich, die Dosis entsprechend den Angaben in der nachfolgenden Tabelle zu reduzieren.

Tabelle 1:

Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (ml/min)	reduzierte Dosis (in % der Standarddosis)
0–5	33%
5–15	50%
15–30	67%
30–40	80%
> 40	100%

Bei nicht bekannter Kreatinin-Clearance und vorliegender Serum-Kreatinin-Konzentration kann die Kreatinin-Clearance durch folgende Formel bestimmt werden:

Männer:

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 - \text{Lebensalter in Jahren})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin-Konzentration (mg/dl)}}$$

Frauen: Wert für Männer \times 0,85

Hämodialyse und Hämofiltration:

Die Behandlung sollte in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten erfolgen. Für die Dosierung gelten folgende Leitlinien:

- während der Hämodialyse $\frac{1}{3}$ der Normaldosis (Cuprophanfilter 1,3 m² Oberfläche)
- im dialysefreien Intervall $\frac{1}{10}$ der Normaldosis
- während der Hämofiltration $\frac{1}{10}$ der Normaldosis (Ultraflux AV 600 Filter).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (über 65 Jahre) wird in gleichgelagerten Fällen entsprechend verfahren.

Patienten mit Lebererkrankungen

Die Enoximon-Clearance ist bei Patienten mit Lebererkrankungen nach Shunt-Operationen sowie bei einigen Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen ohne Shunt-Operation reduziert. Es empfehlen sich folgende Dosierungen:

Tabelle 2:

Dosierungsempfehlung für Patienten mit Lebererkrankungen (Angaben in % der Standarddosis)

Lebererkrankung	Initialdosis	Erhaltungsdosis
ohne Shunt-Operation; leicht bis mittelschwer	100 %	100 %
ohne Shunt-Operation; mittelschwer bis schwer	50–100 %	50–100 %
nach Shunt-Operation	50 %	50%

Die anfängliche Dosis kann nach 30 Minuten wiederholt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Perfan i.v. muss vor Gebrauch mit isotonischem Natriumchloridlösung oder Wasser für Injektionszwecke im Verhältnis 1 : 1 verdünnt werden.

Nach Verdünnung im Verhältnis 1 : 1 enthalten 40 ml gebrauchsfertiger Lösung 100 mg Enoximon; 1 ml dieser Lösung enthält 2,5 mg Enoximon.

Perfan i.v. darf nur mit isotonischer Natriumchloridlösung oder Wasser für Injektionszwecke verdünnt werden; andere Lösungen, insbesondere Glucose-Lösungen, dürfen zur Verdünnung nicht verwendet werden, da hierbei Inkompatibilitäten auftreten können.

Die Verdünnung sollte unmittelbar vor der intravenösen Verabreichung erfolgen. Sofern keine unmittelbare Anwendung möglich ist, darf die verdünnte Lösung nicht länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden und ist danach zu verwerfen (siehe auch Abschnitt 6.3 „Dauer der Haltbarkeit“).

Zur Verdünnung und Anwendung von Perfán i.v. dürfen nur Behälter und Spritzen aus in der Klinik üblichem Plastikmaterial verwendet werden, da bei Verdünnung in Glasbehältern Kristallbildungen in der Lösung auftreten können.

Andere Präparate oder Flüssigkeiten sollten weder in der gleichen Spritze noch zum gleichen Zeitpunkt in den Infusionsschlauch verabreicht werden.

Bis zum Vorliegen weiterer Ergebnisse sollte Perfán i.v. nicht länger als 48 Stunden angewendet werden. Lediglich in Ausnahmefällen ist eine Anwendung bis zu 4 Tagen vertretbar.

Die Anwendungsdauer bei Kindern unter 12 Jahren mit postoperativer akuter Herzinsuffizienz sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

Die Applikation sollte bevorzugt durch einen zentralliegenden Venenkatheter erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Enoximon oder einen der sonstigen Bestandteile darf Perfán i.v. nicht angewendet werden.

Perfan i.v. sollte nicht angewendet werden bei schwerer obstruktiver Kardiomyopathie, schwerer obstruktiver Klappenerkrankung, schwerer bislang unbehandelter Hypovolämie, supraventrikulärer Tachyarrhythmie oder Ventrikuläreneurysma.

Da über die Anwendung bei Patienten mit akutem Herzinfarkt noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, sollte Perfán i.v. bei diesen Patienten nicht verabreicht werden.

Perfan i.v. ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Insbesondere Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz haben häufig bedrohliche ventrikuläre Arrhythmien oder sind für deren Entstehung besonders anfällig. Deshalb sollten besonders Patienten mit komplexen ventrikulären Herzrhythmusstörungen während der Perfán i.v. -Therapie kontinuierlich elektrokardiografisch überwacht und die Dosierung sorgfältig angepasst werden. Sollte es zu schweren Arrhythmien kommen, ist die Therapie mit Perfán i.v. zu unterbrechen und eine geeignete antiarrhythmische Therapie einzuleiten.

Perfan i.v. sollte bei Patienten mit Angina pectoris, schweren Lungen-, Leber- oder Nierenerkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Während der Therapie mit Perfán i.v. sollten sowohl Nierenfunktion als auch Flüssigkeits- und Elektrolytstatus überprüft werden. Berücksichtigt werden sollte auch, dass die durch Perfán i.v. einsetzende Verbesserung des Herzzeitvolumens und die damit verbundene Verbesserung der renalen Perfusion mit gesteigerter Diurese eine Verminderung der Diuretikagabe erfordern können.

Bei Hypotonie sollte die Anwendung von Perfán i.v. besonders kritisch abgewogen

und die Dosistitration mit einer niedrigen Stufe unter sorgfältiger Überwachung von Blutdruck und Herzfrequenz begonnen werden. Ist der Blutdruckabfall mit deutlichen klinischen Symptomen verbunden, muss die Dosis von Perfán i.v. reduziert oder die Behandlung gegebenenfalls unterbrochen werden.

Bei Patienten mit verminderter Thrombozytenzahl (<100 000/ μ) darf Perfán i.v. nur unter sorgfältiger Kontrolle letzterer angewendet werden, da es in Einzelfällen zu einem weiteren Abfall der Thrombozytenzahl kommen könnte.

Bei Patienten mit erniedrigten Hämoglobinkonzentrationen (<10 g/dl) darf Perfán i.v. nur unter sorgfältiger Kontrolle des roten Blutbildes angewendet werden, da es zu einem weiteren Abfall der Hämoglobinkonzentration (und Erythrozytenzahl) kommen könnte.

Bei intravenöser Anwendung von Perfán i.v. besteht die Gefahr einer Thrombosierung und sonstiger Gefäßschädigung, z.B. Nekrose, Fibrose, Ödem, Entzündung, Blutung (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Bei klinisch relevanten Enzymerhöhungen (Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins) sollte Perfán i.v. abgesetzt werden.

Eine extravasale Injektion von Perfán i.v. muss wegen der Gefahr lokaler Irritationen vermieden werden.

Dieses Arzneimittel enthält 10,4 Vol.-% Alkohol.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, z.B. Diuretika, Digitalisglykosiden, Vasodilatoren, Betablockern, Calciumantagonisten, Antiarrhythmika, Antikoagulantien, Analgetika, Kaliumpräparaten oder Sedativa sind für Perfán i.v. bisher nicht bekannt geworden.

Im Tierexperiment

- zeigte Verapamil eine gegenseitige Wirkung (AV-Knoten, Inotropie) zu Enoximon
- verstärkte Enoximon die Vasodilatation durch Phenoxybenzamin
- verminderte Hydralazin den positiv inotropen Effekt von Enoximon
- verminderten Herzglykoside die Enoximon-induzierte Vasodilatation.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Perfan i.v. ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, da Tierversuche Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Enoximon gegeben haben. Vor Behandlungsbeginn ist deshalb ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Bei einer Anwendung von Perfán i.v. in der Stillzeit sollte abgestellt werden, da über einen Übergang des Arzneimittels in die Muttermilch und eventuelle Wirkungen auf den Säugling keine Untersuchungen vorliegen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es sollte jedoch beachtet werden, dass Perfán i.v. Alkohol enthält. Das Arzneimittel kann daher auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass z.B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: (≥ 1/10)
- Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/100)
- Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten: (< 1/10.000)
- Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes

- Häufig: Abfall der Thrombozytenzahl (ohne klinische Symptomatik wie Petechien, Purpura oder Blutung)*
- Gelegentlich: geringer Anstieg der Leukozyten (insbesondere der Neutrophilen, Eosinophilen)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Gelegentlich: geringer Anstieg des Blutzuckers und der alkalischen Phosphatase

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig: Kopfschmerzen, Insomnie
- Gelegentlich: Schwindel

Herzkrankungen

- Häufig: Hypotonie*
- Gelegentlich: supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen (z.B. Ektopien, Tachykardien, Tachyarrhythmien)
- Sehr selten: Kammerflimmern, insbesondere bei Dosierungen >3 mg/kg KG*

Gefäßerkrankungen

- Gelegentlich: leichter Abfall von Hämokrit und Hämoglobin
- Selten: Flüssigkeitsretention

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe

Leber- und Gallenerkrankungen

- Häufig: Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins*

Erkrankungen der Niere und der Harnwege

- Gelegentlich: leichter Anstieg von Harnstoff, Kreatinin oder Harnsäure
- Selten: Oligurie, Harnverhaltung

* siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Schüttelfrost, Fieber, Reizzustände, Muskelschmerzen im Bereich der Extremitäten, (Thrombo-)Phlebitis an der Injektionsstelle

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 einer Überdosierung

Fälle einer Überdosierung mit Perfán i.v. sind bisher nicht berichtet worden. Grundsätzlich kann es bei Überdosierungen mit Perfán i.v. zu einem Blutdruckabfall kommen. Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen (Tachykardie, Arrhythmien) sowie zentralnervösen und/oder gastrointestinalen Störungen ist nicht auszuschließen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt, es empfehlen sich symptomatische Maßnahmen zur Unterstützung der Kreislauf-funktion in Abhängigkeit vom klinischen Bild. Beim Auftreten von Rhythmusstörungen ist die Anwendung geeigneter Antiarrhythmika angezeigt. Auch beim eventuellen Auftreten anderer Erscheinungen sind angepasste Maßnahmen anzuwenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardiakum, Phosphodiesterasehemmer, ATC-Code: C01CE03

Enoximon besitzt sowohl positiv inotrope als auch vasodilatierende Eigenschaften. Hinsichtlich Struktur und Wirkungsweise zeigt Enoximon keine Ähnlichkeiten mit Digitalisglykosiden oder Katecholaminen.

Pharmakologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die positiv inotrope Wirkung im Wesentlichen auf eine Hemmung der Phosphodiesterase III mit nachfolgendem Anstieg des zellulären cAMP-Spiegels zurückzuführen ist.

Die vasodilatierende Wirkung von Enoximon erfolgt direkt und ist nicht mit einer Blockade oder Stimulation adrenerger Rezeptoren verbunden.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz bewirkt Enoximon eine dosisabhängige Zunahme des Herzindex um 25–75% und eine 30–40%ige Abnahme des pulmonalen Kapillardruckes, des rechten Vorhofdruckes und des Gefäßwiderstandes im großen Kreislauf. Eine Zunahme der Herzfrequenz und eine Verringerung des Blutdruckes erfolgen im Mittel um 10%.

Die angegebenen Dosisempfehlungen bewirken in der Mehrzahl der Fälle eine Verbesserung der kardialen Auswurfleistung um 30% oder mehr sowie eine Verringerung des pulmonalen Kapillardruckes um ungefähr 30% und des rechten Vorhofdruckes um ungefähr 40%. Die Zunahme des Herzindex ist nicht mit wesentlichen Veränderungen des myokardialen Sauerstoffverbrauches verbunden; in den klinischen Studien wurden keine Anzeichen für akute myokardiale Ischämien unter Enoximon beobachtet. In Tieruntersuchungen und 2 elektrophysiologischen Studien am Menschen wurden keine Arrhythmien bei Patienten in den Endstadien NYHA III und IV der Herzinsuffizienz gesehen, bei denen der Zusammenhang mit der Therapie möglich war.

Die hämodynamischen Wirkungen von Enoximon setzen nach Verabreichung schnell ein. Die maximale Zunahme des Herzindex wird innerhalb von 10–30 Minuten erreicht; die Wirkung hält, in Abhängigkeit von der Dosis, über einen Zeitraum von 3–6 Stunden an. Eine Toleranzentwicklung ist unter der Therapie mit Enoximon nicht beobachtet worden.

Bei Patienten, deren Herzinsuffizienz mit den üblichen Behandlungsprinzipien nur ungenügend beeinflusst wurde, kann Enoximon eine Verbesserung sowohl der hämodynamischen Parameter als auch der klinischen Symptomatik bewirken. Es hat sich bisher kein Anhalt ergeben, dass Enoximon die Digitalis-Toxizität erhöhen könnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enoximon zeigte bei gesunden Probanden eine Eliminationshalbwertzeit von 4,2 Stunden. Bei herzinsuffizienten Patienten lag sie bei 6,2 Stunden. Nach einer Einzeldosis von 0,5 bis 3,0 mg Enoximon/kg KG beträgt die Gesamtkörper-Clearance bei herzinsuffizienten Patienten 3,7 bis 13,0 ml/min/kg. Bei herzinsuffizienten Patienten, die innerhalb der ersten 20–60 Minuten eine Initialdosis mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 90 µg Enoximon/kg pro Minute erhielten, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1 mg/min (0,5–1,25) durch Infusion über einen Zeitraum von 48 Stunden, wurden mittlere Serumkonzentrationen für Enoximon und den Sulfoxid-Metaboliten von 3,6 µg/ml bzw. 9,8 µg/ml erreicht.

Der hauptsächliche Metabolisierungsweg von Enoximon ist die Oxidation zum Sulfoxid. Im Tierversuch ist die Oxidation ein reversibler Prozess, wobei die Reaktion sowohl in der Leber als auch in der Niere erfolgen kann.

Der Sulfoxid-Metabolit übersteigt die Konzentration des unveränderten Stoffes im Plasma im Allgemeinen um das 2–6fache. Die inotrope Wirkung des Sulfoxid-Metaboliten lag in isolierten Gewebemodellen in Abhängigkeit vom Modell bei 8–40% der Ausgangssubstanz.

Die Ausscheidung von Enoximon erfolgt über die Niere; dabei wird der größte Teil, ungefähr 70–80%, als Sulfoxid ausgeschieden.

Die Proteinbindung von Enoximon beträgt annähernd 85%.

Die Halbwertzeit von Enoximon betrug bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einer glomerulären Filtrationsrate von über 10 ml/min im Mittel 136, bei einer glomerulären Filtrationsrate < 10 ml/min 231 Minuten. Im dialysefreien Intervall lag sie im Mittel bei etwa 30, während der Dialyse bei 1,5–3 Stunden. Der Metabolit Enoximon-Sulfoxid zeigte unter Hämodialyse eine Halbwertzeit von im Mittel 7,8 Stunden (Cuprophanfilter mit 1,3 m² Oberfläche). Die Halbwertzeiten unter Hämo-filtration wurden mit im Mittel 25 Stunden für Enoximon und 15 Stunden für Enoximon-Sulfoxid gemessen (Filtersystem: Ultraflux AV 600, Polysulfonmembran).

Für Kinder unter 12 Jahren liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀ von Enoximon beträgt nach intravenöser Verabreichung bei der Ratte 70 mg/kg Körpergewicht, bei der Maus 49,5 mg/kg Körpergewicht. Die LD₅₀ beträgt bei Maus und Ratte oral > 5000 mg/kg Körpergewicht, intraperitoneal bei der Ratte und männlichen Mäusen > 2500 mg/kg Körpergewicht, bei weiblichen Mäusen zwischen 1600 und 2500 mg/kg Körpergewicht.

Chronische Toxizität

In Studien mit intravenöser Gabe von 1,5, 3,0 und 6,0 mg/kg Körpergewicht am Hund und am Affen traten als Gefäßläsionen ausschließlich bei den behandelten Tieren Thromben auf (bei Beagle-Hunden ab 3,0 mg/kg KG, bei Affen ab 1,5 mg/kg KG). Weitere Gefäßschädigungen (z.B. vaskuläre Nekrosen und Fibrosen bei Hund und Affe sowie Ödem und perivaskuläre Nekrosen beim Affen) traten ebenfalls nur in den behandelten Gruppen auf.

Die Ergebnisse belegen eine Gefäßschädigung im Tierversuch bei sachgerechter Injektion ab der 1,5fachen therapeutischen Dosierung.

Bei intraarterieller Gabe treten bei 30% der Tiere mäßige entzündliche Infiltrate auf. Als Zeichen einer Hämolyse tritt beim Hund ein signifikanter Abfall des Hämoglobins und Hämatokrits auf, die Retikulozytenzahl steigt an.

Toxische Leberveränderungen zeigten sich beim Hund durch Erhöhung von GPT, GOT, und alkalischer Phosphatase.

Bei der Maus zeigte sich eine zentrolobuläre, hepatozelluläre Hypertrophie.

Mutagenes und tumor erzeugendes

Potenzial

Mehrere in vitro- und in vivo-Mutagenitätstests verliefen negativ, so dass sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Enoximon ergaben.

Aus Studien an Maus und Ratte ergibt sich kein Anhalt für eine kanzerogene Wirkung der Substanz.

Reproduktionstoxikologie

Orale reproduktionstoxikologische Studien wurden bei Ratten und Kaninchen durchgeführt.

Sie ergaben bei Ratten Hinweise darauf, dass Enoximon unterhalb des maternaltoxischen Bereiches embryotoxisch bzw. fetotoxisch

toxisch wirkt (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermehrte Zahl von Aborten, Hinweise auf eine Erhöhung der postnatalen Mortalität).

Beim Kaninchen kommt es nach pränataler Enoximon-Exposition bereits ab der niedrigsten getesteten Dosis (100 mg/kg) zu einer vermehrten Ausbildung von Hydrozephalie, z.T. mit zusätzlichen Missbildungen wie Gaumenspalten oder nasalen Septumdefekten.

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 100%, Natriumhydroxid, Propylenglykol (Ph.Eur.), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den im Abschnitt 4.2 unter „Art und Dauer der Anwendung“ aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit der verdünnten Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden sowohl bei 2–8 °C als auch bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die verdünnte Lösung muss bei Raumtemperatur gelagert werden, da es bei einer Aufbewahrung der Lösung im Kühlschrank zu Ausfällungen kommen kann.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 und 10 Ampullen zu 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CARINOPHARM GmbH
Bahnhofstr. 18
31008 Elze

Telefon: 0180 2 1234-01
Telefax: 0180 2 1234-02
E-Mail: info@carinopharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

16829.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.08.1989/13.09.2007

10. STAND DER INFORMATION

07/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin