

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Encephabol® 100 mg
Encephabol® forte 200 mg

Wirkstoff: Pyritinoldihydrochlorid 1 H₂O

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Encephabol 100 mg:
1 überzogene Tablette enthält
100 mg Pyritinoldihydrochlorid 1 H₂O

Encephabol forte 200 mg:
1 überzogene Tablette enthält
200 mg Pyritinoldihydrochlorid 1 H₂O

Sonstige Bestandteile von Encephabol 100 mg:
Lactose-Monohydrat, Weizenmehl, Sucrose (siehe Abschnitt 4.4).

Sonstige Bestandteile von Encephabol forte 200 mg:
Sucrose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Encephabol 100 mg:
Runde, gelbe, überzogene Tabletten

Encephabol forte 200 mg:
Runde, weiße, überzogene Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Encephabol 100 mg, Encephabol forte 200 mg

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

Hinweis:

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

Encephabol forte 200 mg

Zur unterstützenden Behandlung bei Folgezuständen nach Schädel-Hirn-Trauma mit den Leitsymptomen: Störungen des Bewusstseins, der Vigilanz, der Hirnleistung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Im Einzelnen werden folgende Dosierungen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung und vom Ansprechen des Patienten auf die Therapie empfohlen:

Im Allgemeinen nehmen Erwachsene täglich 3 × 1 überzogene Tablette Encephabol forte 200 mg bzw.

täglich 3 × 2 überzogene Tabletten Encephabol 100 mg.

Diese Dosierungen entsprechen Tagesdosen von jeweils 600 mg Pyritinoldihydrochlorid 1 H₂O.

Art der Anwendung

Encephabol 100 mg, Encephabol forte 200 mg,

Die überzogenen Tabletten werden unzerkaut, am besten mit etwas Flüssigkeit, während oder nach dem Essen geschluckt. Bei Schlafstörungen sollte zur Vermeidung einer Verstärkung die letzte Tagesgabe nicht am späten Nachmittag oder am Abend erfolgen.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsbild:

Bei chronischen Krankheitszuständen, wie z. B. bei Folgezuständen nach Schädelhirntrauma und bei dementiellen Syndromen, sind therapeutische Erfolge meistens erst nach 3- bis 4wöchiger Behandlung gegenüber Placebo festzustellen. Der optimale Effekt ließ sich in der Regel nach 6–12 Wochen sichern. Die Behandlungsdauer bei der Behandlung chronischer Erkrankungen sollte bis zur Wirksamkeitsbeurteilung mindestens 8 Wochen betragen.

Nach 3 Monaten ist zu überprüfen, ob die Indikation für eine Weiterbehandlung noch gegeben ist.

4.3 Gegenanzeigen

Encephabol 100 mg und Encephabol forte 200 mg dürfen nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- vorgeschädigter Niere,
- schweren Leberfunktionsstörungen,
- schweren Blutbildveränderungen,
- akuten oder anamnestisch bekannten Autoimmunerkrankungen, wie z. B. Lupus erythematodes, Myasthenie, Pemphigus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber D-Penicillamin können aufgrund der chemischen Verwandtschaft zu Pyritinol (Thiol-Gruppe) ähnliche unerwünschte Wirkungen auftreten.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis besteht eine vermutlich krankheitsbedingte erhöhte Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen SH-haltigen Verbindungen, so auch gegen Pyritinol. Deshalb sollen bei der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis regelmäßige klinische und labormedizinische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (siehe Kapitel 4.8 Nebenwirkungen).

Encephabol 100 mg:

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- oder Galactose-Intoleranz, Lactase- oder Saccharase-Isomaltase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Encephabol 100 mg nicht einnehmen.

Weizenstärke kann geringe Mengen Gluten enthalten, die aber auch für Patienten, die an Zöliakie leiden, als verträglich gelten.

Encephabol 100 mg und Encephabol forte 200 mg:

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltase-Mangel sollten Encephabol nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pyritinol verstärkt vermutlich die Nebenwirkungen von Penicillamin, Goldpräparaten, Sulfasalazin und Levamisol. Weitere Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Daten von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Pyritinol auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus bzw. Neugeborenen schließen. Tierexperimentelle Studien lassen bei Verwendung von therapeutisch relevanten Dosen nicht auf schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale und fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Trotzdem sollte eine Anwendung von Pyritinol während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach einer sorgfältigen Nutzen/Risikoabschätzung erfolgen.

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

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Pyritinol ergeben sich in der Regel keine Einschränkungen für die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund möglicher individuell unterschiedlicher Reaktionen einzelner Patienten sollte zu Beginn der Behandlung und bei Dosiserhöhung sorgfältig auf eine etwaige Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens geachtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: > 10 %
Häufig: > 1 % – < 10 %
Gelegentlich: > 0,1 % – < 1 %
Selten: > 0,01 % – < 0,1 %
Sehr selten: < 0,01 %, einschließlich Einzelfälle

Bei der Anwendung von Pyritinol bei Patienten mit Hirnleistungsstörungen ohne gleichzeitig bestehende chronische Polyarthritiden können die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen auftreten, die sich überwiegend nach Absetzen der Therapie vollständig zurückbilden:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten:

Leukopenie* (in Einzelfällen bis zur Agranulozytose).

Psychiatrische ErkrankungenGelegentlich:

Erhöhte Erregbarkeit.

Erkrankungen des GastrointestinaltraktsHäufig:

Übelkeit*, Erbrechen*, Durchfall*.

Leber- und GallenerkrankungenGelegentlich:

Leberfunktionsstörungen* (z. B. Transaminasenanstieg, Cholestase).

Erkrankungen der Haut und des UnterhautzellgewebesHäufig:

Ausschläge an der Haut und Schleimhaut*, Juckreiz*.

Sehr selten:

Lichen planus*, blasenbildende, pemphigus-ähnliche Hautreaktionen*, Haarausfall*.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und KnochenkrankungenSehr selten:

Muskel- und Gelenkschmerzen*.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am VerabreichungsortHäufig:

Überempfindlichkeit verschiedener Schweregrade, Temperaturanstieg, Schlafstörungen.

Gelegentlich:

Appetitverlust, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Störungen der Geschmacksempfindung*.

Bei Patienten mit **rheumatoider Arthritis (chronischem Gelenkrheumatismus)** besteht eine vermutlich krankheitsbedingte Empfindlichkeit gegenüber Pyritinol. Daher treten bei diesen Patienten die mit * gekennzeichneten Nebenwirkungen häufiger auf.

Darüber hinaus können bei diesen Patienten Nebenwirkungen auftreten, wie sie für antirheumatische Basistherapeutika typisch sind:

Erkrankungen des Blutes und des LymphsystemsGelegentlich:

Eosinophilie, Thrombopenie.

Erkrankungen des ImmunsystemsGelegentlich:

Vermehrtes Auftreten von antinucleären Antikörpern.

Sehr selten:

Auftreten von LE-Zellen, autoimmunes hypoglykämisches Syndrom.

Erkrankungen des NervensystemsSehr selten:

Parästhesien.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und MediastinumsSehr selten:

Dyspnoe.

Erkrankungen des GastrointestinaltraktsHäufig:

Stomatitis.

Leber- und GallenerkrankungenSehr selten:

Cholestase und Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des UnterhautzellgewebesSehr selten:

Nagelablösung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und KnochenkrankungenSehr selten:

Myasthenische Symptome, Polymyositis.

Erkrankungen der Nieren und HarnwegeHäufig:

Proteinurie (sehr selten bis zum nephrotischen Syndrom).

Sehr selten:

Hämaturie.

Bei allen speziell für Patienten mit rheumatoider Arthritis genannten Nebenwirkungen sowie bei Überempfindlichkeitsreaktionen, Ausschlägen an Haut und Schleimhaut, Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Temperaturanstieg, Störungen der Geschmacksempfindung, Leberfunktionsstörungen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Leukopenie, Lichen planus, blasenbildenden pemphigus-ähnlichen Hautreaktionen und Haarausfall ist das Medikament sofort abzusetzen und, wenn erforderlich, eine symptomorientierte Therapie einzuleiten.

Hinweis:

Bei Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus sollten regelmäßige klinische und labormedizinische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (siehe Kapitel 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Weizenstärke kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

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

Aufgrund der tierexperimentellen Befunde und klinischen Erfahrungen ist die Toxizität von Pyritinol als gering zu bezeichnen. Vergiftungsfälle sind bisher nicht bekannt geworden. Bei Auftreten von Erregungszuständen als Zeichen einer Überdosierung gelten allgemeine symptomatische Behandlungsrichtlinien.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychostimulanzien und Nootropika,

ATC-Code: N06BX02

Pyritinol ist eine Substanz aus der Gruppe der Nootropika. Tierexperimentell wird durch Pyritinol der pathologisch herabgesetzte Hirnstoffwechsel durch Steigerung der

Glukoseaufnahme und -verwertung, des Nucleinsäurestoffwechsels, der kortikalen Acetylcholinfreisetzung und cholinergen Transmission verbessert.

Pyritinol führt zu einer Stabilisierung der Zellmembranstruktur und -funktion durch Hemmung lysosomaler Enzyme und Verhinderung der Bildung freier Radikale. Pyritinol begünstigt bei älteren Tieren die Erregungsübertragung und -fortleitung in die verschiedenen Hirnregionen mit Verbesserung der EEG-Leistungsspektren.

Darüber hinaus weist Pyritinol hämorrheologische Effekte durch Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit, Erhöhung des ATP-Gehaltes in der Erythrozytenmembran und Zunahme der Blutfließfähigkeit auf.

Beim Menschen konnte experimentell eine Durchblutungszunahme und Steigerung der Sauerstoffumsatzrate und Sauerstoffextraktionsrate in ischämischen Hirnarealen sowie eine Zunahme der Glukoseumsatzrate in primär ischämisch geschädigten Hirnarealen gefunden werden. In EEG-Untersuchungen zeigte sich eine Verstärkung der alpha-Komponenten bei gleichzeitiger Verminderung der theta- und delta-Komponenten.

Beim Patienten beeinflusst Pyritinol gestörte Leistungsfähigkeit (insbesondere Lern- und Gedächtnisfunktionen). Bei gesunden Probanden ist unter geeigneten Bedingungen (z. B. Hypoxie, chronische Verabreichung) eine Verbesserung der mentalen Leistungsfähigkeit und -bereitschaft nachweisbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pyritinol wird sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe rasch an der Disulfidbrücke des Moleküls reduktiv gespalten und in pharmakologisch aktive Metaboliten umgewandelt.

20–40% der Substanz werden reversibel an Plasmaproteine gebunden.

Als Hauptmetaboliten wurden identifiziert:

2-Methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-methylmercaptomethyl-pyridin und 2-Methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-methylsulfanyl-methyl-pyridin.

Pyritinol wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert. Maximale Konzentrationen der Radioaktivität nach oraler Gabe von 100 mg ¹⁴C-Pyritinolhydrochlorid 1 H₂O werden nach 30–60 Minuten erreicht. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit der Gesamtradioaktivität beträgt 2,5 Stunden (im Zeitintervall 2–8 Stunden).

Pyritinol wird sehr schnell metabolisiert. Die Metaboliten werden in Form ihrer Konjugate bevorzugt über die Niere ausgeschieden. Die Uringesamtausscheidung betrug in 24 Stunden nach oraler oder intravenöser Applikation 72,4–74,2%. Der weitaus größte Anteil wird bereits in den ersten vier Stunden nach der Applikation eliminiert. Mit den Fäzes wird die Substanz nur zu 5% ausgeschieden.

Nach oraler Mehrfachapplikation wird keine Kumulation der Substanz im Organismus beobachtet. Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion wurden keine toxischen Konzentrationen erreicht.

Aufgrund tierexperimenteller Studien mit radioaktiv markiertem Pyritinolhydrochlorid ist davon auszugehen, dass die Gewebekonzentrationen den Serumkonzentrationen vergleichbar sind. Pyritinol passiert die Blut-hirnschranke, wobei die Substanz und ihre Metaboliten bevorzugt in der grauen Substanz angereichert wurden.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt im Mittel 54 % (38–69 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische toxische Wirkungen wurden nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über den maximalen humantherapeutischen Expositionen lagen. Bei Hunden traten normochrome, normozytäre Anämien auf, die auf immunologische Reaktionen zurückzuführen waren und bei einigen Tieren letal endeten. Andere untersuchte Tierarten zeigten keine hämatologischen bzw. immunologischen Veränderungen.

Bisherige Tests zur genetischen Toxizität mit Pyritinol und Langzeitkarzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen verliefen negativ. Im Bereich humantherapeutischer Expositionen ergaben reproduktionstoxikologische Untersuchungen an mehreren Versuchsspezies keine Hinweise auf negative Effekte hinsichtlich der Fortpflanzungsfähigkeit und Aufzucht sowie Entwicklung und Lebensfähigkeit der Jungtiere. Im maternaltoxischen Dosisbereich wurden bei Ratten und Kaninchen embryotoxische Effekte beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Encephabol 100 mg

Carmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ B) (Ph. Eur.), Lactose-Monohydrat, Cellulosepulver, Montanglycolwachs, Gelatine, arabisches Gummi, Weizenmehl, weißer Ton, Talkum, Sucrose (Saccharose), Chinolingelb, Titandioxid.

Encephabol forte 200 mg:

Cellulosepulver, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Carmellose-Natrium, Talkum, Calciumcarbonat, weißer Ton, Methylcellulose, Povidon (K 25), Glycerol 85 %, Sucrose (Saccharose), Montanglycolwachs, Gelatine, arabisches Gummi, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Encephabol 100 mg, Encephabol forte 200 mg:

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Encephabol 100 mg:
Alu/PVC Blister

Packungen mit 50 überzogenen Tabletten
Packungen mit 100 überzogenen Tabletten
Klinikpackung

Encephabol forte 200 mg:
Alu/PVC Blister

Packungen mit 50 überzogenen Tabletten
Packungen mit 100 überzogenen Tabletten
Klinikpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
64289 Darmstadt

E-Mail: Medwiss.Service@merckgroup.com

Kostenfreie Service-Nummer:
Telefon: 0800 42 88 373
Telefax: (0 61 51) 6285 816

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Encephabol 100 mg: 6105147.01.00
Encephabol forte 200 mg: 6105147.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Encephabol 100 mg: 31.01.2005
Encephabol forte 200 mg: 31.01.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt