

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PERFAN, concentraat voor oplossing voor infusie 5 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perfan bevat 5 mg enoximon per ml.

Hulpstoffen met bekend effect: natrium, ethanol en propyleenglycol (zie rubriek 4.4).

Elke 20 ml ampul bevat:

14,1 mg natrium

10,4 % (v/v) ethanol

8,67 g propyleenglycol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie. Steriel helder gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Perfan is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Perfan is geïndiceerd voor de behandeling van hartdecompensatie, als de cardiale output is verminderd en de einddiastolische druk is verhoogd, bij patiënten met matig tot ernstig chronisch congestief hartfalen of na open hartchirurgie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van enoximon bij kinderen. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld en derhalve dient enoximon niet te worden gebruikt bij kinderen.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies voor parenterale toediening van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De toediening is uitsluitend intraveneus.

Initiële therapie

0,5-1 mg/kg bij een infuussnelheid van ten hoogste 12,5 mg/min gevolgd door een dosis van 0,5 mg/kg om de 30 minuten totdat een voldoende hemodynamisch effect of een totale cumulatieve dosis van 3 mg/kg is bereikt. De behandeling mag ook worden begonnen met toediening van 90 µg/kg/min gedurende 10-30 minuten totdat het gewenste hemodynamische effect is bereikt.

Onderhoudstherapie

Om het effect van Perfan te continueren kan de initiële dosis (max. 3 mg/kg) 4-8 x per dag worden herhaald.

Als alternatief mag een onderhoudsbehandeling worden gegeven door middel van een continue of onderbroken infuus van 5-20 µg/kg/min gedurende maximaal 48 uur.

De dosering met enoximon dient ingesteld te worden op geleide van het hemodynamische effect en het eventuele optreden van bijwerkingen zoals ritmestoornissen en hypotensie. Bij oudere patiënten zijn vaak lagere doseringen noodzakelijk omdat een afname van de renale klaring van enoximon kan optreden. Ook bij patiënten met lichte tot matige lever- en nierinsufficiëntie is dosisaanpassing nodig, maar hierbij is onvoldoende onderzoek voorhanden om dit precies aan te geven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Perfan dient niet gegeven te worden aan patiënten met ernstige lever- en nierinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloeddruk en ECG moeten nauwkeurig worden gecontroleerd gedurende de intraveneuze toediening van Perfan.

Bij patiënten met symptomatische hypotensie moet Perfan in een lagere dosering worden gegeven of indien nodig moet de behandeling worden gestopt. Perfan mag niet worden toegediend aan patiënten met ernstige hypotensie.

Ook bij patiënten met lichte tot matige lever- en nierinsufficiëntie is dosisaanpassing nodig, maar hierbij is onvoldoende onderzoek voorhanden om dit precies aan te geven.

Perfan moet voorzichtig worden gebruikt als de decompensatie gepaard gaat met hypertrofische cardiomyopathie, stenotische of obstructieve klepaandoeningen of een andere uitgangsobstructie. De elektrolyeten- en vochtbalans en de nierfunctie dienen te worden gecontroleerd tijdens de therapie met Perfan. Verbetering van de cardiac output met de daaraan verbonden diurese, kan een verlaging van de diuretica dosering noodzakelijk maken.

Abnormale serumkaliumspiegels (die het gevolg kunnen zijn van overmatige diurese) zouden de patiënt - speciaal patiënten die met digitalis worden behandeld - kunnen predisponeren voor aritmieën. Hypovolemie met onvoldoende einddiastolische druk (hetgeen een gevolg kan zijn van behandeling met diuretica) kan het effect van Perfan verminderen.

Hulpstoffen

Alcohol:

Dit geneesmiddel bevat 1664 mg alcohol (ethanol) per ampul van 20 ml, overeenkomend met 8,32 % w/v. De hoeveelheid per ampul van 20 ml komt overeen met 42 ml bier of 17 ml wijn.

Schadelijk bij alcoholisme.

Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken.

Propyleenglycol:

Propyleenglycol in dit geneesmiddel kan dezelfde effecten hebben als het drinken van alcohol en kan de kans op bijwerkingen vergroten.

Natrium:

Dit geneesmiddel bevat 14,1 mg natrium per ampul van 20 ml, overeenkomend met 7 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Ongewenste klinische verschijnselen werden tot nu toe niet vastgesteld wanneer Perfan gecombineerd gegeven werd met andere cardiovasculaire geneesmiddelen. Wel dient rekening gehouden te worden met een toename van de diurese, waardoor een verlaging van de diuretica noodzakelijk kan zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van enoximon bij de mens tijdens de zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

Zie ook de rubriek met waarschuwingen ten aanzien van de hulpstoffen (rubriek 6.1).

Borstvoeding

Het is niet bekend of enoximon wordt uitgescheiden in moedermelk. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht als een enoximon injectie wordt gegeven aan moeders die borstvoeding geven.

Zie ook de rubriek met waarschuwingen ten aanzien van de hulpstoffen (rubriek 6.1).

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar mogelijke effecten op de vruchtbaarheid uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Perfan bevat ethanol (alcohol). De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Matige trombocytopenie, zonder bloedingen, purpura of petechiën.

Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn en slapeloosheid. In zeldzame gevallen zijn koude rillingen beschreven.

Hartaandoeningen

Extrasystolen, supraventriculaire aritmie, ventriculaire tachyritmie en hypotensie. Deze aritmieën kunnen onderbreken van de behandeling noodzakelijk maken.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Misselijkheid, braken en diarree kunnen aanpassing van de dosering vereisen.

Lever- en galaandoeningen

Verhoging van de leverenzymwaarden; de verhoging is reversibel en verdwijnt na het staken van de therapie.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

In zeldzame gevallen is spierpijn in de extremiteiten beschreven.

Nier- en urinewegaandoeningen

In zeldzame gevallen zijn oligurie en urineretentie beschreven.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij een overdosering van Perfan kunnen hypotensie, ritmestoornissen en eventueel andere bijwerkingen verwacht worden. Wanneer dit zich voordoet dient de toediening van Perfan injectie verlaagd of gestaakt te worden. Zo nodig moeten algemene maatregelen voor handhaven van de circulatie genomen worden. Er zijn geen specifieke antidota bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hartstimulatoren excl. Hartglycosiden; Fosfodiësterse, ATC-code: C01CE03.

Werkingsmechanisme

Enoximon heeft een positief-inotrope en een vaatverwijdende werking, zowel in gezonde personen als in patiënten met cardiale decompensatie. Het verschilt in structuur en werkingsmechanisme van digitalisglycosiden en catecholaminen.

Het werkingsmechanisme van enoximon is echter niet volledig bekend, hoewel dierproeven hebben aangetoond dat de positief-inotrope werking direct is en tenminste gedeeltelijk berust op een selectieve remming van cardiaal phosphodiësterase III met als gevolg een toename van het intracellulaire cyclische AMP.

Enoximon heeft geen significant direct effect op de adenylcyclase activiteit, Ca^{2+} -ATP-ase activiteit of Ca^{2+} opname door het sarcoplasmatisch reticulum.

Farmacodynamische effecten

Cumulatieve doses van 0,5 tot 3 mg/kg geven dosis-afhankelijke verhogingen van de cardiale index en reducties in de pulmonale capillaire wiggedruk (PCWP), de rechter atriumdruk en de perifere weerstand. De hartfrequentie neemt ongeveer met 10 % toe en de bloeddruk daalt ongeveer met 10 %. De toename van de cardiale index bereikt z'n maximum tussen 10 en 30 minuten en duurt 3 tot 6 uur.

Perfan is werkzaam gebleken bij patiënten, die met digitalis behandeld worden, zonder tekenen van digitalisintoxicatie te veroorzaken of te verergeren.

Bij kortdurende behandeling (48 uur), blijft de verbetering in de hartspierwerking bestaan, zonder dat gewenning optreedt. Het effect op het zuurstofgebruik van de hartspier is variabel zonder dat ernstige klinische complicaties hiervan gemeld zijn.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Enoximon veroorzaakte geen aritmieën in dierproeven, hoewel (geringe) effecten op de AV-geleidingstijd en actiepotentiaalduur zijn waargenomen. In twee electrofysiologische studies, waarvan één bij 10 gezonde proefpersonen en de ander bij 12 patiënten met cardiale decompensatie, werden ook geen aritmieën waargenomen.

Supraventriculaire en ventriculaire aritmieën werden echter wel gezien in de eindfase van de behandeling van patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (stadium III/IV). Patiënten met ernstige decompensatie zijn namelijk bijzonder gevoelig voor het ontwikkelen van aritmieën. De duur van de actiepotentiaal en de AV-geleidingstijd zijn verkort onder invloed van Perfan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 85 %.

Distributie

Het distributievolume in “steady state” varieerde van 1 tot 4 l/kg na een intraveneuze dosis van 0,5-3 mg/kg, waarbij de renale klaring van 4-13 ml/min/kg varieerde.

Biotransformatie

In de farmacokinetische parameters zijn grote spreidingen gevonden. De halfwaardetijd bedroeg ongeveer 4 uur bij gezonde personen en 6 uur bij patiënten met cardiale decompensatie. Bij continue infusie van hogere doses ongeveer 8 uur.

Eliminatie

Uitscheiding vindt voornamelijk via de nieren plaats na biotransformatie tot het minder actieve sulfoxide. Gemiddeld wordt 78 % van een orale dosis als de sulfoxide metaboliet in de 24-uurs urine teruggevonden.

Lineariteit/non-lineariteit

Na een aanvangsdosis van 90 µg/kg/min gedurende 20-60 minuten en een onderhoudsinfuus van 1 mg/min gedurende 48 uur, waren de gemiddelde plasmaspiegels gedurende die tijd ongeveer 4 (1-10) µg/ml en 10 (1-23) µg/ml van respectievelijk de intacte stof en de sulfoxide metaboliet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- ethanol
- natriumhydroxide (E524)
- propyleenglycol (E1520)
- stikstof (E941)
- water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Perfan injectie mag alleen maar worden verdund met 0,9 % natriumchloride of met water voor injectie.

Gebruik geen andere verdunningsmiddelen, aangezien hierbij kristallisatie na het mengen is waargenomen, in het bijzonder bij dextrose injectie. Perfan injectie mag niet worden gemengd in glazen flacons of glazen injectiespuiten, omdat kristallisatie is opgemerkt binnen ongeveer 1 uur na het mengen. Alleen plastic flacons of injectiespuiten mogen worden gebruikt voor verdunningen.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes van 5 ampullen à 100 mg enoximon (20 ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik en verwijderen

Perfan moet worden verdund voor de toediening. Toediening geschiedt uitsluitend intraveneus. De verdunning moet geschieden met een gelijk volume fysiologisch zout of water voor injectie. Gebruik van andere oplosmiddelen is niet toegestaan. Kristallisatie van de verdunde oplossing kan binnen het uur optreden in glazen flacons, verdunnen mag daarom alleen in plastic flacons of in een plastic perfusor pompje.

De verdunde oplossing mag niet in de koelkast worden bewaard, daar dan kristallisatie kan optreden. Na verdunning in plastic flacons moet het product worden bewaard bij kamertemperatuur (15 - 25°C), maar niet langer dan 24 uur.

Er mogen geen andere geneesmiddelen of vloeistoffen aan de verdunde oplossing worden toegevoegd of gelijktijdig worden toegediend in dezelfde infuuslijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CARINOPHARM GmbH
Unter den Tannen 6
D-31036 Eime
Duitsland
info@carinopharm.de

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 13343

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 juni 1989
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 07 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.4: 2 november 2023.