

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actovegin 200 mg – überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede überzogene Tablette enthält 200 mg deproteinisiertes Haemoderivat aus Kälberblut (Trockenmasse).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: eine überzogene Tablette enthält 52,3 mg Saccharose, bis zu 68 mg Natrium, bis zu 13 mg Kalium sowie Phenylalanin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette.

Grünlichgelbe, glänzende, runde überzogene Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- unterstützende Behandlung der Symptome von Demenz
- Fortsetzung der parenteralen Behandlung der Symptome von Demenz
- Fortsetzung der parenteralen Behandlung der Symptome von diabetischer Polyneuropathie

Actovegin wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die übliche Dosis beträgt 1–2 überzogene Tabletten, 3 mal täglich.

Die maximale Tagesdosis beträgt 3 mal 3 überzogene Tabletten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Actovegin wird unzerkaut mit Flüssigkeit vor den Mahlzeiten eingenommen.

Die Anwendungsdauer beträgt bis zu 26 Wochen.

Je nach Art und Schwere der Erkrankung kann die Behandlung mit parenteralen Actovegin-Zubereitungen eingeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit bekannter allergischer Prädisposition gegenüber Actovegin bzw. einer Überempfindlichkeit gegen ähnliche Präparate sollen Actovegin nicht einnehmen.

Wegen der Möglichkeit des Auftretens anaphylaktischer Reaktionen soll die Anwendung von Actovegin unter medizinischer Beobachtung und mit geeigneten Möglichkeiten zur Behandlung allergischer Reaktionen erfolgen.

Bei Schlaganfallpatienten, die mit Actovegin behandelt wurden, wurde eine höhere Inzidenz von rezidivierendem ischämischem Schlaganfall berichtet, konfundiert durch die zugrundeliegende Erkrankung. Die Anwendung von Actovegin bei Patienten, die kürzlich einen Schlaganfall erlitten haben, sollte nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 68 mg Natrium pro überzogener Tablette, entsprechend 3,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist bei kochsalzarmer Diät zu berücksichtigen.

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 13 mg pro überzogener Tablette. Dies ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder einer kontrollierten Kalium-Diät zu berücksichtigen.

Phenylalanin

Dieses Arzneimittel enthält Phenylalanin. Phenylalanin kann schädlich für Patienten sein, die eine Phenylketonurie (PKU) haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Actovegin darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der therapeutische Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Actovegin zeigte keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder von behandelten Müttern. Dennoch darf Actovegin in der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der therapeutische Nutzen das potentiellen Risiko für das Kind überwiegt.

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

Actovegin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei Behandlung mit Actovegin berichtet wurden, sind allergische Reaktionen. Diese können vor allem bei Patienten mit einer Neigung zu Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Die im Folgenden gelisteten Nebenwirkungen treten in seltenen Fällen ($>1/10.000$, $<1/1.000$) auf:

Erkrankungen des Immunsystems

allergische Reaktionen (einschließlich Arzneimittelfieber, anaphylaktischer Schock)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Urtikaria, Flush

Die Häufigkeit folgender Nebenwirkung ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Myalgie

In höherer Dosierung können vereinzelt Magenbeschwerden auftreten.

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
A-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Actovegin, sind keine zusätzlichen unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Hämatologika
ATC-Code: B06AB

Wirkmechanismus

Actovegin zeichnet sich durch vielschichtige Wirkmechanismen aus, unter anderem durch direkte Beeinflussung des Zellstoffwechsels - Stimulierung der Sauerstoffaufnahme und -verwertung, des Energiestoffwechsels und der Glucoseaufnahme und -verwertung. Als Sekundäreffekt kommt es zu einer Steigerung der Durchblutung.

Der Glucosetransport in das Gehirn wird durch die in Actovegin enthaltenen Inositol-Phospho-Oligosaccharide (IPOs) gesteigert, die insulinunabhängige Transportenzyme (z.B. GLUT1) stimulieren, welche beispielsweise bei Demenz-Patienten verringert sind. IPOs können die Blut-Hirn-

Schranke passieren. Weiters wurde gezeigt, dass die in Actovegin enthaltenen IPOs die Pyruvat-Dehydrogenase - den Schlüsselenzymkomplex im Glucosemetabolismus - aktiviert und somit die Glucoseverwertung steigert.

Eine Verbesserung des Sauerstoffmetabolismus durch Actovegin konnte indirekt, anhand der Konzentrationserhöhung zellulärer Energiedonatoren (ATP, ADP, Phosphokreatin und Aminosäuren wie Glutaminsäure, Asparaginsäure und GABA) gezeigt werden.

Der neuroprotektiven Wirkmechanismus von Actovegin wird mehreren Signalwegen zugeschrieben: Actovegin verbessert die durch Amyloid-beta-Peptide (Aβ25–35) induzierte Apoptose. Es wird angenommen, dass Beta-Amyloidpeptide als Trigger für eine Reihe molekularer und zellulärer Signalwege fungieren, wie etwa für oxidativen Stress und Entzündung, die letztendlich zu neuronalem Zelltod führen, der für den Verlust von Erinnerung und kognitiven Funktionen verantwortlich ist. Der Nuklearfaktor Kappa B (NF-κB) spielt eine vielfältige Rolle innerhalb des zentralen und auch des peripheren Nervensystems. Er reguliert die Entzündungsreaktion, die zahlreiche degenerative und vaskuläre Krankheiten verstärken kann, und auch ein Faktor bei Schmerz-, Lern-, Erinnerungs- und neuroprotektiven Prozessen sein dürfte. Es konnte gezeigt werden, dass Actovegin das Reportergen der Expression von NF-κB in dosisabhängiger Weise aktiviert und diese vorübergehende Aktivierung könnte zumindest teilweise eine Erklärung der neuroprotektiven Eigenschaften von Actovegin sein. Ein weiterer wichtiger Signalweg ist mit dem nuklearen Enzym Poly(ADP-ribose)-Polymerase (PARP) verbunden. PARP spielt eine wichtige Rolle bei der Identifizierung und Reparatur von Brüchen der einsträngigen DNA, aber eine übermäßige Aktivierung dieses Enzyms kann zelluläre Prozesse auslösen, die zu einer Unterbrechung des oxidativen Stoffwechsels führen. Diese Prozesse können letztendlich zum Zelltod in der Folge von Energiemangel führen. Für Actovegin konnte gezeigt werden, dass es die Aktivität von PARP reduziert und so zu einer funktionellen und morphologischen Verbesserung des zentralen und peripheren Nervensystems führt.

Die Verbesserung der zerebralen Durchblutung wurde mittels Xenon-133-Methode und durch Berechnung des Sauerstoff- bzw. Kohlenstoffdioxidgehalts im arteriellen und venösen Blut gezeigt, wobei die größte Zunahme der Durchblutung in der grauen Substanz des Zentralnervensystems beobachtet wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Symptomatische Behandlung von Demenz

Drei multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien zeigten Überlegenheit von Actovegin gegenüber Placebo in den Domänen Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens und Allgemeines klinisches Ansprechen. 449 Patienten mit Demenz unterschiedlicher Ätiologie (einschließlich Alzheimer-Krankheit und vaskulärer Demenz) wurden in diese Studien eingeschlossen und wurden entweder mit Actovegin behandelt (n = 228) oder mit Placebo (n = 221).

Die Resultate der Sicherheitsanalysen ergaben keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen Patienten, die Actovegin erhalten hatten gegenüber Patienten, die Placebo erhalten hatten.

Diabetische Polyneuropathie

In einer 6-monatigen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie erhielten 567 Typ-2-Diabetiker mit symptomatischer diabetischer Polyneuropathie 20 i.v. Infusionen mit Actovegin (2000 mg/Tag) (n = 281) oder Placebo (n = 286) einmal täglich für maximal 30 Tage, gefolgt dreimal täglich von 3 Actovegin überzogenen Tabletten (1800 mg/Tag) oder Placebo für weitere 140 Tage. In Bezug auf die Bewertung des Total Symptom Scores (TSS) als primären Endpunkt, einschließlich der positiven neuropathischen Symptome Schmerz, Brennen, Parästhesie und Taubheitsgefühl in Füßen oder Beinen, war Actovegin gegenüber Placebo überlegen.

Es gab keine wesentlichen Unterschiede bei der Verteilung von unerwünschten Ereignissen zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Herkömmliche pharmakokinetische Studien wurden mit Actovegin nicht durchgeführt, da es sich bei deproteinisiertem Haemoderivat aus Kälberblut um einen Wirkstoffkomplex aus verschiedenen, ausschließlich physiologischen Komponenten handelt. Diese werden nach der Verabreichung in das Reservoir endogener Substanzen aufgenommen. Von der Dauer bis zum Eintritt der Wirkungen in präklinischen und klinischen Studien kann allerdings auf die Kinetik geschlossen werden. So wurde eine Zunahme der zerebralen Durchblutung bereits ab 20 Minuten nach intravenöser Verabreichung bei Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz beobachtet. Eine Studie an gesunden Freiwilligen zeigte eine Verzögerung der Vigilanzreduktion von Phenobarbital 30 Minuten nach oraler Verabreichung von Actovegin.

Abhängig von der Art der Anwendung kann man daher auf einen Wirkungseintritt nach 20 bis 30 Minuten schließen. Das Wirkmaximum wird nach ca. 3 Stunden erreicht, bei oraler wie bei parenteraler Verabreichung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Mutagenität, Immuntoxizität und zum kontaktallergischen Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Sowohl nach einzelner als auch wiederholter oraler, dermalen, subkutaner und intravenöser Anwendung zeigte das deproteinisierte Haemoderivat aus Kälberblut auch bei bis zu 30–40facher Dosierung der jeweiligen Humandosis im Tierversuch keine lokale und/oder systemische Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Povidon K 90
mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Talkum

Überzug:

Diethylphthalat
Hypromellosephthalat
Saccharose
sprühgetrocknetes arabisches Gummi
Chinolingelb (E 104)
Povidon K 30
Macrogol 6000
Talkum
Titandioxid
Montanglycolwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 100 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen, Typ III (hydrolytische Klasse) mit Aluminium-Schraubverschluss.
Packungsgröße: 30 und 50 überzogene Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
4020 Linz

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 2-00115

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Juli 1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.