

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EPOPROSTENOL – ROTEXMEDICA 0,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche 15 ml enthält 0,531 mg Epoprostenol-Natrium, entsprechend 0,5 mg Epoprostenol.

1 Durchstechflasche enthält 50 ml einer sterilen Glycin-Pufferlösung mit ca. 55 Milligramm Natrium.

Wenn 1 Durchstechflasche mit 500 Mikrogramm Epoprostenol mit 50 ml steriler Pufferlösung rekonstituiert wird, beträgt die auf diese Weise erhaltene Konzentration 10.000 Nanogramm pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: enthält ungefähr 2,43 mmol Natrium (oder 56 mg) Natrium nach Rekonstitution mit 50 ml Glycin Pufferlösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißer gefriergetrockneter Pulverkuchen in farblosen 15 ml Durchstechflaschen aus Glas und eine farblose, klare Lösung in 50 ml-Durchstechflaschen aus Glas.

Nach der Rekonstitution von 500 Mikrogramm Epoprostenol-Pulver mit 50 ml Glycin-Pufferlösung hat die zum Schluss erhaltene Injektionslösung einen pH-Wert von ca. 10,5 und eine Natriumionenkonzentration von ca. 56 mg.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA wird angewendet für:

Pulmonale arterielle Hypertonie
 EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA ist indiziert zur Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbte PAH und mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III–IV zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

Renale Dialyse
 EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA ist indiziert für die Anwendung bei Hämodialyse in Notfallsituationen, wenn bei der Anwendung von Heparin ein hohes Risiko besteht, Blutungen auszulösen oder zu verschlechtern oder wenn Heparin aus einem anderen Grund kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

Pulmonale arterielle Hypertonie

Epoprostenol ist nur indiziert zur intravenösen Dauerinfusion.

Die Behandlung darf nur von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der in der Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie erfahren ist.

Kurzzeitdosierung (Akutdosierung):

Dieses Verfahren soll in einem Krankenhaus mit entsprechender Reanimationsausrüstung durchgeführt werden.

Das Verfahren der Kurzzeitdosierung, verabreicht entweder über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter, wird für die Bestimmung der Langzeit-Infusionsrate benötigt. Die Infusionsrate wird mit 2 Nanogramm/kg/min begonnen und dann in Schritten von 2 Nanogramm/kg/min alle 15 min oder länger erhöht bis der maximale hämodynamische Nutzen erreicht wird oder bis dosislimitierende pharmakologische Effekte auftreten.

Wenn die anfängliche Infusionsrate von 2 Nanogramm/kg/min nicht vertragen wird, soll eine niedrigere, für den Patienten besser verträgliche Dosierung, ermittelt werden.

Langzeit-Dauerinfusion:

Die Langzeit-Dauerinfusion von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA soll über einen zentralen Venenkatheter erfolgen. Kurzzeitige periphere i.v. Infusionen können angewendet werden, bis der zentrale Zugang gelegt ist. Langzeitinfusionen sollen mit Dosierungen begonnen werden, die um 4 Nanogramm/kg/min unterhalb der maximal verträglichen Infusionsrate liegen, die durch die Kurzzeitdosierung ermittelt wurde. Wenn die maximal tolerierte Infusionsrate unter 5 Nanogramm/kg/min liegt, soll die Langzeitinfusion mit 1 Nanogramm/kg/min begonnen werden.

Dosisanpassung:

Die Änderungen der Langzeitinfusionsrate sollen aufgrund des Fortbestehens, des Wiederauftretens oder der Verschlechterung der Symptome von pulmonaler arterieller Hypertonie beim Patienten oder aufgrund des Auftretens von unerwünschten Reaktionen in Folge von zu hohen Dosen von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA vorgenommen werden.

Im Allgemeinen wird erwartet, dass im Laufe der Zeit eine Erhöhung der anfänglichen Langzeitdosis notwendig ist. Eine Dosiserhöhung soll in Betracht gezogen werden, wenn die Symptome pulmonaler arterieller Hypertonie weiterbestehen oder nach Besserung erneut auftreten. Die Infusionsrate soll in Schritten von 1 bis 2 Nanogramm/kg/min in solchen Zeitabständen erhöht werden, die für eine Beurteilung des klinischen Ansprechens ausreichen; diese Zeitabstände sollten mindestens 15 min betragen. Nach Festsetzen der neuen Infusionsrate sollte der Patient beobachtet werden, der Blutdruck in aufrechter Position und liegend sowie die Herzfrequenz für einige Stunden überwacht werden, um die Verträglichkeit der neuen Dosis sicherzustellen.

Während der Langzeitinfusion kann das Auftreten dosisbezogener pharmakologischer Effekte ähnlich jener während der Bestimmung der Infusionsrate eine Verringerung der Infusionsrate erfordern, jedoch können unerwünschte Reaktionen fallweise ohne Dosisanpassung abklingen. Eine Do-

sisreduktion soll in Schritten zu 2 Nanogramm/kg/min und alle 15 Minuten oder länger erfolgen bis die dosislimitierenden Effekte abklingen. Ein plötzliches Absetzen von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA oder eine plötzliche, starke Reduktion der Infusionsrate sollen aufgrund des potentiell tödlichen Reboundeffekts (siehe Abschnitt 4.4) vermieden werden. Außer in lebensbedrohenden Situationen (z. B. bei Bewusstlosigkeit, Kollaps etc.) darf die Infusionsrate von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA nur nach Anordnung eines Arztes angepasst werden.

Renale Dialyse

EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA ist nur zur Dauerinfusion entweder intravaskulär oder in den arteriellen Eingang des Dialysators geeignet.

Das folgende Infusionsschema hat sich bei Erwachsenen als wirksam erwiesen: Vor der Dialyse: 4 Nanogramm/kg/min intravenös für 15 Minuten.

Während der Dialyse: 4 ng/kg/min in den arteriellen Eingang des Dialysators.

Die Infusion ist bei Abschluss der Dialyse zu beenden.

Die für die Hämolyse empfohlene Dosierung darf nur dann überschritten werden, wenn eine sorgfältige Überwachung des Blutdrucks des Patienten sichergestellt ist.

Ältere Patienten

Es gibt keine ausreichenden Daten für die Anwendung von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA in der renalen Dialyse und bei pulmonaler arterieller Hypertonie bei Patienten über 65 Jahre. Im Allgemeinen muss bei älteren Patienten die Dosiswahl sorgfältig erfolgen, unter Berücksichtigung einer größeren Häufigkeit abnehmender hepatischer, renaler (im Fall pulmonaler arterieller Hypertonie) oder kardialer Funktion und der Begleiterkrankungen oder anderer Arzneimitteltherapien.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epoprostenol bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der AnwendungHerstellung einer intravenös injizierbaren EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA Lösung:

Frisch hergestellte rekonstituierte Lösungen dürfen nicht länger als 12 Stunden bei Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) verabreicht werden. Sie sollen unter 25 °C und vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Es ist möglich, rekonstituierte EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA-Lösungen zwischen 2 °C und 8 °C und nicht länger als 40 Stunden zu kühlen, bevor sie bei Raumtemperatur verabreicht werden. In diesem Fall dürfen die Lösungen nicht länger als 8 Stunden bei Raumtemperatur verabreicht werden.

Rekonstituierte Lösungen müssen vor der Verabreichung überprüft werden. Bei Verfärbung oder in Gegenwart von Partikeln ist die Anwendung verboten.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

EPOPROSTENOL – ROTEXMEDICA

0,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung



EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- mit Herzinsuffizienz, die durch eine schwere linksventrikuläre Dysfunktion verursacht wird.
- EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA darf nicht dauerhaft bei Patienten angewendet werden, die während der Dosisbestimmung ein Lungenödem entwickelt haben.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund des hohen pH-Wertes der fertigen Infusionslösungen sollte sorgfältig gearbeitet werden, um eine Extravasation während der Verabreichung und die damit verbundene Gefahr einer Gewebeschädigung zu vermeiden.

Epoprostenol ist ein pulmonal und systemisch stark wirksamer Gefäßdilator. Die während der Infusion auftretenden kardiovaskulären Wirkungen verschwinden innerhalb von 30 Minuten nach Beenden der Infusion.

EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA ist ein starker Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Deshalb sollte das erhöhte Risiko für hämorrhagische Komplikationen in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Blutungen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei starkem Blutdruckabfall während der Verabreichung von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA muss die Dosis verringert oder die Infusion abgebrochen werden. Bei Überdosierung kann der Blutdruckabfall massiv sein und bis zur Bewusstlosigkeit führen (siehe Abschnitt 4.9).

Blutdruck und Herzfrequenz sollten während der Verabreichung von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA überwacht werden.

EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA kann die Herzfrequenz sowohl verringern als auch erhöhen. Es wird vermutet, dass diese Änderung sowohl von der basalen Herzfrequenz als auch von der Konzentration des verabreichten EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA abhängt.

Die Wirkungen von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA auf die Herzfrequenz können durch die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die kardiovaskulären Reflexe beeinflussen, überlagert werden.

Äußerste Vorsicht ist bei Patienten mit koronar arterieller Erkrankung angebracht. Es wurde über erhöhte Serum – Glukosespiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Lösungsmittel enthält keine Konservierungsmittel, daher sollte die Durchstechflasche nur einmal verwendet und danach verworfen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium. Das sollte bei Patienten unter kontrollierter Natriumdiät beachtet werden.

Pulmonale arterielle Hypertonie
Bei einigen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie traten während der Dosistitration pulmonale Ödeme auf, welche mit einer pulmonal-venösen Verschlusskrankung assoziiert sein können. EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA darf nicht dauerhaft bei Patienten, die während der Dosisanpassung pulmonale Ödeme entwickeln, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ein plötzliches Absetzen oder Unterbrechung der Infusion muss vermieden werden, außer in lebensbedrohlichen Situationen. Eine abrupte Unterbrechung der Therapie kann ein Wiederauftreten der pulmonalen arteriellen Hypertonie verursachen, was zu Schwindel, Asthenie, verstärkter Dyspnoe oder Tod führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA wird als Dauerinfusion mittels einer kleinen portablen Infusionspumpe über einen permanenten Zentralvenenkatheter verabreicht. Daher erfordert die Therapie mit EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA die Bereitschaft des Patienten zur sterilen Rekonstitution und Verabreichung des Arzneimittels, einen sorgfältigen Umgang mit dem zentralvenösen Dauerkatheter sowie den Zugang zur intensiven und fortlaufenden Patientenschulung.

Sterile Techniken müssen bei der Zubereitung des Arzneimittels und der Pflege des Katheters eingehalten werden. Sogar kurze Unterbrechungen der EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA-zufuhr können zu einer raschen Verschlechterung der Symptomatik führen. Die Entscheidung, EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA bei pulmonaler arterieller Hypertonie zu verabreichen, muss auf dem Verständnis des Patienten basieren, dass sich die Therapie mit EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA mit hoher Wahrscheinlichkeit über einen langen Zeitraum, möglicherweise über Jahre erstrecken wird und der Fähigkeit des Patienten, einen permanenten i.v. Katheter sowie eine Infusionspumpe zu akzeptieren und muss sorgfältig überlegt werden.

Renale Dialyse

Die blutdrucksenkende Wirkung von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA kann während der renalen Dialyse durch Verwendung von Acetatpuffer in der Dialysierflüssigkeit verstärkt werden.

Während der Hämodialyse mit EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA soll sichergestellt werden, dass die Herzleistung stärker als üblich zunimmt, so dass die Versorgung des peripheren Gewebes mit Sauerstoff nicht reduziert wird.

EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA ist kein konventionelles Antikoagulans. EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA wurde erfolgreich statt Heparin bei der renalen Dialyse verwendet, aber es ist bei wenigen Dialysen zur Blutgerinnung im Dialysekreislauf gekommen, was einen Abbruch der Dialyse erforderte. Wenn EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA allein verwendet wird, können Messungen wie aktivierte Vollblutgerinnungszeit unzuverlässig sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA Patienten verabreicht wird, die gleichzeitig Antikoagulantien erhalten, ist die standardmäßige Überwachung der Antikoagulation ratsam.

Die gefäßerweiternde Wirkung von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA kann oder wird durch die gleichzeitige Verabreichung anderer Vasodilatoren verstärkt.

Wie bei andere Prostaglandin-Analoga kann EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA die thrombolytische Wirkung des Gewebeplasminogenaktivators (t-PA) durch Erhöhung der hepatischen Clearance von t-PA verringern.

Wenn NSARs oder andere Arzneimittel, welche die Thrombozytenaggregation beeinflussen, gleichzeitig angewendet werden, kann EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA das Risiko einer Blutung erhöhen.

Patienten unter Digoxin können erhöhte Digoxinkonzentrationen nach Beginn der EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA-Therapie zeigen. Obwohl dies vorübergehend ist, kann es bei Patienten, die für eine Digoxin-Toxizität anfällig sind, klinische Signifikanz erlangen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Epoprostenol bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

In Abwesenheit alternativer Arzneimittel kann Epoprostenol bei Frauen angewendet werden, die sich für das Fortführen der Schwangerschaft entschieden haben, trotz des bekannten Risikos der pulmonalen arteriellen Hypertension während der Schwangerschaft.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epoprostenol oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA unterbrochen werden.

Fertilität

Es gibt keine Daten zur Wirkung von Epoprostenol auf die Fertilität beim Menschen. Reproduktionsstudien an Tieren haben keine Wirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Pulmonale arterielle Hypertonie und ihre Behandlung kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Es gibt keine Daten zur Auswirkung von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei der Verwendung in der renalen Dialyse.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), häufig $\geq 1/100$ und $< 1/10$ ($\geq 1\%$ und $< 10\%$), gelegentlich $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ und $< 1\%$), selten $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) und sehr selten $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe nebenstehende Tabelle

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

Das Hauptsymptom bei Überdosierung ist vermutlich Hypotonie.

Im Allgemeinen führt eine Überdosierung von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA zu gesteigerten pharmakologischen Effekten des Arzneimittels (z. B. Hypotonie und Komplikationen einer Hypotonie).

Bei Auftreten einer Überdosierung ist die Dosis zu verringern oder die Infusion zu unterbrechen und nach Bedarf geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten z. B. Plasmavolumen – Expansion und/oder Anpassung des Pumpendurchflusses.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-thrombotischer Wirkstoff; Thrombozytenaggregationshemmer ausgenommen Heparin, ATC code: B01AC09

EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA ist Epoprostenol-Natrium, das Natriumsalz von Epoprostenol, ein natürlich vorkommendes Prostaglandin, das von der Intima der Blutgefäße erzeugt wird. Epoprostenol ist der wirksamste bekannte Hemmer der Thrombozytenaggregation. Es ist auch ein wirksamer Vasodilatator.

Es wurde gezeigt, dass Infusionen von 4 ng/kg/min über 30 Minuten keine signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck haben, obwohl mit diesen Dosierungen eine Gesichtsrötung auftreten kann.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Sepsis, Septikämie (hauptsächlich im Zusammenhang mit dem Verabreichungssystem für EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA) ¹
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Verringerung der Thrombozytenzahl, Blutungen an verschiedenen Stellen (z. B.: pulmonal, gastrointestinal, Nasenbluten, intrakranial, postprozedural, retroperitoneal)
Nicht bekannt	Splenomegalie, Hypersplenismus ²
Endokrine Erkrankungen	
Sehr selten	Hyperthyreose
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Ängstlichkeit, Nervosität
Sehr selten	Agitation
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie ² , Bradykardie ³
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Gesichtsröte (auch bei anästhesierten Patienten)
Häufig	Hypotonie
Sehr selten	Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	
Nicht bekannt	Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
Häufig	Darmkolik, manchmal berichtet als Bauchbeschwerden
Gelegentlich	Trockener Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag
Gelegentlich	Schwitzen
Skellettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Kieferschmerzen
Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Schmerzen (unspezifisch)
Häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle*, Brustschmerzen
Selten	Lokale Infektionen*
Sehr selten	Erythem an der Injektionsstelle*, Okklusion des langen i. v. Katheters*, Müdigkeit, Brustenge
Untersuchungen	
Nicht bekannt	erhöhter Serumglukose – Spiegel

* assoziiert mit dem Verabreichungssystem für EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA

¹ Es wurden Katheter-bedingte Infektionen durch Organismen berichtet, die nicht immer als pathogen angesehen wurden (einschließlich Micrococcus).

² Es wurde über Tachykardie berichtet infolge von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA bei Dosen bis zu 5 Nanogramm/kg/min.

³ Bradykardie („Vagusreflex“), manchmal begleitet von orthostatischer Hypotonie, trat bei gesunden Freiwilligen bei Dosierungen von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA von mehr als 5 Nanogramm/kg/min auf. Bradykardie, verbunden mit einem beträchtlichen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks, folgte nach einer i. v. Gabe von 30 Nanogramm/kg/min an gesunden Freiwilligen.

EPOPROSTENOL – ROTEXMEDICA

0,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung



Nierendialyse:

Viele der Wirkungen von Epoprostenol werden über die Stimulation der Adenylatzylase ausgeübt, was zu erhöhten intrazellulären Werten von zyklischem Adenosin-3,5-monophosphat (cAMP) führt. Eine sequentielle Stimulation der Adenylatzylase mit nachfolgender Aktivierung der Phosphodiesterase wurde in menschlichen Thrombozyten beschrieben. Erhöhte cAMP-Werte regeln die intrazellulären Kalziumkonzentrationen durch die Stimulation des Kalziumabbaus, wobei diese Thrombozytenaggregation letztendlich durch die Reduktion von zytoplasmatischem Kalzium gehemmt wird, wovon die Veränderung der Thrombozytenform, die Aggregation und Freisetzungreaktion abhängen.

Die Wirkung von Epoprostenol auf die Thrombozytenaggregation ist dosisabhängig, wenn zwischen 2 und 16 ng/kg/min intravenös verabreicht werden; es wird eine signifikante Hemmung der durch Adenosindiphosphat induzierten Aggregation bei Dosen von 4 ng/kg/min und darüber beobachtet.

Es wurde beobachtet, dass die Wirkungen auf die Thrombozyten innerhalb von 2 Stunden nach Beenden der Infusion verschwinden und die hämodynamischen Veränderungen aufgrund von Epoprostenol nach Abbruch einer 60-minütigen Infusion von 1–16 ng/kg/min innerhalb von 10 Minuten wieder zu den Ausgangswerten zurückgehen.

Höhere Dosen von Epoprostenol-Natrium (20 Nanogramm/kg/min) verteilen die zirkulierenden Thrombozytenaggregate und erhöhen die kutane Blutungszeit um das bis zu Zweifache.

Epoprostenol verstärkt die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin um ca. 50 %, wobei es möglicherweise die Ausschüttung des Heparin-neutralisierenden Faktors reduziert.

Primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie:

Intravenöse Epoprostenol-Infusionen von bis zu 15 Minuten führten zu dosisabhängigen Erhöhungen des Herzindex (CI) und Schlagvolumens (SV) sowie zu dosisabhängigen Reduktionen des pulmonalen Gefäßwiderstands (TRP), pulmonalen Gesamtwiderstands (TRP) und mittleren systemisch-arteriellen Drucks (SAPm). Die Wirkungen von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA auf den mittleren pulmonal-arteriellen Druck (PAPm) bei Patienten mit PPH waren variabel und unbedeutend.

Chronische hämodynamische Wirkungen sind generell ähnlich wie akute Effekte. Bei Patienten unter Langzeittherapie waren Herzindex (CI), Schlagvolumen (SV) und arterielle Sauerstoffsättigung erhöht und der mittlere systemisch-arterielle Druck (SAPm), rechtsseitige Vorhofdruck, pulmonale Gesamtwiderstand (TRP) und systemische Gefäßwiderstand vermindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Intravenös verabreichtes Epoprostenol-Natrium wird rasch vom Blut ins Gewebe

verteilt. Bei normalem physiologischem pH-Wert und Temperatur wird es spontan zu 6-oxo-Prostaglandin F1 α hydrolysiert, wobei es auch einen enzymatischen Abbau in andere Produkte geben kann. Für die Halbwertszeit dieses Abbaus rechnet man beim Menschen mit nicht mehr als 6 Minuten, möglicherweise beträgt die Halbwertszeit auch nur 2–3 Minuten, wie aufgrund der In-vitro-Abbaugeschwindigkeit von Epoprostenol in menschlichem Vollblut berechnet worden ist.

Pharmakokinetische Tierexperimente haben gezeigt, dass die Verteilung im gesamten Körper 1015 ml/kg beträgt und die Gesamtkörper-Clearance bei 4,27 ml/kg/sek liegt. Nach der intravenösen Injektion von radioaktiv markiertem Epoprostenol werden die höchsten Konzentrationen in Leber, Nieren und Dünndarm gefunden. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 15 Minuten erreicht und sind proportional zu den Infusionsraten. Es wurde eine extensive hepatische Clearance nachgewiesen, wobei ca. 80 % in einer einzigen Passage entfernt werden. Die Harnausscheidung der Metaboliten von Epoprostenol macht 40 % bis 90 % der verabreichten Dosis aus, wobei der Rest der biliären Ausscheidung unterliegt. Die Ausscheidung über den Harn liegt bei über 95 % und ist innerhalb von 25 Stunden nach der Dosisgabe abgeschlossen. Die Gewebekonzentrationen sinken rasch ab, ohne dass es Hinweise auf eine Kumulation gibt.

Nach der Verabreichung von radioaktiv markiertem Epoprostenol beim Menschen lagen die Wiederfindungsraten der Radioaktivität im Harn und im Stuhl bei 82 % bzw. 4 %. Es wurden mindestens 16 Verbindungen gefunden, von denen 10 strukturell identifiziert werden konnten. Im Unterschied zu vielen anderen Prostaglandinen wird Epoprostenol während der Passage durch den Lungenkreislauf nicht metabolisiert.

Aufgrund der chemischen Instabilität, hohen Wirkstärke und kurzen Halbwertszeit von Epoprostenol wurde bisher kein präziser und fehlerfreier Test identifiziert, der zur Quantifizierung von Epoprostenol in biologischen Flüssigkeiten geeignet ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, kanzerogenes Potential, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität zeigen keine besonderen Risiken für den Menschen.

Fertilität: Eine Studie, in der männliche und weibliche Ratten über 74 bzw. 63 Tage subkutane Dosen von 0, 10, 30 oder 100 mg/kg/Tag erhielten, zeigte keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Im Ames-Test, dem Mikronukleustest bzw. der DNA-Elution gab es keine Hinweise auf Mutagenität.

Karzinogenität: Es wurden keine onkologischen Studien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

Mannitol
Glycin
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel:

Glycin
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA darf nur unter Verwendung der beigegepackten sterilen Pufferlösung rekonstituiert werden. Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit jenen, die in Abschnitt 6.6 erwähnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:
3 Jahre

Lösungsmittel: 3 Jahre

Infusionsbeutel während der Infusion vor Licht schützen.

Nierendialyse:

Nach der vorschriftsmäßigen Rekonstitution mit der Glycin-Pufferlösung und dem Verdünnen mit physiologischer Kochsalzlösung (siehe 6.6., Hinweise zur Anwendung/Handhabung, Nierendialyse), sollten frisch zubereitete Epoprostenol-Lösungen innerhalb eines Zeitrahmens von höchstens 12 Stunden bei 25 °C angewendet werden.

Primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie:

Nach der vorschriftsmäßigen Rekonstitution und Verdünnung mit der Glycin-Pufferlösung (siehe 6.6., Hinweise zur Anwendung/Handhabung, Nierendialyse), sollten frisch zubereitete Epoprostenol-Lösungen umgehend infundiert werden. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegt deren Aufbewahrungsdauer in der Verantwortung des Anwenders und sollte 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten.

Falls die Lösung in einer portablen Infusionspumpe aufbewahrt wird, muss ein kalter Beutel verwendet werden, um die Temperatur während der gesamten Verabreichungsdauer bei 2–8 °C zu halten. Die EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA-Lösung kann über einen 24-Stunden-Zeitraum verwendet werden, vorausgesetzt der kalte Beutel wird im Laufe des Tages bei Bedarf ausgewechselt.

Im Falle, dass kein tragbares Kaltbeutelsystem verwendet werden kann, ist die maximale Verabreichungszeit für frisch zubereitete Lösungen bei 25 °C 12 Stunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung der Infusionslösung:

Die Durchstechflasche zum Schutz vor Licht in der Außenverpackung aufbewahren.

Die Durchstechflasche zum Schutz vor Feuchtigkeit gut verschlossen.
Unter 25 °C aufbewahren

Lösungsmittel:

Die Durchstechflasche zum Schutz vor Licht in der Außenverpackung aufbewahren.
Unter 25 °C aufbewahren.

Für Aufbewahrungshinweise zum verdünnten Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packungseinheit enthält

- eine Durchstechflasche EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA 0,5 mg enthält einen weißen gefriergetrockneten Pulverkuchen, der in einer 15 ml Durchstechflasche aus Typ-1-Klarglas mit grauem Lyo-Stopfen und einer Alukappe mit einem blauen abziehbaren Einsatz abgefüllt ist.
- eine 50 ml sterile Glycin-Pufferlösung, pH-Wert 10,5 in einer 50 ml Durchstechflasche aus Klarglas
- ein einzelner steriler Sterilisationsfilter zur aseptischen Zubereitung der Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution und Verdünnung:

Bei der Vorbereitung der Infusionslösung und der Berechnung der Infusionsrate ist besondere Vorsicht geboten. Die unten angegebene Vorgangsweise ist genau zu befolgen.

Die Rekonstitution von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA 0,5 mg und deren weitere Verdünnung müssen unmittelbar vor der klinischen Anwendung unter sterilen Bedingungen erfolgen.

Die Rekonstitution sollte weniger als 30 Sekunden dauern.

Nach der Rekonstitution ist EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA eine farblose Flüssigkeit, die praktisch frei von Partikeln ist.

Nierendialyse

Rekonstitution:

1. Nur die beige-packte Glycin-Pufferlösung zur Rekonstitution verwenden.
2. Mit einer sterilen Spritze werden ca. 10 ml der Glycin-Pufferlösung entnommen. Der Inhalt der Spritze wird in die Durchstechflasche mit 0,5 mg gefriergetrocknetem Epoprostenol injiziert und diese wird solange vorsichtig geschüttelt, bis sich das Pulver aufgelöst hat.
3. Die so erhaltene Epoprostenol-Lösung wird wiederum in die Spritze aufgezogen, in die Durchstechflasche mit dem Rest der Pufferlösung zurückinjiziert und unter kräftigem Schütteln vermischt. Diese Lösung wird als Stammlösung bezeichnet und enthält 10.000 ng Epoprostenol/ml. Nur diese konzentrierte Lösung eignet sich für eine weitere Verdünnung direkt vor der Anwendung.

Nach der Rekonstitution von 0,5 mg Epoprostenol-Pulver mit 50 ml Glycin-Pufferlösung hat die zum Schluss erhaltene Injektionslösung einen pH-Wert von ca. 10,5 und eine Natriumionenkonzentration von ca. 56 mg.

Verdünnung:

Bei Verwendung einer Pumpe, mit der konstant geringe Mengen an Volumen infundiert werden können, können geeignete aliquote Mengen der konzentrierten Lösung mit steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden.

Die Lösung kann mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) verdünnt werden, vorausgesetzt ein Verhältnis von 6 Volumenteilen Kochsalzlösung zu einem Volumenteil konzentrierter Lösung wird nicht überschritten; z. B. 50 ml konzentrierte Lösung wird mit maximal 300 ml Kochsalzlösung verdünnt.

Andere gebräuchliche intravenöse Flüssigkeiten sind für die Verdünnung der konzentrierten Lösung nicht geeignet, da der erforderliche pH-Wert nicht erreicht wird. Epoprostenol-Lösungen sind bei einem niedrigen pH-Wert weniger stabil.

Vor der Verwendung der konzentrierten bzw. der verdünnten Lösung ist ein Filtrationsschritt erforderlich. Zur Filtration wird das rekonstituierte Produkt in eine große Spritze aufgezogen, die dann mit dem beige-packten sterilen Filter versehen wird.

Die konzentrierte Lösung wird danach mit starkem, aber nicht übermäßigem Druck durch den Filter direkt in die gewählte Infusionslösung transferiert; normalerweise benötigt man für die Filtration von 50 ml konzentrierter Lösung 70 Sekunden. Die fertige Lösung muss gründlich durchgemischt werden.

Der Filteraufsatz darf nur einmal verwendet werden und ist danach zu entsorgen.

Werden Epoprostenol-Infusionslösungen wie oben beschrieben rekonstituiert und verdünnt, liegt ihr pH-Wert bei etwa 10, und ihre anfängliche Wirkstärke bleibt über einen Zeitraum von ca. 12 Stunden bei 25 °C zu 90 % erhalten.

BERECHNUNG DER INFUSIONSRATE:

Die Infusionsrate kann anhand der folgenden Formel berechnet werden:

Infusionsrate (ml/min) =

$$\frac{\text{Dosierung (ng/kg/min)} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Konzentration der Lösung (ng/ml)}}$$

$$\text{Infusionsrate (ml/h)} =$$

$$\text{Infusionsrate (ml/min)} \times 60$$

Infusionsratenformeln – Beispiele

Bei der Verwendung in der Nierendialyse kann EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA 0,5 mg als konzentrierte Lösung (a) oder in verdünnter Form (b) verabreicht werden.

- a. Verwendung der konzentrierten Lösung, d. h. 10.000 ng/ml Epoprostenol.

Siehe Tabelle 2

- b. Verwendung der konzentrierten Lösung, verdünnt:

10 ml *konzentrierte Lösung* + 40 ml physiologische Kochsalzlösung (0,9%). Ergibt ein endgültiges Gesamtvolumen von 50 ml. Daraus resultierende Konzentration = 2.000 Nanogramm/ml Epoprostenol.

Siehe Tabelle 3

Primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie

Die folgende Packungseinheit ist zur Anwendung in der Behandlung der primären und sekundären pulmonalen Hypertonie erhältlich:

Eine Durchstechflasche, die steriles gefriergetrocknetes Epoprostenol-Natrium, entsprechend 0,5 mg Epoprostenol, enthält und mit einer 50 ml-Durchstechflasche steriler Glycin-Pufferlösung geliefert wird.

Anfangs ist eine Packungseinheit, die den Verdünnungspuffer enthält, zu verwenden. Während der Epoprostenol-Langzeittherapie kann die Endkonzentration der Lösung erhöht werden, indem eine weitere 0,5 mg oder 1,5 mg Durchstechflasche mit gefriergetrocknetem Epoprostenol zugesetzt wird.

Tabelle 2 Konzentration der Lösung = 10.000 ng/ml Epoprostenol

Dosierung (ng/kg/min)	Körpergewicht (Kilogramm)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,18	0,24	0,30	0,36	0,42	0,48	0,54	0,60
2	0,36	0,48	0,60	0,72	0,84	0,96	1,08	1,20
3	0,54	0,72	0,90	1,08	1,26	1,44	1,62	1,80
4	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
5	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
<i>Durchflussraten in ml/h</i>								

Tabelle 3 Konzentration der Lösung = 2.000 ng/ml Epoprostenol

Dosierung (ng/kg/min)	Körpergewicht (Kilogramm)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
2	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
3	2,70	3,60	4,50	5,40	6,30	7,20	8,10	9,00
4	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
5	4,50	6,00	7,50	9,00	10,50	12,00	13,50	15,00
<i>Durchflussraten in ml/h</i>								

EPOPROSTENOL – ROTEXMEDICA

0,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung



Es dürfen nur Durchstechflaschen mit derselben Menge wie in der anfänglichen Starterpackung verwendet werden, um die Endkonzentration der Lösung zu erhöhen.

Rekonstitution:

Diese sollte gemäß den Anweisungen im Zusammenhang mit der Nierendialyse durchgeführt werden. Wenn eine Durchstechflasche, die 0,5 mg Epoprostenol enthält, mit 50 ml sterilem Verdünnungsmittel rekonstituiert wird, beträgt die auf diese Weise erhaltene Konzentration 10.000 Nanogramm pro ml.

Verdünnung:

EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA 0,5 mg kann entweder als konzentrierte Lösung oder in verdünnter Form zur Behandlung von PPH/SPH verwendet werden. Nur die beige-packte Glycin-Pufferlösung darf zur weiteren Verdünnung von rekonstituiertem EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA 0,5 mg verwendet werden. Physiologische Kochsalzlösung darf nicht verwendet werden, wenn EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA 0,5 mg zur Behandlung von primärer oder sekundärer pulmonaler Hypertonie verwendet wird.

Bei der Behandlung der primären oder sekundären pulmonalen Hypertonie werden häufig folgende Konzentrationen verwendet:

- 15.000 ng/ml – 3 Durchstechflaschen mit 0,5 mg Epoprostenol oder eine Durchstechflasche mit 1,5 mg Epoprostenol, die mit der Glycin-Pufferlösung rekonstituiert und auf ein Gesamtvolumen von 100 ml verdünnt werden.
- 10.000 ng/ml – zwei Durchstechflaschen mit 0,5 mg Epoprostenol, die mit der Glycin-Pufferlösung rekonstituiert und auf ein Gesamtvolumen von 100 ml verdünnt werden.

Die empfohlene Höchstkonzentration zur Verabreichung bei primärer pulmonaler Hypertonie liegt bei 60.000 ng/ml.

EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA 0,5 mg darf nicht zusammen mit anderen parenteralen Lösungen oder Arzneimitteln verabreicht werden, wenn es bei primärer oder sekundärer pulmonaler Hypertonie eingesetzt wird.

Zur Verdünnung wird die konzentrierte Lösung in eine größere Spritze aufgezogen, die hierauf mit einem der Spritze beige-packten, sterilen Filteraufsatz versehen wird.

Die konzentrierte Lösung wird danach mit starkem, aber nicht übermäßigem Druck durch den Filter in die Pumpkassette transferiert; normalerweise benötigt man für die Filtration von 50 ml konzentrierter Lösung 70 Sekunden.

Der Filter wird nun von der Spritze abgenommen, und das erforderliche zusätzliche Volumen der Glycin-Pufferlösung wird in die Spritze aufgezogen, um die erwünschte Verdünnung zu erhalten.

Der Filter wird wieder auf die Spritze aufgesetzt und die zusätzliche Pufferlösung wird durch den Filter in die konzentrierte EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA 0,5 mg Lösung in der Kassette transferiert.

Tabelle 4 Konzentration der Lösung = 15.000 ng/ml Epoprostenol

Dosierung (ng/kg/min)	Körpergewicht (Kilogramm)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
4				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
6		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
8	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
10	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
12	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
14	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5,0	5,6
16	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4
Durchflussraten in ml/h								

Die fertige Lösung muss gründlich durchgemischt werden.

Der Filteraufsatz darf nur für die Verdünnung von einer Packung verwendet werden und ist danach zu entsorgen.

Die tragbare Pumpe, die zur Verabreichung von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA 0,5 mg verwendet wird, sollte (1) klein und leicht sein, (2) eine schrittweise Erhöhung in ng/kg/min zulassen, (3) eine Alarmmeldung bei Verschluss, Infusionsende und schwächer werdendem Akku abgeben, (4) auf $\pm 6\%$ der programmierten Rate genau sein, (5) mit Überdruck betrieben werden (kontinuierlich oder pulsierend), wobei die Intervalle zwischen den Impulsen bei den zur Verabreichung von EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA 0,5 mg verwendeten Infusionsraten 3 Minuten nicht überschreiten sollten, und (6) ein Kaltbeutelssystem beinhalten. Der Speicherbehälter sollte aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Glas sein. Infusionsbeutel während der Infusion vor Licht schützen.

BERECHNUNG DER INFUSIONSRATE:

Die Infusionsrate kann anhand der im Zusammenhang mit der Nierendialyse gegebenen Formel berechnet werden.

Ein Beispiel einer bei der primären oder sekundären pulmonalen Hypertonie häufig verwendeten Konzentration wird unten gezeigt.

Infusionsraten bei einer Konzentration von 15.000 Nanogramm/ml:

Siehe Tabelle 4

7. INHABER DER ZULASSUNG

PANMEDICA
69-71 avenue Pierre Grenier
92100 Boulogne Billancourt
FRANCE
Tel.: +33 (0)1 47 61 86 40
Telefax: +33 (0)1 47 61 86 45

8. ZULASSUNGSNUMMER

76350.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt