

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alcover-Sirup

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 mL Sirup enthält 175 mg Natriumoxybat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: ca. 585 mg Sorbitol, 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 Natriumoxybat.

##### *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-Sirup einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alcover-Sirup 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-Sirup 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-Sirup 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-Sirup bei älteren Patienten vor. Daher müssen ältere Patienten genau auf eingeschränkte motorische Funktionen und/oder kognitive Funktionen überwacht werden, wenn sie Alcover-Sirup einnehmen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alcover-Sirup 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 Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 32 mg Natrium pro mL, entsprechend 1,6% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### **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-Sirup ist daher zu vermeiden.

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol ist strikt zu vermeiden.

##### *Sedative Hypnotika*

Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen mit Natriumoxybat, 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 Natriumoxybat (2,25 g) und Lorazepam (2 mg) wurde erhöhte Schläfrigkeit beobachtet. Die pharmakodynamische Interaktion mit Zolpidem wurde nicht bewertet. Bei höheren Dosen von Natriumoxybat, 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 Natriumoxybat (Einzeldosis von 2,25 g) und Tramadol (ein zentralwirksames Opioid; Einzeldosis von 100 mg) zeigte keine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktion. Bei höheren Dosen von Natriumoxybat, 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 Natriumoxybat (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 Natriumoxybat allein (2,25 g) und Natriumoxybat (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 Natriumoxybat kann nicht ausgeschlossen werden. Die Nebenwirkungsrate war bei gleichzeitiger Verabreichung von Natriumoxybat mit trizyklischen Antidepressiva erhöht.

### *Modafinil*

Eine Interaktionsstudie bei gesunden Erwachsenen zeigte keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Natriumoxybat (Einzeldosis von 4,5 g) und Modafinil (ein Stimulans; Einzeldosis von 200 mg). Bei annähernd 80% der Patienten, die Natriumoxybat 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 Natriumoxybat. Daher ist eine Anpassung der Natriumoxybat-Dosis nicht erforderlich, wenn Natriumoxybat begleitend zu Protonen-Pumpen-Inhibitoren gegeben wird.

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

Da Natriumoxybat 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-Sirup während der Schwangerschaft vermieden werden.

### Stillzeit

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

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

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

Alcover-Sirup hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Alcover-Sirup kann auch bei bestimmungsgemäßigem 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

<b>Sehr häufig:</b>	≥ 1/10
<b>Häufig:</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich:</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten:</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten:</b>	< 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 und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Angioödem

##### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Nykturie

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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.

*Entzugserscheinungen* 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

Traisengasse 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: Andere Mittel für das Nervensystem

ATC-Code: N07XX04

### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Natriumoxybat bei der Behandlung der Alkoholkrankheit ist noch nicht eindeutig geklärt. Natriumoxybat 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 Natriumoxybat können diese Effekte pharmakologisch genutzt werden. Bei intravenöser Verabreichung von relativ hohen Dosen wird Natriumoxybat zur Sedierung in der Anästhesie eingesetzt.

*In-vitro*-Studien mit gepoolten menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Natriumoxybat 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 Natriumoxybat 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 Natriumoxybat besonders das Verlangen nach Alkoholaufnahme (Craving) stark herabgesetzt, sodass Natriumoxybat bei Langzeitanwendung die Abstinenz bei Alkoholabhängigen unterstützt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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

### Biotransformation

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

### Elimination

Natriumoxybat wird nach  $\beta$ -Oxidation eliminiert (ca. 1% wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden) bzw. durch Oxidation im Krebs-Zyklus als  $\text{CO}_2$  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 Natriumoxybat 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 Natriumoxybat 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 Natriumoxybat weder die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere noch die Nachkommenschaft in erster und zweiter Generation beeinträchtigt. Weitere Untersuchungen ergaben, dass Natriumoxybat frei von spezifischen bzw. dosisabhängigen Effekten in allen Phasen der prä- und postnatalen Entwicklung ist.

Natriumoxybat 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  
Sorbitol  
Weichselaroma  
Citronensäure, wasserfrei  
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**

05/2022

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

SG, Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig