

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alcover-Sirup

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Sirup enthält 175 mg Gamma-Hydroxybuttersäure-Natrium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: ca. 480 mg Sorbit, 0,75 mg p-Hydroxybenzoesäuremethylester, 0,25 mg p-Hydroxybenzoesäurepropylester, 1,79 mg Saccharin-Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sirup

Klare, gelbliche bis rot-braune Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Akutes Alkoholentzugssyndrom bei chronischem Alkoholabusus
- Unterstützend bei der Langzeitentwöhnung von Alkoholabhängigen unter sorgfältiger medizinischer Überwachung zusammen mit Psychotherapie und sozialer Rehabilitation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tagesdosis: Im Allgemeinen 50 mg/kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 3 Einzeldosen.

Durch Aufteilung der Tagesdosis auf bis zu 6 Einzeldosen kann der Therapieerfolg im Einzelfall verbessert werden.

Bei schwerem Alkoholentzugssyndrom kann die Tagesdosis je nach Bedarf auf bis zu 100 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Die Erhöhung der Dosis führt aber zu vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen.

1 skaliertes Messbechergläschen zu 10 ml Sirup enthält 1750 mg Gamma-Hydroxybuttersäure-Natrium.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Anfangsdosis muss bei allen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion halbiert und die Reaktion auf Dosissteigerungen genau überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Alle Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten diätetische Empfehlungen zur Reduktion der Natriumaufnahme berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Ältere Patienten müssen genau auf eingeschränkte motorische und/oder kognitive Funktionen überwacht werden, wenn sie Alcover einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alcover bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Dauer der Anwendung

- Akutes Alkoholentzugssyndrom: bis 7 Tage
- Langzeitbehandlung: Die Dauer der Behandlung ist variabel. Die Wirksamkeit ist in kontrollierten Studien über 3 Monate zusammen mit Psychotherapie und sozialer Rehabilitation dokumentiert.

Die Therapiedauer kann bei entsprechender Indikationsstellung verlängert werden. Studiendaten liegen bis zu 6 Monaten vor.

Beim Absetzen wird eine stufenweise Dosisreduktion empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Paragruppenallergie.
- Epilepsie, epileptiforme Krämpfe oder Therapie mit Antiepileptika.
- Abhängigkeit von ZNS-dämpfenden Substanzen wie Sedativa und Hypnotika.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alcover darf ausschließlich für die zugelassenen Anwendungsgebiete verwendet werden.

Vor allem bei der Langzeittherapie sind die Patienten im Hinblick auf eigenmächtige Dosiserhöhung, Entwicklung einer Abhängigkeit und Auftreten von Entzugssymptomen laufend zu überwachen. Dies gilt insbesondere auch für das gleichzeitige Vorliegen einer Depression, Persönlichkeitsstörung oder Psychose.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Eliminations-Halbwertszeit und die systemische Exposition von Alcover erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Daher muss die Anfangsdosis bei solchen Patienten halbiert und die Reaktion auf Dosissteigerungen genau überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Alcover bei älteren Patienten vor. Daher müssen ältere Patienten genau auf eingeschränkte motorische Funktionen und/oder kognitive Funktionen überwacht werden, wenn sie Alcover einnehmen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alcover bei Kindern und Jugendlichen ist nicht belegt. Daher wird die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Dieses Arzneimittel enthält p-Hydroxybenzoesäuremethylester und p-Hydroxybenzoesäurepropylester. Diese können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält Sorbit. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält in der Höchstdosierung weniger als 2 Gramm Natrium pro Tag. Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen (z.B. Patienten mit Herzinsuffizienz, Hypertonie oder eingeschränkter Nierenfunktion), sollten dies berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die sedierenden Wirkungen von Antiepileptika bzw. von psychotropen Substanzen können verstärkt werden; die gleichzeitige Verwendung derartiger Arzneimittel mit Alcover ist daher zu vermeiden.

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol ist strikt zu vermeiden.

Sedative Hypnotika

Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen mit Gamma-Hydroxybuttersäure-Natrium (GHB-Na, Einzeldosis von 2,25 g) und Lorazepam (ein Anxiolytikum [Benzodiazepin]; Einzeldosis von 2 mg) und Zolpidemtartrat (ein Hypnotikum [nicht vom Benzodiazepin-Typ]; Einzeldosis von 5 mg) haben keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen gezeigt. Bei gleichzeitiger Einnahme von GHB-Na (2,25 g) und Lorazepam (2 mg) wurde erhöhte Schläfrigkeit beobachtet. Die pharmakodynamische Interaktion mit Zolpidem wurde nicht bewertet. Bei höheren Dosen von GHB-Na, bis zu 9 g/Tag, können in Kombination mit höheren Dosen eines Hypnotikums (innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs) pharmakodynamische Interaktionen, verbunden mit Symptomen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems und/oder Atemdepression, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tramadol

Eine Interaktionsstudie bei gesunden Erwachsenen mit GHB-Na (Einzeldosis von 2,25 g) und Tramadol (ein zentralwirksames Opioid; Einzeldosis von 100 mg) zeigte keine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktion. Bei höheren Dosen von GHB-Na, bis zu 9 g/Tag, können in Kombination mit höheren Dosen eines Opioids (innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs) pharmakodynamische Interaktionen, verbunden mit Symptomen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems und/oder Atemdepression, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Antidepressiva

Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen zeigten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen GHB-Na (Einzeldosis von 2,25 g) und den Antidepressiva Protriptylinhydrochlorid (Einzeldosis von 10 mg) und Duloxetin (60 mg im Steady State). Beim Vergleich zwischen Einzeldosen von GHB-Na allein (2,25 g) und GHB-Na (2,25 g) in Kombination mit Duloxetin (60 mg im Steady State) wurde kein zusätzlicher Einfluss auf die Schläfrigkeit beobachtet. Für die Behandlung der Kataplexie werden Antidepressiva angewendet. Eine mögliche additive Wirkung von Antidepressiva und GHB-Na kann nicht ausgeschlossen werden. Die Nebenwirkungsrate war bei gleichzeitiger Verabreichung von GHB-Na mit trizyklischen Antidepressiva erhöht.

Modafinil

Eine Interaktionsstudie bei gesunden Erwachsenen zeigte keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen GHB-Na (Einzeldosis von 4,5 g) und Modafinil (ein Stimulans; Einzeldosis von 200 mg). Bei annähernd 80% der Patienten, die GHB-Na während klinischer Studien zu Narkolepsie erhielten, wurden gleichzeitig ZNS-stimulierende Arzneimittel gegeben. Es ist nicht bekannt, ob dies die Atmung während der Nacht beeinflusste.

Omeprazol

Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol hat keine klinisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von GHB-Na. Daher ist eine Anpassung der GHB-Na-Dosis nicht erforderlich, wenn GHB-Na begleitend zu Protonen-Pumpen-Inhibitoren gegeben wird.

In-vitro-Studien mit gepoolten menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass GHB-Na die Aktivitäten der menschlichen Isoenzyme nicht signifikant hemmt (siehe Abschnitt 5.2).

Da GHB-Na durch die GHB-Dehydrogenase metabolisiert wird, besteht ein potentielles Risiko für Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die dieses Enzym stimulieren oder hemmen (z.B. Valproat, Phenytoin oder Ethosuximid). Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen am Menschen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität oder Auswirkungen auf die peri- bzw. postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Alcover während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob GHB und/oder dessen Metaboliten beim Tier in die Milch übergehen.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Alcover während der Stillzeit vermieden werden.

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

Alcover hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Alcover kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

Bei ambulant behandelten Patienten soll der vorgenannte Hinweis besonders beachtet werden. Es wird daher empfohlen, die Patienten über mögliche unerwünschte Wirkungen zu informieren.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen geordnet. Hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens liegen keine vollständigen Angaben vor; diesbezügliche Aussagen sind daher nur in beschränktem Umfang möglich.

In den klinischen Studien bestand die einzige häufiger berichtete Nebenwirkung in leichtem Schwindelgefühl, das zumeist nur nach der ersten Verabreichung auftrat. Im Allgemeinen verschwand es jedoch innerhalb von 15 bis 30 Minuten von selbst und trat nach weiteren Verabreichungen nicht mehr auf.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Psychose

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Koma (nach Missbrauch und/oder Überdosierung)

Sehr selten: Krämpfe (ohne gesicherten Zusammenhang mit der Therapie). Bei höherer Dosierung Myoklonien.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schlafapnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Mundtrockenheit

In einigen Fällen wurde über Übelkeit und Diarrhöe berichtet.

Erkrankungen der Haut

Nicht bekannt: Angioödem

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: **Nykturie**

Allgemeine Erkrankungen

Müdigkeit. In niedrigen Dosen kann Euphorie auftreten, während höhere Dosen zur Sedation führen. In Einzelfällen wurde nach der Einnahme sehr hoher Dosen über einen längeren Zeitraum nach dem Absetzen oder einer starken Dosisreduktion das Auftreten von Entzugssymptomen beschrieben.

Entzugsserscheinungen äußern sich in Unruhe, Angst, Zittern, Schweißausbrüchen, Tachykardie, Hypertonie, Schlaflosigkeit, bei schwerem Verlauf auch Übelkeit, Erbrechen, Delirium. Die Symptome beginnen etwa 1 bis 6 Stunden nach der letzten Einnahme und bilden sich in leichteren Fällen innerhalb weniger Tage zurück. In schweren Fällen können sie länger anhalten und rasche intensivmedizinische Behandlung erfordern.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung äußert sich vor allem in einer ZNS-Depression, unter Umständen begleitet von Verwirrtheit und Atemnot.

Therapie

Die Therapie ist symptomatisch: künstliche Beatmung, forcierte Diurese, ggf. Kurzinfusion mit Physostigmin zur Antagonisierung der Sedation. In leichten Fällen bilden sich die oben genannten Symptome spontan zurück; eine Magenspülung kann hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit

ATC-Code: N07BB

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) bei der Behandlung der Alkoholkrankheit ist noch nicht eindeutig geklärt. GHB hat keinen direkten Einfluss auf die Äthanolspiegel im Blut, auch bleibt die Aktivität der Alkohol- bzw. der Aldehyd-Dehydrogenase unverändert.

Pharmakodynamische Wirkungen

GHB ist ein Neurotransmitter, der physiologisch im Gehirn vorkommt und durch spezifische biochemische Reaktionen eine Reihe von zentralnervösen Effekten vermittelt. Bei exogener Zufuhr von GHB können diese Effekte pharmakologisch genutzt werden. Bei intravenöser Verabreichung von relativ hohen Dosen wird GHB zur Sedierung in der Anästhesie eingesetzt.

In-vitro-Studien mit gepoolten menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass GHB-Natrium bis zu einer Konzentration von 3 mM (378 µg/ml) die Aktivitäten der menschlichen Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A nicht signifikant hemmt. Diese Werte sind beträchtlich höher als die bei therapeutischen Dosen erreichten Spiegel.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei oraler Verabreichung eignet sich GHB zur Behandlung von Patienten mit chronischem Alkoholabusus, und zwar sowohl im Rahmen akuter Entzugssymptome als auch zur Langzeitentwöhnung.

Im Rahmen des akuten Alkoholentzuges bilden sich die klinischen Symptome wie Unruhe, Tremor, Schlafstörungen etc. rasch zurück, wobei die Wirkung bereits mit der ersten Dosis einsetzt. Nach erfolgreicher Behandlung der akuten Entzugssymptome wird bei fortgeführter Verabreichung von GHB besonders das Verlangen nach Alkoholaufnahme (Craving) stark herabgesetzt, sodass GHB bei Langzeitanwendung die Abstinenz bei Alkoholabhängigen unterstützt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird GHB rasch und nahezu komplett resorbiert, wobei maximale Blutspiegel nach ca. 20 bis 45 Minuten erreicht werden.

Biotransformation

GHB-Natrium durchläuft eine signifikante präsystemische Verstoffwechslung ("First-pass"-Lebermetabolismus). Die Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund dieses ausgeprägten First-pass-Effekts ca. 30%. GHB wird weitgehend metabolisiert.

Elimination

GHB wird nach β -Oxidation eliminiert (ca. 1% wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden) bzw. durch Oxidation im Krebs-Zyklus als CO₂ abgeatmet. Die Blutspiegel in der Eliminationsphase haben einen biphasischen Verlauf. Die Halbwertszeit der terminalen Elimination beträgt ca. 30 Minuten, die mittlere Verweildauer ca. 1 Stunde.

Linearität/Nicht-Linearität

Sowohl die Resorption als auch die Elimination ist im Sinne einer Sättigungskinetik nicht-linear. Bei wiederholter Verabreichung ändert sich die Pharmakokinetik der GHB nicht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Nach einer Einzeldosis von 25 mg/kg waren die AUC-Werte bei zirrhotischen Patienten doppelt so hoch, wobei die scheinbare orale Clearance von 9,1 bei gesunden Erwachsenen auf 4,5 bzw. 4,1 ml/min/kg bei Klasse-A-Patienten (ohne Aszites) bzw. Klasse-C-Patienten (mit Aszites) reduziert war. Die Eliminationshalbwertszeit war signifikant länger bei Klasse-C- und Klasse-A-Patienten als in der Kontrollgruppe (durchschnittlicher $t_{1/2}$ -Wert von 59 und 32 versus 22 Minuten). Es ist daher sinnvoll, die Anfangsdosis von GHB bei Patienten mit Leberdysfunktion um die Hälfte zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei einer Verabreichung von bis zu 100 mg/kg (Hund) bzw. 500 mg/kg (Ratte) über 26 Wochen wurden keine Abweichungen der ermittelten Parameter im Vergleich zu den Kontrollen gefunden.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxikologie an Ratten und Kaninchen zeigten, dass GHB weder die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere noch die Nachkommenschaft in erster und zweiter Generation beeinträchtigt. Weitere Untersuchungen ergaben, dass GHB frei von spezifischen bzw. dosisabhängigen Effekten in allen Phasen der prä- und postnatalen

Entwicklung ist.

GHB hat weiters in Standarduntersuchungen zu Genotoxizität und Mutagenität keine Hinweise auf eine Beeinflussung von Mutationen und Chromosomenaberrationen ergeben. Langzeit-Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

p-Hydroxybenzoesäuremethylester

p-Hydroxybenzoesäurepropylester

Saccharin-Natrium

Sorbit

Weichselaroma

gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

nach Anbruch: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Glasflasche: Nicht über 25°C lagern;

Plastikflasche: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche (Typ III) oder PET- Flasche mit 140 ml Sirup mit kindergesichertem Verschluss und Polypropylen Messbecher (Skalierung: von 2 bis 15 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Flasche ist mit einem kindergesicherten Verschluss versehen: zum Öffnen Verschluss niederdrücken und gleichzeitig in Pfeilrichtung drehen. Nach Gebrauch ist der Verschluss in üblicher Weise zu verschrauben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

D&A PHARMA, 18 rue Saint-Matthieu, 78550 Houdan, Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-23437

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Dezember 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Dezember 2004

10. STAND DER INFORMATION

09/2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

SG, Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig