

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Germanin®
1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 1 g Suramin-Natrium, entsprechend 0,9 g Suramin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Durchstechflasche enthält 4,2 mmol (96,6 mg) Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Weißes bis schwach rosa oder cremefarbenes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Germanin wird angewendet zur Behandlung früher (hämolymphatischer) Stadien von Infektionen mit *Trypanosoma brucei gambiense* und *Trypanosoma brucei rhodesiense* (Afrikanische Trypanosomiasis; Schlafkrankheit).

Germanin ist nicht wirksam gegenüber *Trypanosoma cruzi* (Chagaskrankheit oder Amerikanische Trypanosomiasis).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Germanin sollte nur unter strenger ärztlicher Überwachung und nur von Ärzten angewendet werden, die über eine ausreichende Erfahrung mit diesem Arzneimittel verfügen.

Dosierung

Erste Dosis

Die erste Dosis Germanin sollte mit besonderer Vorsicht verabreicht werden, da selten Überempfindlichkeitsreaktionen mit Übelkeit, Erbrechen, Schock und Bewusstseinsverlust (siehe auch Abschnitt 4.8) auftreten können.

Es sollte eine Testdosis von 10–20 % der vollen Suramin-Natrium-Dosis über einen Zeitraum von 3 Minuten langsam injiziert werden. Wenn dies vom Patienten ohne Nebenwirkungen vertragen wird, sollte die verbleibende Dosis langsam injiziert werden.

Dosierung

Die Dosierung sollte abhängig vom Körpergewicht erfolgen. Das folgende Dosierungsschema wird empfohlen für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern über 1 Jahr:

Behandlungstag	Dosierung je Verabreichung	
	mg/kg Körpergewicht	ml der hergestellten 10%igen Lösung/kg Körpergewicht
1	5	0,05
3	10	0,10

Behandlungstag	Dosierung je Verabreichung	
	mg/kg Körpergewicht	ml der hergestellten 10%igen Lösung/kg Körpergewicht
5	20	0,20
11	20	0,20
17	20	0,20
23	20	0,20
30	20	0,20

Ein zweiter Behandlungszyklus sollte frühestens nach 3 Monaten erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen vor (Dosierungsempfehlungen siehe oben).

Ältere Patienten

Zur Behandlung älterer Patienten liegen keine Informationen vor.

Da die Nierenfunktion bei älteren Patienten eingeschränkt sein kann, sollte dies als Entscheidungskriterium für eine mögliche Behandlung berücksichtigt werden (siehe *eingeschränkte Nierenfunktion*).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollten sorgfältig überwacht werden. Bei Auftreten einer mäßigen bis starken Proteinurie, Hämaturie und/oder Zylindurie ist die Therapie abbrechen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8). Germanin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Nierenfunktion (siehe auch Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann es im Zusammenhang mit einer Germanin-Behandlung zu einer erheblichen Verlängerung der Thrombinzeit bis hin zu schwerwiegenden Gerinnungsstörungen kommen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

Germanin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Germanin wird in Form einer 10%igen Lösung zur Injektion verabreicht. Es kann ebenfalls als eine intravenöse Infusion nach weiterer Verdünnung verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 6.6).

Germanin muss langsam verabreicht werden (typischerweise über mindestens 5 Minuten).

Die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung erfolgt wie in Abschnitt 6.6 beschrieben.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Schwere Einschränkungen der Nierenfunktion
- Schwere Einschränkungen der Leberfunktion
- Schwangerschaft (bezüglich der Behandlung der Trypanosomiasis siehe auch Abschnitt 4.6)

- Stillzeit (siehe auch Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion können Beeinträchtigungen entwickeln, die von einer erheblichen Verlängerung der Thrombinzeit bis hin zu schwerwiegenden Gerinnungsstörungen reichen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8). Kontrollen der Thrombinzeit und anderer Gerinnungsparameter sind in diesen Fällen empfehlenswert. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, falls solche schweren Störungen auftreten.

Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollten sorgfältig überwacht werden.

Vor und während jeder Therapie mit Germanin ist eine Kontrolle der Urinwerte (Proteinurie) durchzuführen, da Germanin Nierenschäden hervorrufen kann (siehe auch Abschnitt 4.8). Die Therapie ist bei Auftreten mäßiger bis starker Proteinurie, Hämaturie und/oder Zylindurie abbrechen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Entwicklung schwerer Nierenfunktionsstörungen, Ulzerationen der buccalen Mucosa, exfoliativer Dermatitis, langwieriger Diarrhoe (länger als drei Tage andauernd), schweren Ermüdungserscheinungen oder anhaltendem Fieber sollte die Behandlung abgebrochen oder vorübergehend ausgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Diabetiker sollten besonders engmaschig überwacht werden, da Germanin im Tierversuch eine starke Hemmung der Insulinfreisetzung gezeigt hat.

Ein schlechter Ernährungs- und Allgemeinzustand des Patienten kann das Therapierisiko erheblich erhöhen.

Eine Durchstechflasche enthält 4,2 mmol (96,6 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Germanin und Furosemid führt zu einer Verminderung der Suramin-Clearance um 36 %. Daher sollte die gleichzeitige Langzeitgabe von Suramin und Furosemid sorgfältig überwacht werden. Germanin hat keinen Einfluss auf die Aktivität der Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A2, 2D6 und 3A4 sowie die Acetylierung. Suramin-Natrium ist in hohem Maße an Plasmaeiweiße gebunden und kann andere Eiweiß-gebundene Substanzen aus ihrer Bindung verdrängen. Die klinische Relevanz der Interaktionen über Proteinbindung wird als gering eingestuft.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Suramin bei Schwangeren vor. Germanin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, da im Tierversuch embryonale und teratogene Effekte auftraten.

(siehe auch Abschnitt 5.3). Für die Behandlung der Trypanosomiasis ist eine sorgfältige Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich.

Stillzeit

Tierstudien weisen auf einen möglichen Übergang von Suramin in die Muttermilch hin. Die Anwendung von Germanin ist in der Stillzeit kontraindiziert, da ein potentielles Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden kann. Bei einer Anwendung von Germanin muss abgestellt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen oder präklinischen *in-vivo*-Daten zu einer potenziellen Wirkung von Niclosamid auf die Fertilität vor.

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

Es liegen keine Studien zur Beeinflussung der Verkehrstauglichkeit oder dem Bedienen von Maschinen unter Germanin vor. Dieses Arzneimittel kann die Verkehrstauglichkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgrund von Reaktionen des Zentralnervensystems beeinträchtigen (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die im Folgenden aufgeführten unerwünschten Wirkungen basieren auf Spontanberichten und Literaturdaten. Häufigkeiten können nicht angegeben werden und werden deshalb als nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) eingestuft.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Fieberreaktionen vom Herxheimer-Typ

Erkrankungen des Nervensystems

Neurotoxische Reaktionen, z. B. Parästhesie, Hyperästhesie, Photophobie, Bewusstseinsverlust*, Guillain-Barré-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Schock*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Stomatitis, Übelkeit*, Erbrechen*, Oberbauchschmerzen, Diarrhoe**

Endokrine Erkrankungen

Nebennierenrindenversagen (zum Teil Wochen bis Monate nach Therapieende auftretend)

Leber- und Gallenerkrankungen

Starke Erhöhung der Transaminasen, leichte bis mäßige Leberfunktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Hautreaktionen**, Juckreiz*, Erhöhung der Photosensitivität, Urticaria*, toxisch-epidermale Nekrolyse**, Überempfindlichkeitsreaktionen inkl. anaphylaktischer Schock, Ulzerationen der Mundschleimhaut, exfoliative Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Myalgien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Albuminurie, Proteinurie, Nierenfunktionsstörungen, Erhöhung des Serumkreatininspiegels, Hämaturie, Zylindrurie, Nierenversagen (zum Teil Wochen bis Monate nach Therapieende auftretend)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Fieber, Unwohlsein, Kältegefühl

* sofortige Reaktion möglich

** in einzelnen Fällen schwerwiegend

Die gewählten Begriffe basieren auf aktuellen MedDRA-Angaben.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt, es kommen nur symptomatische Maßnahmen in Betracht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Leishmaniasis und Trypanosomiasis, ATC-Code: P01CX02

Wirkmechanismus

Die Wirksamkeit von Suramin-Natrium gegen die Erreger der Schlafkrankheit (Afrikanische Trypanosomiasis), *Trypanosoma brucei gambiense* und *Trypanosoma brucei rhodesiense*, wird zurückgeführt

- auf eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels der Erreger durch Hemmung von Glycerolphosphatoxidase und Dehydrogenase,
- auf eine Störung von biochemischen Regulationsprozessen der Erreger durch Hemmung einer Proteinkinase.

Der genaue Wirkmechanismus ist nicht geklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Folgende Informationen stammen teilweise aus Studien in nicht zugelassenen Indikationen:

Resorption

Suramin ist nur zur intravenösen Applikation vorgesehen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Suramin-Natrium im therapeutischen Konzentrationsbereich beträgt ungefähr 99,7 % und das Verteilungsvolumen 31–46 Liter. Gewebekonzentrationen sind ungefähr ähnlich

hoch wie Plasmakonzentrationen, mit Ausnahme des Zentralnervengewebes, das von Suramin kaum erreicht wird.

Biotransformation

Suramin wird weitgehend unverändert ausgeschieden. Es zeigt keinen Einfluss auf Substrate der Acetylierung und die Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A2, 2D6 und 3A4.

Elimination

Die systemische Clearance von Suramin ist niedrig (etwa 0,4 ml/min) und verbunden mit einer terminalen Halbwertszeit von 44–54 Tagen. 80 % der Suramindosis werden unverändert renal ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt ca. 0,3 ml/min. Die totale Clearance ist unabhängig von der Kreatinin-Clearance und auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht vermindert. Nur sehr geringe Mengen werden in Form von bislang nicht identifizierten Metaboliten über die Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Suramineinzeldosen bei Ratten ergaben eine abnorme Vergrößerung von Lunge, Leber und Nieren, während die Langzeitbehandlung von Ratten zusätzlich degenerative Effekte im proximalen Tubulus der Nieren sowie Veränderungen an Spermien zeigte. Die tägliche Verabreichung an einen Rhesusaffen über einen Zeitraum von 36 Tagen führte zu einer chronischen Diarrhoe, verbunden mit Hämorrhagien, Anämie und Albuminurie.

Suramin-Natrium zeigte ein negatives Ergebnis im Salmonella/Mikrosomen-Test (Ames-Test) und im *in vitro* zytogenetischen Test.

Tests auf Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

Suramin hat sich im Tierversuch an Ratten und Mäusen als embryonal und teratogen erwiesen, vermutlich aufgrund indirekter Störung der embryonalen Ernährung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf ausschließlich mit Wasser für Injektionszwecke verwendet werden. Eine weitere Verdünnung kann mit 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung erfolgen (siehe auch Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die gebrauchsfertig hergestellte Lösung muss sofort nach Herstellung verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.



Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Durchstechflaschen.
Jede Flasche enthält 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung wird 1 g Suramin-Natrium mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke mittels kräftigen Schüttelns in der Durchstechflasche gelöst. Nur eine klare, gelb-braun gefärbte Germanin-Injektionslösung sollte verwendet werden.

Für eine Infusion kann diese hergestellte Injektionslösung mit 500 ml physiologischer 0,9%iger Kochsalzlösung verdünnt werden. Nur eine klare, farblose Germanin-Infusionslösung sollte verwendet werden.

Die gebrauchsfertigen Injektions- oder Infusionslösungen zur intravenösen Anwendung sollten nach Zubereitung sofort verwendet werden (siehe auch Abschnitt 6.3).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: (02 14) 30-5 13 48
Fax: (02 14) 30-5 16 03
E-Mail: bayer-vital@bayerhealthcare.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6069983.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung/Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

06/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt