

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CEBROTONIN 800 mg
800 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 800 mg Piracetam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Hellgelbe, oblonge Tabletten mit Bruchrille

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von chronischen hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Denkstörungen, vorzeitige Ermüdbarkeit und Antriebs- und Motivationsmangel, Affektstörungen. Zur primären Zielgruppe gehören Patienten mit dementiellem Syndrom bei primär degenerativer Demenz, Multiinfarktdemenz und Mischformen aus beiden. Das individuelle Ansprechen auf die Medikation kann nicht vorausgesagt werden.

Hinweis:

Bevor die Behandlung mit Piracetam begonnen wird, sollte geklärt werden, ob die Krankheitserscheinungen nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung beruhen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere des Krankheitsbildes und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie.

Für Erwachsene gelten zur Behandlung dementieller Syndrome folgende Dosierungsrichtlinien:

3-mal täglich 1 CEBROTONIN 800 mg (entsprechend 2,4 g Piracetam). Auf besondere Anordnung des Arztes kann die Dosis auf 3-mal täglich 2 CEBROTONIN 800 mg (entsprechend 4,8 g Piracetam) erhöht werden.

Dosisanpassung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird empfohlen, die Dosierung anzupassen (siehe „Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“). Eine regelmäßige Überprüfung der Kreatinin-Clearance ist während einer Langzeittherapie von älteren Patienten erforderlich, um bei Bedarf die Dosis anzupassen.

Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Piracetam ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann es bei verminderter Nierenfunktion zu erhöhten Plasmaspiegeln kommen. Die Tagesdosis muss daher in Abhängigkeit von der Nierenfunktion individuell festgelegt werden. Die Dosisanpassung sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Hierfür muss zunächst die Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden.

Die CLcr in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum - Kreatinin (mg/dl)}} (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	> 80	Normale Tagesdosis, 2 bis 3 Einzelgaben
Leicht	50 – 79	2/3 der normalen Tagesdosis, 2 bis 3 Einzelgaben
Mäßig	30 – 49	1/3 der normalen Tagesdosis, 2 Einzelgaben
Schwer	< 30	1/6 der normalen Tagesdosis als Einmalgabe
Endstadium (dialysepflichtige Patienten)	-	kontraindiziert

Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Piracetam wird nicht in der Leber metabolisiert. Für Patienten, die ausschließlich eine verminderte Leberfunktion aufweisen, gelten keine besonderen Dosierungshinweise. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Art der Anwendung

CEBROTONIN 800 mg sollte mit einem Glas Flüssigkeit (z.B. Wasser) zweckmäßigerweise zu oder unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Über die Dauer der Behandlung muss der Arzt individuell entscheiden.

Bei der unterstützenden Behandlung dementieller Syndrome ist nach drei Monaten zu überprüfen, ob eine Weiterbehandlung noch angezeigt ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Piracetam oder andere Pyrrolidon Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit zerebraler Blutung
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Endstadium
- Patienten mit Chorea Huntington

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Behandlungsbeginn sollte geklärt werden, ob eine spezifisch zu behandelnde Grunderkrankung vorliegt.

Piracetam darf nur unter Berücksichtigung aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei psychomotorischer Unruhe.

Einfluss auf Thrombozytenaggregation

Aufgrund des Einflusses von Piracetam auf die Thrombozytenaggregation (siehe Abschnitt 5.1), wird bei Patienten mit starker Blutung, Patienten, bei denen ein Risiko für Blutungen besteht, z. B. bei gastrointestinalem Ulkus, Patienten mit zugrundeliegender Erkrankung der Blutgerinnung, Patienten mit einem hämorrhagischem Schlaganfall in der Vorgeschichte, Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen, einschließlich Zahnbehandlung, und Patienten die Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich niedrig dosiertes Aspirin verwenden zu Vorsicht geraten.

Niereninsuffizienz

Piracetam wird über die Niere ausgeschieden, daher ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Ältere Patienten

Bei der Langzeitbehandlung von älteren Patienten ist eine regelmäßige Bestimmung der Kreatinin-Clearance erforderlich, um nötigenfalls eine Dosisanpassung durchführen zu können (siehe Abschnitt 4.2).

Dopingwarnhinweis

Die Anwendung des Arzneimittels CEBROTONIN 800 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Das Interaktionspotential von Piracetam und eine daraus resultierende Beeinflussung der Pharmakokinetik dieser Substanz ist unwahrscheinlich, da ca. 90% der Dosis von Piracetam unverändert über die Nieren ausgeschieden wird.

Bei in vitro Untersuchungen konnte nicht gezeigt werden, dass Piracetam die humanen Lebercytochrom P450 Isoformen CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 4A9/11 bei einer Konzentration von 142, 426 und 1422 µg/ml inhibiert.

Bei 1422 µg/ml wurde eine geringfügig inhibitorische Wirkung auf CYP 2A6 (21%) und 3A4/5 (11%) beobachtet. Allerdings liegen die Ki-Werte für die Hemmung dieser beiden CYP Isoformen wahrscheinlich deutlich über 1422 µg/ml. Daher ist eine metabolische Wechselwirkungen von Piracetam mit anderen Wirkstoffen unwahrscheinlich.

Aufgrund des Wirkmechanismus können synergistische Wechselwirkungen mit anderen ZNS-stimulierenden Medikamenten (wegen Verstärkung der Hyperkinese) auftreten.

Schilddrüsenhormone

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Schilddrüsenpräparaten (T3+T4) wurden Verwirrtheit, Erregbarkeit und Schlafstörungen berichtet.

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ

Unter CEBROTONIN 800 mg kann es zur Wirkungsverstärkung von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ kommen. In einer Einfachblind-Studie an Patienten mit schwerer,

wiederkehrender Venenthrombose hatten 9,6 g Piracetam pro Tag keinen Einfluss auf die Dosierung von Acenocoumarol, die notwendig war, um einen INR von 2,5 bis 3,5 zu erreichen. Verglichen mit der Wirkung von Acenocoumarol alleine, hat 9,6 g Piracetam pro Tag die Thrombozytenaggregation, die Freigabe von β -Thromboglobulin, die Konzentration von Fibrinogen und der Willebrand's Faktoren (VIII : C; VIII : vW : Ag; VIII : vW : RCo) sowie die gesamte Blut- und Plasma-Viskosität signifikant reduziert.

Antiepileptische Medikamente

Eine tägliche Aufnahme von 20 g Piracetam über einen Zeitraum von 4 Wochen verändert die Serumkonzentration von antiepileptischen Medikamenten nicht (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Valproat).

Alkohol

Gleichzeitige Verabreichung von Alkohol hatte keine Auswirkung auf die Serumkonzentration von Piracetam und Alkoholspiegel wurden durch eine orale Gabe von 1,6 g Piracetam nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit einer Anwendung von Piracetam in der Schwangerschaft vor. Untersuchungen am Tier zeigten weder direkte noch indirekte schädigende Wirkung auf die Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Piracetam ist placentagängig. Blutspiegel beim Neugeborenen betragen ca. 70 – 90% der Blutspiegel der Mutter. Piracetam soll während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, wenn es nicht unbedingt notwendig ist.

Stillzeit

Piracetam geht in die Muttermilch über. Piracetam soll daher während der Stillzeit nicht verabreicht werden; wenn in der Stillzeit eine Anwendung von CEBROTONIN 800 mg erforderlich ist, soll abgestillt werden. Bei der Entscheidung, ob das Stillen oder die Behandlung mit Piracetam unterbrochen werden soll, muss der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Nutzen der Behandlung für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

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

Dieses Arzneimittel 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.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung

Die in plazebo-kontrollierten klinischen und pharmakologischen Doppelblind-Studien gesammelten Daten, die quantifizierbare Daten zur Sicherheit beinhalten (basierend auf der UCB „Documentation Data Bank“ Stand Juni 1997), schließen mehr als 3000 Studienteilnehmer ein, die Piracetam unabhängig von der Indikation, der Darreichungsform, der Tagesdosis oder der Merkmale der Studienpopulation erhalten haben.

b. Auflistung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Beobachtungen nach der Marktzulassung werden in Systemorganklassen nach Häufigkeiten angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Nicht bekannt: Erkrankung der Blutgerinnung

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: allergische Reaktionen (wie anaphylaktische Reaktionen)

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: gesteigerte psychomotorische Aktivität (Agitiertheit), Nervosität, Aggressivität, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, depressive Verstimmtheit, Angst

Gelegentlich: Depression

Sehr selten: Verwirrheitszustände, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Hyperkinesie

Sehr selten: Somnolenz, Kopfschmerzen, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen

Nicht bekannt: gehäufte epileptische Anfälle, Schlafstörungen

Erkrankungen des Ohrs- und Labyrinths:

Gelegentlich: Vertigo

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Blutdrucksenkung oder -steigerung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Brechreiz, Abdominalbeschwerden, Diarrhö

Nicht bekannt: Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Mundtrockenheit, vermehrter Speichelfluss

Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten: Urtikaria, Hautrötungen und Hitzegefühle, Juckreiz, Schweißausbrüche

Nicht bekannt: angioneurotisches Ödem, Dermatitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Asthenie, Libidozunahme, gesteigerte Sexualität

Die Nebenwirkungen bei Erwachsenen wurden bei Dosen von etwa 5 g Piracetam täglich mitgeteilt. Bei Kindern wurden vergleichbare Nebenwirkungen bei Dosierungen um 3 g Piracetam täglich beobachtet.

Hinweis:

Die erwünschte Synchronisation und Förderung der elektrischen Aktivität des Gehirns kann bei besonders disponierten Patienten (neuronale Übererregbarkeit) in Ausnahmefällen zu einer Erniedrigung der Krampfschwelle führen.

Bei Patienten, die Antikonvulsiva benötigen, sollte darauf geachtet werden, dass diese Therapie beibehalten wird, auch wenn unter der Behandlung mit Piracetam eine subjektive Besserung resultiert.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Es wurden keine Fälle beschrieben, die im Zusammenhang mit Überdosierung auf zusätzliche zu den unter Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen schließen lassen.

Die höchste Überdosierung die berichtet wurde waren 75 g Piracetam als orale Einnahme. Blutiger Durchfall mit Bauchschmerzen wurden aber höchstwahrscheinlich von der äußerst hohen Dosis an Sorbitol in der verwendeten Darreichungsform hervorgerufen.

Behandlung bei Überdosierung:

Bei akuter, signifikanter Überdosierung besteht die Möglichkeit einer Leerung des Magens durch Spülung oder durch Hervorrufen von Erbrechen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Piracetam. Die Behandlung erfolgt ausschließlich symptomatisch und kann auch Hämodialyse einschließen. Der Extraktionskoeffizient für Piracetam ist 50 – 60%.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, Psychoanaleptika, Andere Psychostimulanzien und Nootropika, Piracetam
ATC-Code: N06BX03

Tierexperimentell wird unter Piracetam der herabgesetzte Hirnstoffwechsel verbessert durch Stimulierung des oxidativen Glukoseabbaus über den Pentosephosphatweg, Erhöhung des ATP-Umsatzes, Erhöhung der cAMP-Konzentration in den Neuronen, Stimulierung der Adenylatkinase, Anregung des Phospholipidstoffwechsels mit erhöhtem Einbau von ³²P in Phosphatidylcholin und -inositol, Förderung der Proteinbiosynthese und Synthese oder Umsatzrate des Atmungsferments Cytochrom b5 unter Hypoxie.

Piracetam bewirkt bei älteren Tieren eine Zunahme der m-Cholinrezeptorendichte und eine Steigerung des Dopaminumsatzes. Es begünstigt die Erregungsübertragung und -fortleitung in die verschiedenen Gehirnregionen mit Verbesserung der EEG-Leistungsspektren.

In EEG-Untersuchungen zeigte sich eine Verstärkung der alpha-Komponenten bei gleichzeitiger Verminderung der theta- und delta-Komponenten.

Beim Patienten beeinflusst Piracetam die gestörte Lern- und Gedächtnisfunktion.

Darüber hinaus weist Piracetam hämostasiologische und -rheologische Effekte auf, durch Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit, Abnahme der Erythrozytenaggregation,

Senkung der Plasmaviskosität, Abnahme der Fließschubspannung und Hemmung der Thrombozytenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Piracetam wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Die relative systemische Bioverfügbarkeit beträgt im Vergleich mit AUC-Werten nach intravenöser Applikation 100 % (800 mg Piracetam als Einzeldosis). Die C_{max} wird nach 30 min (t_{max}) erreicht und beträgt 15 – 19 µg/ml. Die Halbwertszeit liegt unabhängig von der Applikationsart im Plasma bei durchschnittlich 5,2 h (4,4 – 7,1 h) bzw. 7,7 h im Liquor cerebrospinalis. Nach In-vitro - Untersuchungen ist Piracetam zu ca. 15% an Plasmaeiweiß gebunden. Das Verteilungsvolumen liegt bei etwa 0,6 l/kg. Die totale Plasma-Clearance liegt bei ca. 120 ml/min. Metabolite wurden bislang nicht gefunden.

Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung verzögert, so dass zur Vermeidung von Kumulationseffekten eine Dosisreduzierung gemäß den Rest-Stickstoff- bzw. Kreatininwerten nötig wird. Piracetam ist zu 50 - 60% dialysierbar.

Piracetam überwindet die Plazentaschranke und ist im fetalen Plasma sowie in der Amnionflüssigkeit nachweisbar (43 Patientinnen; 2,4 bzw. 6 g Piracetam 2 bis 3 h vor der Geburt). Die Konzentration im fetalen Plasma war ca. 10 - 30% niedriger als die im maternalen. Dosisunabhängig war die Plasmahalbwertszeit bei Neugeborenen jedoch mit 200 min fast doppelt so lang wie die der Mutter (98 - 112 min). Piracetam geht in die Muttermilch über.

Bioverfügbarkeit

Piracetam ist bei oraler Anwendung zu 100 % bioverfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten auf der Grundlage von Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxikologie einschließlich der Prüfung auf Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität lassen kein besonderes Gefährdungspotential für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum, Hypromellose, Propylenglycol, Macrogol 6000, Titandioxid, Eisen(III)-oxid gelb

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Das Arzneimittel sollte nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 30 Tabletten (N1)
KP mit 500 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

WALTER RITTER GmbH + Co. KG
Spaldingstraße 110 B
20097 Hamburg
Telefon: 040 / 236996-0
Telefax: 040 / 236996-33

8. ZULASSUNGSNUMMER

25845.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.03.1992 / 03.06.2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig