

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ambotonin 215,2 mg/ml - parenterale Lösung

Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 215,2 mg einer proteolytischen Peptidfraktion aus Schweinehirnprotein (Cerebrolysin Konzentrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Injektionslösung/fertige Infusionslösung: klare bernsteinfarbene Lösung mit einem pH-Wert von 6,5 bis 7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung von cerebrovaskulären Störungen.
Insbesondere bei folgenden Indikationen:

- senile Demenz vom Alzheimertyp und vaskuläre Demenz
- postapoplektische Ausfallerscheinungen
- Schädel-Hirntraumata (Comotio und Contusio)

Ambotonin wird angewendet bei Erwachsenen und älteren Patienten (> 65 Jahre).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

Im Allgemeinen erhalten Patienten mit:

	Tägliche Dosis	Therapiedauer
Seniler Demenz vom Alzheimertyp und vaskulärer Demenz	10 - 30 ml	4 Wochen
Ischämischem Schlaganfall	20 - 50 ml	10 - 21 Tage
Hämorrhagischem Schlaganfall	30 - 50 ml	10 - 21 Tage
Schädel-Hirntraumata	20 - 50 ml	7 - 30 Tage

Bei Demenz können zur Erfolgssicherung nach 2 Monaten kurmäßige Anwendungen mehrfach wiederholt werden, bis eine weitere Besserung nicht mehr erreichbar ist. Hierbei kann ab dem zweiten Behandlungszyklus von der täglichen Applikation auf eine 2-3 mal wöchentliche Applikation übergegangen werden.

Ein Behandlungszyklus entspricht einer Therapiedauer von 4 Wochen (5 Applikationen/Woche).

Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird aufgrund unzureichender Datenlage nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Bis 5 ml intramuskulär, bis zu 10 ml intravenös. Ab 10 ml wird eine Infusion empfohlen, wobei mit den im Folgenden genannten Standardinfusionslösungen verdünnt und langsam verabreicht wird (Infusionsdauer etwa 15 bis 60 Minuten).

Die Kompatibilität mit folgenden Standardinfusionslösungen wurde über 24 Stunden bei Raumtemperatur und unter Lichteinfluss geprüft.

- 0,9%ige Natriumchloridlösung (9 mg NaCl/ml)
- Ringerlösung (Na^+ 153,98 mmol/l, Ca^{2+} 2,74 mmol/l, K^+ 4,02 mmol/l, Cl^- 163,48 mmol/l)
- Glukose 5%

Die gleichzeitige Gabe von Vitaminen sowie den erforderlichen Herz- bzw. Kreislaufmitteln ist möglich, allerdings nicht in einer Mischspritze.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Status epilepticus.
- Schwere Nierenfunktionsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht bei allergischer Diathese, Erkrankungen des epileptischen Formenkreises und bei Grand mal-Anfällen, da hierbei eine Steigerung der Anfallfrequenz auftreten kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund des pharmakologischen Wirkprofils von Ambotonin ist bei gemeinsamer Verabreichung mit Antidepressiva oder MAO-Hemmern auf additive Effekte zu achten. Es empfiehlt sich in solchen Fällen das Antidepressivum niedriger zu dosieren.

Bei Dosen von 30-40 ml Ambotonin in Kombination mit hohen Dosen von MAO-Hemmern kann es zu einem Blutdruckanstieg kommen.

Ambotonin ist nicht gleichzeitig mit bilanzierten Aminosäurelösungen in einer Infusion zu verabreichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Ambotonin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Ambotonin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder ob auf die Behandlung mit Ambotonin verzichtet bzw. die Behandlung mit Ambotonin unterbrochen wird. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Die durchgeführten klinischen Prüfungen lassen keine Verlängerung der Reaktionszeiten erwarten, jedoch ist eine Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen oder Führen von Kraftfahrzeugen nicht auszuschließen, daher ist von diesen Tätigkeiten Abstand zu nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Ambotonin mit folgenden Häufigkeiten des Auftretens beobachtet und berichtet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Allergische- oder Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Kribbeln, Haut- und lokale Gefäßreaktionen, Nacken-, Kopf- und Gliederschmerzen, Fieber, leichte Rückenschmerzen, Dyspnoe, Schüttelfrost und schockartiger Zustand.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Hyperventilation.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Die erwünschte antriebssteigernde Wirkung wurde auch mit Agitiertheit (Aggressivität, Verwirrtheit, Insomnie) assoziiert. Depression, Apathie, Benommenheit.
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Bei zu rascher Applikation kann Schwindel auftreten. Tremor.
	Sehr selten	Einzelne Grand mal Anfälle und ein Fall von Konvulsion wurde mit Ambotonin in Zusammenhang gebracht.
Gefäßerkrankungen	Selten	Hypertonie, Hypotonie.
Herzerkrankungen	Sehr selten	Bei zu rascher Applikation kann es zu Herzklopfen resp. Arrhythmie kommen.
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr selten	Dyspepsie, Durchfall, Verstopfung, Erbrechen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Besonders bei zu rascher Injektion kann es zu einem mäßigen Hitzegefühl resp. Schwitzen kommen. Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Grippeähnliche Symptome (Erkältung, Husten, Infektion der Atemwege), Müdigkeit.
	Sehr selten	Lokale Reaktionen am Applikationsort wurden beobachtet, wie Hautrötung, Juckreiz und Brennen.

Da Ambotonin bei älteren Patienten angewendet wird, handelt es sich bei den oben angeführten Symptomen meist um Beschwerden, die für diese Altersgruppe typisch sind und über die vielfach auch ohne Medikation berichtet wird.

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher sind keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen durch Überdosierungen oder Intoxikationen bekannt geworden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Gegebenenfalls ist symptomatisch zu therapieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel für das Nervensystem
ATC-Code: N07X

Ambotonin unterstützt die Regeneration nach Schlaganfall und Schädel-Hirn-Traumata und hilft dadurch, die Folgeschäden zu minimieren. Schlaganfallpatienten profitieren insbesondere in den ersten Wochen von einer schnelleren Regeneration. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata führt Ambotonin zu einer Verbesserung der Bewusstseinslage sowie der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung. Bei Demenzen wirkt Ambotonin den fortschreitenden neurodegenerativen Veränderungen entgegen, wodurch eine symptomatische Steigerung der kognitiven Leistung erreicht wird. Eine Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks in der frühen sowie fortgeschrittenen Phase der Erkrankung wird ebenfalls erzielt.

Auf experimenteller Ebene zeigt Ambotonin in Tiermodellen mit verringerter kognitiver Leistungsfähigkeit, wie z. B. bei Demenz oder nach Schädel-Hirn-Traumata, Einfluss auf die synaptische Plastizität und ein verbessertes Lernverhalten. In zerebralen Ischämie-Modellen verringert Ambotonin das Infarktvolumen, reduziert die Bildung von Ödemen, stabilisiert die Mikrozirkulation und normalisiert die durch die Läsion bedingten neurologischen Ausfälle und Lerndefizite. Neben seiner direkten Wirkung auf Neuronen erhöht Ambotonin zusätzlich die Anzahl der Glukose-Transporter-Moleküle in der Blut-Hirn-Schranke deutlich und gleicht so pathologische Energiedefizienzen aus. Positive Effekte von Ambotonin auf den pathologisch gestörten oxidativen Stoffwechsel zeigten sich in einer erhöhten Resistenz gegenüber hypoxischen Bedingungen sowie einer Verminderung der zerebralen Laktatkonzentration.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die proteolytische Peptidfraktion aus Schweinehirnprotein besteht aus kurzkettigen biologischen Peptiden, ähnlich oder ident jenen, die endogen vorliegen. Eine direkte Messung pharmakokinetischer Parameter kann daher nicht durchgeführt werden. Indirekte pharmakokinetische Daten wurden auf der Basis des pharmakodynamischen Profils von Ambotonin festgesetzt. Dementsprechend kann bis zu 24 Stunden nach Einmalgabe eine neurotrophe Wirkung von Ambotonin im Blutplasma nachgewiesen werden.

Weiters können Bestandteile von Ambotonin die Blut-Hirn-Schranke passieren. Präklinische in vivo Versuche zeigten nach intra-zerebroventrikulärer bzw. peripherer Anwendung idente pharmakodynamische Wirkungen auf das zentrale Nervensystem. Dies gilt als indirekter Nachweis, dass Bestandteile von Ambotonin die Blut-Hirn-Schranke passieren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Carcinogenität ergab sich für die Anwendung am Menschen kein besonderes Risiko.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Ambotonin ist inkompatibel mit Lösungen, die den pH-Wert verschieben (5,0 - 8,0) und mit lipidhaltigen Lösungen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ampulle (1, 2, 5 und 10 ml): 4 Jahre
Stechampulle (20, 30 und 50 ml): 2 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme, Restmengen verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität (in 0,9%iger Natriumchloridlösung, Ringerlösung und Glukose 5%) wurde für 24 Stunden unter Lichtschutz bei 5°C (+/- 3°C) sowie bei Raumtemperatur (20°C – 25°C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischen Gesichtspunkten muss das Arzneimittel umgehend verwendet werden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, darf das Arzneimittel nicht länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur (20°C – 25°C) aufbewahrt werden.

Nur klare und bernsteinfarbene Lösungen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml:	10 Ampullen und 50 Ampullen
2 ml:	10 Ampullen
5 ml:	5 Ampullen und 50 Ampullen
10 ml:	5 Ampullen, 10 Ampullen, 15 Ampullen und 50 Ampullen
20 ml:	5 Ampullen
20 ml:	5 Stechampullen und 20 Stechampullen
30 ml:	5 Stechampullen und 20 Stechampullen
50 ml:	5 Stechampullen und 20 Stechampullen

Ampulle aus Braunglas.

Stechampulle aus Braunglas, die mit einem Gummistopfen und einer Bördelkappe versiegelt ist.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Verwendung von Venenkanülen, die über einen längeren Zeitraum liegen, ist vor und nach der Ambotonin -Infusion mit physiologischer Natriumchloridlösung zu spülen.

Nur klare und bernsteinfarbene Lösungen verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EVER Neuro Pharma GmbH, Mondseestraße 11, A-4866 Unterach am Attersee

Tel.: +43-7665-20555-0

Fax: +43-7665-20555-910

office@everpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21372

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.03.1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.11.2016

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.