Startonyl 125 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle zu 2 ml enthält 250 mg CDP-Cholin (Cytidin-5'-diphosphorsäure-cholinester) in stabilisierter wässriger Lösung.
1 Ampulle zu 8 ml enthält 1000 mg CDP-Cholin (Cytidin-5'-diphosphorsäure-cholinester) in stabilisierter wässriger Lösung.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: weniger als 1 mmol Natrium pro Ampulle Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektions-/Infusionslösung Klare, farblose Lösung; pH 6,5 – 8,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Startonyl ist bei Erwachsenen und älteren Personen indiziert zur Unterstützung therapeutischer Maßnahmen
– bei zerebrovaskulärer Insuffizienz,
– nach Schädel-Hirn-Trauma.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene und ältere Personen
Die Dosierung hängt von der Indikation und der Schwere der Symptomatik ab.
Es wird empfohlen, eine tägliche Dosis von 1000 – 3000 mg CDP-Cholin zu verabreichen.
Die Dauer der Behandlung beträgt je nach Indikationsgebiet und Schwere des Falles bis zu 12 Wochen.
Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten vor.
Art der Anwendung
Zur intravenösen bzw. intramuskulären Anwendung.
Die Verabreichung soll vorzugsweise intravenös als Injektion oder Infusion erfolgen (Verdünnung mit physiologischer Kochsalz- oder Glukoselösung).
Die intramuskuläre Anwendung wird vor allem im Zuge der Nachbehandlung durchgeführt.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d.h. es ist nahezu “natriumfrei”.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Untersuchungen am Tier zeigten weder direkte noch indirekte schädigende Wirkung auf die Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder frühkindliche Entwicklung. Ausreichende Daten zur Verabreichung von CDP-Cholin bei schwangeren Frauen liegen nicht vor.
Entsprechend den heute allgemein gegebenen Empfehlungen sollen Arzneimittel während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, und während der Stillperiode nur unter strenger Indikationsstellung angewendet werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Es wurden keine Sicherheitsstudien mit intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung durchgeführt.
In einer Beobachtungsstudie mit 4191 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall (durchschnittliches Alter 67 Jahre) wurden nach oraler Verabreichung von CDP-Cholin in 0,73 % Nebenwirkungen beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen das Nervensystem und den Gastrointestinaltrakt.
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Selten: Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Empfindung von Paralyse
Selten: Kopfschmerzen, kribbelndes Gefühl, rezidivierender Hirninfarkt
Augenerkrankungen
Selten: Augenfluss
Gefäßerkrankungen

Selten: Hämaturie, zerebrale Angiitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Selten: Respiratorische Beschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Selten: Gastrointestinale Blutung, Diarrhoe, abdominale Beschwerden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Selten: Fieber, Schüttelfrost
Untersuchungen
Selten: Anormale Leberfunktionstests, Gewichtsverlust
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Selten: Herniation des Gehirns
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:
Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Psychostimulanzien und Nootropika
ATC-Code: N06BX06
CDP-Cholin ist ein essentielles Coenzym für die Synthese von Phosphatidylcholin, ein Bestandteil der Zellmembran, der bei Ischämie abgebaut wird. Die Degradation erfolgt durch Phospholipasen, und es entstehen freie Fettsäuren, freie Radikale und Arachidonsäurederivate, welche die Integrität der Zellmembran zerstören. Aufgrund der fehlenden Funktion der Zellmembran, strömen Na^+ und Ca^+ in die Zelle und führen zum Zelltod.
Der exakte Wirkmechanismus von CDP-Cholin ist bis jetzt nicht ganz geklärt, bei Schlaganfall-Patienten werden folgende drei Mechanismen für die Wirkung von CDP-Cholin angenommen:
a) Reparatur von neuronalen Membranen durch eine vermehrte Synthese von Phosphatidylcholin;
b) Reparatur von geschädigten cholinergen Neuronen durch vermehrte Synthese von Acetylcholin;
c) Reduktion von freien Fettsäuren, die an den betroffenen Nervenzellen nach dem Schlaganfall entstehen.
CDP-Cholin aktiviert die Biosynthese von Phosphatidylcholin , welches möglicherweise zerstörte Zellmembranen stabilisiert und die Reparatur der Membranen stimuliert. CDP- Cholin dient auch als Vorstufe für Acetylcholin. Das Gehirn verwendet Cholin hauptsächlich für die Acetylcholin-Synthese, was die verfügbare Menge für die Phosphatidylcholin- Synthese limitieren kann. Wenn Acetylcholin vermehrt notwendig wird oder Cholinspeicher verringert sind, werden Phospholipide von neuronalen Membranen für zusätzliches Cholin katabolisiert. Die Aufnahme von exogenem CDP-Cholin kann dann die strukturelle und funktionelle Integrität von neuronalen Membranen unterstützen und erhalten.
Weiters konnte festgestellt werden, dass CDP-Cholin die Freisetzung von freien Fettsäuren unter hypoxischen Bedingungen reduziert und die Progression weiterer Zellschäden nach Ischämie verhindert.
Zusätzlich dient CDP-Cholin als Zwischenstufe in der Synthese von Sphingomyelin, einem weiteren neuronalen Phospholipidbestandteil der Zellmembran. CDP-Cholin stellt post- ischämische Sphingomylin-Spiegel wieder her.
CDP-Cholin erhöht die Konzentration von Cardiolipin, einer Phospholipidkomponente der inneren Mitochondrienmembran. Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht vollständig bekannt, aber Daten weisen darauf hin, dass CDP-Cholin die enzymatische Hydrolyse von Cardiolipin durch Phospholipase A2 hemmt. In Untersuchungen wurde beobachtet, dass CDP-Cholin die Freisetzung von Arachidonsäure, das als Substrat für die Phospholipase A2 dient, hemmt. Nach post-ischämischer Reperfusion kommt es zur Hydrolyse von Phospholipiden und zu einem verringerten Anteil von Arachidonsäure von Phosphatidylcholin. Nach Verabreichung von CDP-Cholin wird der Anteil von Arachidonsäure wieder hergestellt, was auf eine Hemmung der Aktivierung von Phospholipase A2 hinweist.
Es konnte auch gezeigt werden, dass CDP-Cholin apoptotische Mechanismen, die mit Ischämie oder neurodegenerativen Vorgängen assoziiert sind, hemmt und neuroplastische Mechanismen verstärkt. CDP-Cholin

interferiert mit Apoptose durch vermehrte Phosphatidylcholin-Synthese, die für die Produktion von Sphingomyelin und Ceramid notwendig ist.
In einer pharmakodynamischen Studie mit 7 Personen wurde gezeigt, dass CDP-Cholin eine spezifische Affinität zu Hirnarealen, die mit Erinnerung assoziiert sind, aufweist und die verminderte Durchblutung in diesen Regionen normalisiert.
In Untersuchungen wurde gezeigt, dass CDP-Cholin bei Glaukoma, eine neurodegenerative Erkrankung, eine positive Wirkung erzielt. Ganglionzellen in der Retina werden in einem ähnlichen Prozess wie apoptotische Mechanismen zerstört, und es wird angenommen, dass Cytidin und Cholin in die Ganglionzellen transportiert werden und durch vermehrte Phosphatidylcholin-Synthese neuroprotektiv wirken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung und Biotransformation

Nach Verabreichung wird CDP-Cholin in Cholin und Cytidin im Darm hydrolisiert und rasch und fast vollständig im Organismus verteilt, wobei Cytidin bei Menschen in Uridin umgewandelt wird. Die Bioverfügbarkeit liegt bei >90% nach intravenöser und oraler Verabreichung. Die Peak-Plasmakonzentration erfolgt biphasisch nach ca. 1 Stunde bzw. 24 Stunden. Cholin und Uridin werden über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn transportiert und in die Membran und in die Mikrosomen neuronaler Zellen eingebaut.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt über ausgeatmetes CO_2, Urin und Faeces in zwei Phasen, was die Plasmakonzentration nach Aufnahme von CDP-Cholin widerspiegelt. Nach dem ersten Peak der Plasmakonzentration wurde ein rascher Abfall beobachtet, gefolgt von einer langsamen Eliminationsrate über die folgenden 4 - 10 Stunden, und in der zweiten Ausscheidungsphase wurde ein rascher Abfall nach dem 24-Stunden Peak gefolgt von einem langsameren Abfall berichtet. Die Eliminationshalbwertszeit über CO_2 liegt bei 56 Stunden und über den Urin bei 71 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl es nur eine limitierte Anzahl von publizierten Daten zur Toxizität von CDP-Cholin gibt, lassen die Ergebnisse von klinischen Studien keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid-Lösung
Salzsäure-Lösung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten Lösungen, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nur zur einmaligen Anwendung.
Die Infusionslösung muss nach der Zubereitung sofort verwendet werden.

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

5 Ampullen aus farblosem Glas (Typ I) zu 2 oder 8 ml
50 Ampullen aus farblosem Glas (Typ I) zu 2 oder 8 ml
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, 1010 Wien

8. Zulassungsnummer

15808

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11. Dezember 1975

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.