

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pentosanpolysulfat SP 54 100 mg Injektionslösung
Pentosanpolysulfat SP 54 25 mg überzogene Tabletten

Wirkstoff: Pentosanpolysulfat-Natrium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle Injektionslösung enthält 100 mg Pentosanpolysulfat-Natrium

1 überzogene Tablette enthält 25 mg Pentosanpolysulfat-Natrium

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

- Injektionslösung
- Runde, orangefarbene überzogene Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Injektionslösung zur einleitenden, überzogene Tabletten zur weiteren unterstützenden Behandlung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen im Stadium IIb nach Fontaine (Claudicatio intermittens), bei Ausschöpfung der Möglichkeiten einer physikalischen Therapie (Gehtraining).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

Darreichungsform, Dosierung und Therapiedauer richten sich nach Art, Schweregrad und Stadium der Erkrankung.

Schwere akute Zustände:

a) Subkutane Anwendung

In der Regel 12-stündlich 100 mg s.c. (1 Amp.); in kritischen Fällen, insbesondere bei akut bedrohlichen arteriellen Durchblutungsstörungen eventuell am 1. Tag bis zu 8-stündlich 100 mg subkutan. Mit dem Nachlassen der akuten Symptome stufenweise Reduktion der Injektionen bis auf 1 Amp. (100 mg) pro Tag. Die Therapiedauer beträgt in dieser Dosierung in der Regel bis zu 10 Tage.

b) Intravenöse Anwendung nach Verdünnung

1.–2. Tag: 300 mg/24 Std.
3.–6. Tag: 200 mg/24 Std. in adäquater Menge physiologischer Kochsalz (NaCl)- oder Glucose-Lösung.

Die Dosierung ist auf diese Weise gut und individuell steuerbar.

Bei akut bedrohlichen Schüben evtl. 100 mg als initialer Bolus. Die verdünnte Lösung ist unmittelbar nach der Zubereitung zu verwenden.

Subakute und chronische Zustände:

a) Injektionen

Im Allgemeinen 3-mal wöchentlich 1 Ampulle (100 mg) s.c. bis zu mehreren Wochen. Die Injektionen sollten später – besonders bei gleichzeitiger oraler Medikation – in längeren zeitlichen Abständen erfolgen.

b) überzogene Tabletten

In der Regel 3-mal täglich 3–4 überzogene Tabletten – möglichst 1–2 Stunden

vor den Mahlzeiten – über mindestens 6–8 Wochen. Da die therapeutischen Effekte durch Wirkungskumulation erst nach einiger Zeit voll zur Entfaltung kommen, ist eine konsequente Fortsetzung der Einnahme über mehrere Wochen erforderlich. Bedarfsweise kann die Wirkung durch eine anfängliche zusätzliche Injektionsserie beschleunigt und verstärkt werden. Eventuell kann nach einigen Wochen die Dosierung auf 2- bis 3-mal täglich 3 überzogene Tabletten reduziert werden.

Art und Dauer der Anwendung:

Für die **subkutanen Injektionen** erfolgt der Einstich senkrecht in der Regel in die mit zwei Fingern angehobene Bauchfalte (vordere oder seitliche Bauchwand). Als Injektionsstelle können auch Oberarm oder Oberschenkel gewählt werden. Die Injektion sollte langsam erfolgen.

Die **überzogenen Tabletten** werden unzerkaut – möglichst 1–2 Stunden vor den Mahlzeiten – mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise ein Glas Trinkwasser [200 ml]) eingenommen.

Die **Dauer der Anwendung** richtet sich nach der Art und dem Schweregrad der Erkrankung:

Bei schweren akuten Zuständen werden die **Injektionen bzw. Infusionen** in oben genannter Dosierung bis zu 10 Tage lang durchgeführt.

Bei subakuten bzw. chronischen Zuständen erfolgt die Therapie mit **Injektionen** bis zu mehreren Wochen, mit **überzogenen Tabletten** mindestens 6–8 Wochen. Die Therapie kann mit überzogenen Tabletten als Langzeittherapie bei eventueller Reduktion der Dosierung bis über ein Jahr und länger durchgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Pentosanpolysulfat SP 54 darf nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Pentosanpolysulfat-Natrium oder einem der sonstigen Bestandteile; Zusätzlich bei überzogenen Tabletten: Überempfindlichkeit gegenüber Gelborange S (E 110)
- aktueller oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) auf Heparin oder Pentosanpolysulfat-Natrium,
- bestehenden Blutungen,
- hämorrhagischer Diathese,
- hämophilen Zuständen,
- blutenden Magen-, Darmgeschwüren,
- frische Hirnblutungen,
- Operationen am Gehirn, Rückenmark und an den Augen,
- Lumbalanästhesie,
- Verdacht auf Tumoren mit Blutungsgefahr,
- schweren Leber-, Nieren- und Bauchspeicheldrüsenerkrankungen,
- Endocarditis lenta,
- abortus imminens,
- habitueller Abortusneigung,
- Verdacht auf placenta praevia,
- Gefahr vorzeitiger Placentalösung,
- Vorsicht in der Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Behandlung, insbesondere mit Injektionen, sollte vorsichtshalber – wie bei allen gerinnungshemmenden Arzneimitteln – eine hämorrhagische Diathese ausgeschlossen werden (Kontrolle von Quick und PTT).

Vorsichtshalber sollten Kontrollen der Thrombozytenzahlen erfolgen:

- vor Beginn der Verabreichung von Pentosanpolysulfat SP 54,
- am 1. Tag nach Beginn der Verabreichung von Pentosanpolysulfat SP 54,
- anschließend während der ersten drei Wochen regelmäßig alle drei bis vier Tage,
- am Ende der Therapie mit Pentosanpolysulfat SP 54.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Lactase-Mangel oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Pentosanpolysulfat SP 54 überzogene Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Heparin oder anderen gerinnungshemmenden Substanzen kann es eventuell zu einer gegenseitigen Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung kommen.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Erfahrungen über eine Einnahme/Anwendung von Pentosanpolysulfat SP 54 in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Pentosanpolysulfat-Natrium passiert nicht die Plazentaschranke. Tierversuche ergaben keine Anhaltspunkte für embryotoxische oder fetotoxische Effekte. Pentosanpolysulfat SP 54 sollte in der Schwangerschaft nur eingenommen/angewendet werden, wenn dies für die Gesundheit der Mutter zwingend erforderlich ist. Wenn eine Behandlung in der Stillzeit notwendig ist, sollte abgestillt werden.

Unter der Geburt ist die Epidural/Spinalanästhesie bei Schwangeren, die mit Antikoagulantien behandelt wurden kontraindiziert.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

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)

Mögliche Nebenwirkungen von Pentosanpolysulfat SP 54 100mg Injektionslösung:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: verlängerte Blutungszeit, Hämatom, Thrombozytopenie, Thrombo-Embolie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Zerebral-Ischämie, Zerebral-Infarkt

Herzerkrankungen

Sehr selten: Myokard-Infarkt, Herzvitium

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Claudicatio intermittens, Aortenstenose

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Übelkeit/Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Haarausfall, allergische Reaktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Schmerzen bzw. Hämatome an der Einstichstelle

Leber und Gallenerkrankungen

Sehr selten: erhöhte Leber-Enzym-Werte

Mögliche Nebenwirkungen von Pentosanpolysulfat SP 54 25mg überzogene Tabletten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Thrombo-Embolie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: transitorische ischämische Attacke, Zerebral-Ischämie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Haarausfall, erythematöse Hautausschläge

Pentosanpolysulfat SP 54 ist im Allgemeinen sehr gut verträglich. Bei Einnahme großer Mengen von Pentosanpolysulfat SP 54 traten sehr selten Übelkeit und Erbrechen auf. Sehr selten kam es nach Verabreichung zu Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Müdigkeit oder allergische Hauterscheinungen). An den Injektionsstellen können sehr selten kleine Hämatome oder Schmerzen an der Einstichstelle auftreten. Sehr selten kann es zu Blutungen und – wie bei Heparin und bestimmten Erkrankungen – zu reversiblen Haarausfall kommen. Sehr selten wurde über transitorische ischämische Attacke, zerebrale Ischämie, Zerebralinfarkt, Claudicatio intermittens, Aortenstenose, Herzvitium, Myokardinfarkt, erhöhten Leberenzymwert, Thrombose bzw. Embolie berichtet, wobei ein ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von Pentosanpolysulfat SP 54 nicht nachweisbar bzw. unwahrscheinlich war und die jeweilige Beobachtung offenbar vielmehr in dem individuellen Krankheitsbild des behandelten Patienten begründet lag.

Sehr selten kann zu Beginn der Behandlung mit Pentosanpolysulfat SP 54 eine leichte vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 100.000

und 150.000/µl auftreten (verursacht durch vorübergehende Thrombozytenaktivierung). Komplikationen kommen in diesen Fällen im Allgemeinen nicht vor. Die Behandlung kann daher fortgeführt werden.

Sehr selten werden Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100.000/µl oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes beobachtet. Bei nicht Sensibilisierten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6–14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei Sensibilisierten unter Umständen innerhalb von Stunden. Die sehr seltene, schwere Form der Thrombozytopenie kann verbunden sein mit arteriellen und venösen Thrombosen/Thromboembolien, Verbrauchskoagulopathie, evtl. Hautnekrosen an der Injektionsstelle, Petechien, Purpura und Meläna. Dabei kann die blutgerinnungshemmende Wirkung von Pentosanpolysulfat SP 54 vermindert sein (Heparintoleranz). In solchen sehr seltenen Fällen ist Pentosanpolysulfat SP 54 sofort abzusetzen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei ihm auch in Zukunft kein Pentosanpolysulfat-Natrium und keine Heparin-haltigen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen. Hinweis zur Kontrolle der Thrombozytenwerte siehe Punkt 4.4.

Bei Thrombozytopenie *nicht ungetestet* mit hoch- oder niedermolekularen Heparinen behandeln (in bis zu 98 % aller Fälle ist Kreuzreaktivität mit hoch- oder niedermolekularen Heparinen zu erwarten!).

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Innere und äußere Blutung bzw. Hämatome

Therapeutische Gegenmaßnahmen

Je nach Schweregrad Dosisreduktion oder Absetzen des Präparates. Ansonsten lässt sich Pentosanpolysulfat-Natrium mit gewichtsäquivalenten Mengen Protaminsulfat neutralisieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe

Durchblutungsfördernde Mittel

Antikoagulantia

Heparinoide

ATC-Code

B01AX07

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Systemisch wirkt Pentosanpolysulfat-Natrium auf die Hämostase über drei Mechanismen:

Erstens hemmt es die Aggregation der Thrombozyten, wenn sie durch Kollagen oder ADP ausgelöst wird, unter Beteiligung von Thrombin.

Zweitens wirkt Pentosanpolysulfat-Natrium auf die Blutgerinnung vornehmlich über eine AT-III-unabhängige Hemmung des Gerinnungsfaktor Xa. Pentosanpolysulfat-Natrium hat eine Wechselwirkung mit dem Faktor VIIIa und hemmt die Aktivierung des Gerinnungsfaktor V. Im Gegensatz zu Heparin

hat es einen geringen Einfluß auf die Wirkung von Thrombin.

Drittens wirkt Pentosanpolysulfat-Natrium auf die Fibrinolyse, über verschiedene Angriffspunkte: es setzt t-PA aus den Endothelien frei, aktiviert den Faktor XII und modifiziert die Fibrinbildung, was zu einer Thrombusauflösung beiträgt.

Darüber hinaus hat Pentosanpolysulfat-Natrium einen systemischen Einfluß auf den Lipidstoffwechsel, indem es Lipoprotein-Lipase aus den Endothelzellen und der Leber freisetzt. Im Blut sinken die Werte für Gesamtcholesterol, Gesamtlipide und Triglyzeride.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Bei subkutaner Applikation der Injektionslösung wird der Wirkstoff Pentosanpolysulfat-Natrium rasch und weitgehend vollständig resorbiert, unterliegt aber bei einer Dosierung von 75 mg einer relativ starken First-pass-Metabolisierung. Bei oraler Applikation der überzogenen Tabletten wird Pentosanpolysulfat-Natrium zwar rasch, aber nur in geringem Umfang resorbiert und unterliegt einer starken First-pass-Metabolisierung. Bei Dosierungen von 2–10 mg/kg ³H-Pentosanpolysulfat-Natrium wurden Resorptionsquoten von 3,4–3,5 % der Dosis ermittelt, die sich bei Mehrfachapplikation innerhalb einer Woche auf etwa 11 % erhöhten.

Verteilung: Tierexperimentelle Studien mit intravenöser Applikation von ³H-Pentosanpolysulfat-Natrium belegen die Aufnahme von intaktem Pentosanpolysulfat-Natrium in den Epithelzellen des Urogenitaltrakts sowie eine Anreicherung auf den Endothelien des Blutgefäßsystems. Die höchsten Radioaktivitätskonzentrationen wurden in der Leber und in der Milz, deutlich niedrigere in den Nieren sowie in Lunge, Haut und Knochenmark beobachtet. Histologische Untersuchungen bestätigten, dass Pentosanpolysulfat-Natrium wie Heparin bevorzugt in die Zellen des reticulo-histiozytären Systems aufgenommen wird. Gamma-szintigraphische Messungen nach Applikation von ¹²⁵I-Pentosanpolysulfat-Natrium bestätigten beim Menschen die Speicherung in Leber und Milz. Die Affinität zu den Erythrozyten ist relativ gering, die Plazenta-Schranke wird nicht überwunden.

Metabolismus: Die Metabolisierung von Pentosanpolysulfat-Natrium erfolgt – hauptsächlich in der Leber und der Milz, zum Teil auch in der Niere – zunächst parallel durch Desulfatierung von Pentosanpolysulfat-Natrium zu Pentosan sowie (in der Niere) durch Depolymerisation unter Bildung von Pentosanpolysulfat-Natrium-Fraktionen mit niedrigerem Molekulargewicht, die ihrerseits wieder desulfatiert werden. Desulfatierung und Depolymerisation sind durch Dosiserhöhung sättigbare Prozesse.

Elimination: Die initial sehr rasch verlaufende Elimination von Pentosanpolysulfat-Natrium aus dem Plasma ist auf dessen hohe Affinität zu den Pentosanpolysulfat-Natrium-speichernden Geweben zurückzuführen. Die Halbwertszeit der Verteilung erhöht sich im Dosisbereich 1–100 mg i.v. mit fortschreitender Sättigung der Pentosan-

polysulfat-Natrium speichernden Strukturen von 7 auf 55 min. Die terminale Halbwertszeit von Pentosanpolysulfat-Natrium beträgt 24 h und ist im therapeutisch relevanten Bereich nicht dosisabhängig.

Ausscheidung: Die Ausscheidung von Pentosanpolysulfat-Natrium und seinen Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Nieren; die biliäre Exkretion ist von untergeordneter Bedeutung; Nach 30-minütiger intravenöser Infusion von 75 mg ³H-Pentosanpolysulfat-Natrium betrug die kumulative renale Exkretion 27 ± 3 % der Dosis, die kumulative fäkale Exkretion aber nur 4 ± 5 %.

Substanzklassen-spezifische Phänomene: Die Pharmakokinetik von Pentosanpolysulfat-Natrium entspricht – auch in quantitativer Hinsicht – der von Heparin und anderen mit Pentosanpolysulfat-Natrium in ihrer chemischen Struktur vergleichbaren Arzneimitteln. Bei der Speicherung von Pentosanpolysulfat-Natrium in den Gefäßepithelzellen und im RHS handelt es sich also nicht um eine für Pentosanpolysulfat-Natrium charakteristische Besonderheit, sondern um ein Substanzklassen-spezifisches Phänomen, das bei Heparin und niedermolekularen Heparinen eine ebenso große Rolle spielt wie bei Pentosanpolysulfat-Natrium.

Bioverfügbarkeit: Die Bioverfügbarkeitsquote von Pentosanpolysulfat-Natrium, die infolge ausgeprägter First-pass-Metabolisierung deutlich unter der Resorptionsquote liegt, beträgt bei subkutaner Applikation von 75 mg Pentosanpolysulfat-Natrium etwa 35 %. Bei oraler Mehrfachapplikation der überzogenen Tabletten in einer Dosierung von 700 mg Pentosanpolysulfat-Natrium pro Tag liegt die Bioverfügbarkeitsquote infolge niedriger Resorptionsquote und ausgeprägter First-pass-Metabolisierung zunächst nur in der Größenordnung von 0,4 %, steigt aber innerhalb von zwei Wochen auf etwa 3 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Affen rief Pentosanpolysulfat SP 54 in hohen Dosierungen fettige Leberzelldegenerationen hervor, und an der Niere von Ratten kam es zusätzlich zu Vakuolisierungen der Tubulusepithelien. Bei Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Mäusen, Ratten und Kaninchen hatte Pentosanpolysulfat-Natrium keine embryoder fetotoxische Effekte. In-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Mutagenität von Pentosanpolysulfat-Natrium ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential. Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben bei Mäusen ein vermehrtes Auftreten von Hemangiosarcomen, hepatozellulären Tumoren und malignen Lymphomen, denen derzeit aufgrund des fehlenden mutagenen Potentials keine klinische Relevanz zugesprochen wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Injektionslösung:

- Wasser f. Injektionszwecke
- 4-Oxopentansäure
- Natriumhydroxid

überzogene Tabletten:

- Sucrose,
- Lactose-Monohydrat,
- Talkum,
- Maisstärke,
- Macrogol 4000,
- Johannisbrotkernmehl,
- Povidon 25,
- Titandioxid (E 171),
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.),
- Arabisches Gummi,
- Macrogol 35000,
- Schellack,
- Calciumdihydrogenphosphat × 1 H₂O,
- Gelborange S (E 110),
- gebleichtes Wachs,
- Carnaubawachs.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt. Dennoch sollte vorsorglich das Präparat nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pentosanpolysulfat SP 54 Injektionslösung ist mindestens 4 Jahre, Pentosanpolysulfat SP 54 überzogene Tabletten sind mindestens 5 Jahre haltbar.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für die Injektionslösung sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die überzogenen Tabletten nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pentosanpolysulfat SP 54 Injektionslösung:

- OP mit 10 Ampullen
- AP mit 100 Ampullen

Pentosanpolysulfat SP 54 überzogene Tabletten:

- OP mit 25 überzogenen Tabletten
- OP mit 100 überzogenen Tabletten
- AP mit 500 überzogenen Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Ampullen nach Anbruch rasch und verletzungssicher entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstr.1
81479 München
☒ Postfach 710269
81452 München
Telefon: 0 89-7 49 87-0
Telefax: 0 89-7 49 87-142
contact@bene-arzneimittel.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Pentosanpolysulfat SP 54 Injektionslösung: 6011736.00.00

Pentosanpolysulfat SP 54 überzogene Tabletten: 6011759.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG

Pentosanpolysulfat SP 54 Injektionslösung: 22.10.2008

Pentosanpolysulfat SP 54 überzogene Tabletten: 07.01.2008

10. STAND DER INFORMATION

April 2010

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin