



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Neurium® HEXAL® 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Wirkstoff: alpha-Liponsäure
1 Filmtablette enthält 600 mg alpha-Liponsäure

Enthält Lactose-Monohydrat und den Farbstoff Gelborange S (E 110).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette

Hellgelbe, längliche Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf jeder Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Die Tagesdosis bei Erwachsenen beträgt 1 Filmtablette Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen (entsprechend 600 mg alpha-Liponsäure), die als Einmaldosis etwa 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit eingenommen werden soll.

Bei stark ausgeprägten Missempfindungen kann initial eine Infusionstherapie mit alpha-Liponsäure erfolgen.

Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen soll unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit auf nüchternen Magen eingenommen werden. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung kann die Resorption behindern. Daher ist es insbesondere bei Patienten wichtig, die zusätzlich eine verlängerte Magenentleerungszeit aufweisen, dass die Einnahme eine halbe Stunde vor dem Frühstück erfolgt.

Da es sich bei der diabetischen Polyneuropathie um eine chronische Erkrankung handelt, kann eine Dauertherapie notwendig sein. Grundlage der diabetischen Polyneuropathie-Therapie ist die optimale Diabetes-Einstellung.

Besondere Patientengruppen
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen
Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen ist absolut kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen alpha-Liponsäure, den Farbstoff Gelborange S (E 110) oder einen der sonstigen Bestandteile.

Hinweis:
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre sind von der Behandlung mit Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen auszunehmen, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Nach Anwendung von Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen kann ein veränderter Geruch des Urins wahrgenommen werden, der keine klinische Relevanz hat.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen nicht einnehmen.

Hinweis für Diabetiker
1 Filmtablette Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen enthält 0,005 BE.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Wirkungsverlust von Cisplatin bei gleichzeitiger Behandlung mit Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen.

Alpha-Liponsäure ist ein Metallchelator und sollte daher aus grundsätzlichen Überlegungen nicht gleichzeitig mit Metallverbindungen (z. B. Eisenpräparate, Magnesiumpräparate, Milchprodukte aufgrund des Calciumgehaltes) gegeben werden. Bei Einnahme der gesamten Tagesdosis von Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen 30 Minuten vor dem Frühstück können Eisen- und Magnesiumpräparate mittags oder abends eingenommen werden.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin bzw. oralen Antidiabetika kann verstärkt werden. Daher ist insbesondere im

Anfangsstadium der alpha-Liponsäure-Therapie eine engmaschige Blutzuckerkontrolle angezeigt. In Einzelfällen kann es zur Vermeidung von Unterzuckerungsercheinungen erforderlich werden, die Insulindosis bzw. die Dosis des oralen Antidiabetikums zu reduzieren.

Hinweis
Der regelmäßige Genuss von Alkohol stellt einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung und Progression neuropathischer Krankheitsbilder dar und kann dadurch auch den Erfolg einer Behandlung mit Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen beeinträchtigen. Daher wird Patienten mit diabetischer Polyneuropathie grundsätzlich empfohlen, den Genuss von Alkohol weitestgehend zu vermeiden. Dies gilt auch für therapiefreie Intervalle.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit
Es entspricht den allgemeinen Grundsätzen der Pharmakotherapie, während der Schwangerschaft und Stillzeit Arzneimittel nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

Schwangere und Stillende sollten sich einer Behandlung mit alpha-Liponsäure nur unter strikter Indikationsstellung durch den Arzt unterziehen, wenn gleich die reproduktionstoxikologischen Untersuchungen keinerlei Anhaltspunkte ergeben haben, die eine Beeinflussung der Fertilität und der frühen Embryonalentwicklung betreffen und sich ferner fruchtschädigende Eigenschaften nicht feststellen ließen.

Über einen möglichen Übertritt von alpha-Liponsäure in die Muttermilch ist nichts bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- 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)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindel
Sehr selten: Veränderung bzw. Störung des Geschmacksempfindens



Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit
Sehr selten wurde über gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen, Magen-Darmschmerzen und Diarrhö berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria und Juckreiz auftreten.

Allgemeine Nebenwirkungen

Aufgrund einer verbesserten Glukoseutili-sation kann sehr selten der Blutzucker-spiegel absinken. Dabei wurden hypogly-kämieartige Beschwerden mit Schwindel, Schwitzen, Kopfschmerzen und Sehstö-rungen beschrieben.

Der Farbstoff Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktion hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auftreten.

Nach akzidenteller oder suizidaler Einnahme oraler Dosen zwischen 10 und 40 g alpha-Liponsäure in Verbindung mit Alkohol sind schwerwiegende Intoxikationen, teilweise mit letalem Ausgang beobachtet worden. Das klinische Vergiftungsbild kann sich zunächst in psychomotorischer Unruhe oder Bewusstseins-trübung äußern und geht im weiteren Verlauf typischerweise mit generalisierten Krampfanfällen und der Ausbildung einer Laktatazidose einher. Des Weiteren wurden Hypoglykämie, Schock, Rhabdomyolyse, Hämolyse, disseminierte intravasculäre Gerinnung (DIC), Knochenmarksdepression und Multiorganversagen als Folgen einer Intoxikation mit hohen alpha-Liponsäure-Dosen beschrieben.

Therapiemaßnahmen bei Intoxikation:

Bereits bei Verdacht auf eine substantielle Intoxikation mit Neurium HEXAL 600 mg bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen (z. B. > 10 Tabletten zu 600 mg bei Erwachsenen und > 50 mg/kg KG bei Kindern) ist eine unverzügliche Klinikeinweisung und die Einleitung von Maßnahmen gemäß den allgemeinen Behandlungsgrundsätzen von Vergiftungsfällen indiziert (z. B. induziertes Erbrechen, Magenspülung, Aktivkohle etc.). Die Behandlung generalisierter Krampfanfälle, der Lactatazidose und aller anderen vital bedrohlichen Folgen einer Intoxikation müssen sich an den Grundsätzen der modernen Intensivtherapie orientieren und symptomatisch erfolgen. Der Nutzen des Einsatzes von Hämodialyse, Hämoperfusions-

oder Filtrationstechniken in der forcierten Elimination von alpha-Liponsäure ist derzeit nicht gesichert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Andere Mittel für das Nervensystem

ATC-Code: A16AX01/N07XB01

Alpha-Liponsäure ist eine vitaminähnliche, aber endogen gebildete Substanz mit Koenzymfunktion bei der oxidativen Decarboxilierung von alpha-Ketosäuren.

Durch die beim Diabetes mellitus verursachte Hyperglykämie kommt es zur Anlagerung der Glukose an die Matrixproteine der Blutgefäße und zur Bildung der so genannten „Advanced Glycosylation End Products“. Dieser Prozess führt zu einer Verminderung des endoneuralen Blutflusses und zu einer endoneuralen Hypoxie/Ischämie, was mit einer erhöhten Produktion von freien Sauerstoffradikalen verbunden ist, die den peripheren Nerv schädigen. Auch konnte im peripheren Nerv eine Depletion von Antioxidantien, wie Glutathion, festgestellt werden.

In Untersuchungen an Ratten wurde durch Streptozotocin Diabetes induziert, der die o. g. biochemischen Prozesse auslöste. Alpha-Liponsäure interagiert mit diesen Prozessen, resultierend in Verminderung der Bildung von Advanced Glycosylation End Products, Verbesserung des endoneuralen Blutflusses, Erhöhung des physiologischen Antioxidantien-spiegels von Glutathion sowie als Antioxidans für freie Sauerstoffradikale im diabetischen Nerv.

Diese in der experimentellen Situation beobachteten Wirkungen sprechen dafür, dass die Funktionalität der peripheren Nerven durch alpha-Liponsäure verbessert werden kann. Das betrifft sensorische Störungen bei diabetischer Polyneuropathie, die sich durch Dysästhesien, Parästhesien wie z. B. Brennen, Schmerzen, Taubheitsgefühl und Ameisenlaufen äußern können.

Ergänzend zu den bisherigen klinischen Erkenntnissen in der symptomatischen Behandlung der diabetischen Polyneuropathie mit alpha-Liponsäure wurden in einer 1995 durchgeführten multizentrischen, placebokontrollierten Studie günstige Wirkungen von alpha-Liponsäure auf die untersuchten Symptome Brennen, Parästhesien, Taubheitsgefühl und Schmerzen gefunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alpha-Liponsäure wird nach oraler Gabe beim Menschen rasch resorbiert. Infolge eines ausgeprägten First-pass-Effektes beträgt die absolute Bioverfügbarkeit (Vergleich zu einer i. v. Gabe) von per os eingenommener alpha-Liponsäure ca. 20 %. Aufgrund einer raschen Gewebsverteilung beträgt die Plasmahalbwertszeit von alpha-Liponsäure beim Menschen ca. 25 Minuten. Die relative Bioverfügbarkeit von alpha-Liponsäure und Gabe fester Darreichungsformen per os beträgt im Verhältnis zu Trinklösungen mehr als 60 %. Maximale Plasmaspiegel von ca. 4 µg/ml werden ca. 0,5 h nach oraler Gabe von 600 mg alpha-Liponsäure gemessen. Durch radioaktive Markierung konnte im Tierexperiment (Ratte, Hund) mit 80–90 % ein überwiegend renaler Ausscheidungsweg gezeigt werden, und zwar in Form von Metaboliten. Auch beim Menschen finden sich nur geringe Mengen intakt ausgeschiedener Substanz im Urin. Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich durch oxidative Seitenkettenverkürzung (beta-Oxidation) und/oder durch S-Methylierung der entsprechenden Thiole.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute und chronische Toxizität
Das Toxizitätsprofil ist charakterisiert durch Symptome, die sowohl das vegetative Nervensystem als auch das zentrale Nervensystem betreffen. Nach wiederholter Applikation sind weitere Zielorgane toxischer Dosen hauptsächlich die Leber und die Niere.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial
Untersuchungen zum mutagenen Potenzial ergaben keine Anhaltspunkte für Gen- oder Chromosomenmutationen.
Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von alpha-Liponsäure ließen sich aus einer Kanzerogenitätsstudie nach oraler Gabe an Ratten nicht ableiten. Eine Studie über einen Tumorpromovierenden Effekt von alpha-Liponsäure im Zusammenhang mit dem Kanzerogen N-Nitroso-Dimethylamin (NDEA) verlief negativ.

c) Reproduktionstoxizität
Alpha-Liponsäure besitzt keinen Einfluss auf die Fertilität und frühe Embryonalentwicklung bei der Ratte bis zu einer maximal geprüften oralen Dosis von 68,1 mg/kg. Bis in den maternal-toxischen Dosisbereich finden sich nach intravenöser Injektion am Kaninchen keine Missbildung erzeugende Eigenschaften.



HEXAL AG

**Neurium® HEXAL® 600 mg
bei diabetisch bedingten Nervenschädigungen Filmtabletten**

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Natriumdodecylsulfat
dünnflüssiges Paraffin
Povidon (K29-32)
Siliciumdioxid-Hydrat (Ph.Eur.)
Chinolingelb (E 104)
Gelborange S (E 110)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Alpha-Liponsäure reagiert in vitro mit Metallionen-Komplexen (z. B. mit Cisplatin), alpha-Liponsäure geht mit Zuckermolekülen (z. B. Lävuloselösung) schwerlösliche Komplexverbindungen ein.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Alu-Blister
Packungen mit 30, 60 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

45901.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29.07.1999

Datum der Verlängerung der Zulassung:
18.10.2007

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig