

## Fachinformation

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

biomo-lipon<sup>®</sup> 600 mg Infusionslösungskonzentrat  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: alpha-Liponsäure, Ethylenbis(azan)-Salz

1 Ampulle zu 24 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 687,4 mg alpha-Liponsäure, Ethylenbis(azan)-Salz (entsprechend 600 mg alpha-Liponsäure).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Nach Verdünnung zur Intravenösen Anwendung

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare grünlich-gelb gefärbte Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

Bei stark ausgeprägten Missempfindungen einer diabetischen Polyneuropathie wird bei Erwachsenen die intravenöse Applikation in einer Dosierung von 24 ml Injektionslösung pro Tag (entsprechend 600 mg alpha-Liponsäure/Tag) empfohlen.

Art der Anwendung

Die Injektionslösung wird intravenös appliziert, und zwar über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen in der Anfangsphase der Behandlung.

Die intravenöse Gabe soll, nachdem der Inhalt von biomo-lipon 600 mg mit 250 ml Natriumchloridlösung 0,9% gemischt wurde, über mindestens 30 Minuten als Kurzinfusion erfolgen. Wegen der Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffs soll die Kurzinfusion erst kurz vor der Anwendung zubereitet werden. Die Infusionslösung ist mit Alufolie gegen Licht zu schützen. Die lichtgeschützte Infusionslösung ist ca. 6 Stunden haltbar. Es ist sicherzustellen, dass die Mindestinfusionsdauer von 30 Minuten eingehalten wird.

Als weiterführende Therapie werden 300 mg bis 600 mg alpha-Liponsäure in Darreichungsformen zur oralen Einnahme angewendet. Grundlage der diabetischen Polyneuropathie-Therapie ist die optimale Diabetes-Einstellung.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

biomo-lipon 600 mg ist absolut kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen alpha-Liponsäure oder einen der sonstigen Bestandteile.

##### Hinweis:

Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit biomo-lipon 600 mg auszunehmen, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Im Zusammenhang mit der parenteralen Anwendung von biomo-lipon 600 mg wurden Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zu anaphylaktischen Schockreaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind daher entsprechend zu überwachen. Im Falle des Auftretens von Frühsymptomen (z.B. Juckreiz, Übelkeit, Unwohlsein, etc.) ist die Therapie sofort zu beenden; ggf. sind weitere Therapiemaßnahmen erforderlich.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wirkungsverlust von Cisplatin bei gleichzeitiger biomo-lipon 600 mg-Behandlung.

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 Unterzuckerungserrscheinungen 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 biomo-lipon 600 mg beeinträchtigen. Daher wird Patienten mit diabetischer Polyneuropathie grundsätzlich empfohlen, den Genuss von Alkohol weitestgehend zu vermeiden. Dies gilt auch für therapiefreie Intervalle.

#### **4.6 Fertilität, 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 unterzie-

hen, wenngleich 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 wurden 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).

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**  
Sehr selten wurde über Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet.

##### **Überempfindlichkeitsreaktionen**

Allergische Reaktionen der Haut mit Urtikaria, Juckreiz, Ekzem und Hautausschlag sowie auch systemisch bis hin zum Schock können auftreten.

##### **Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr selten:

Veränderung bzw. Störung des Geschmacksempfindens.

Sehr selten wurden nach intravenöser Gabe von alpha-Liponsäure Krampfanfälle sowie Doppelsehen beobachtet.

##### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Sehr selten wurden nach intravenöser Gabe von alpha-Liponsäure Purpura und Thrombopathien beobachtet.

##### **Allgemeine Nebenwirkungen**

Häufig treten nach rascher intravenöser Injektion Kopfdruck und Atembeklemmung auf, die spontan abklingen.

Aufgrund einer verbesserten Glukoseutilisation kann sehr selten der Blutzuckerspiegel absinken. Dabei wurden hypoglykämieartige Beschwerden mit Schwindel, Schwitzen, Kopfschmerzen und Sehstörungen beschrieben.

## 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 Bewusstseinsstrübung äußern und geht im weiteren Verlauf typischerweise mit generalisierten Krampfanfällen und der Ausbildung einer Laktatazidose einher. Des Weiteren wurden Hypoglykämie, Schock, Rhabdomyolyse, Hämolyse, disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), Knochenmarksdepression und Multiorganversagen als Folgen der Intoxikation mit hohen alpha-Liponsäure-Dosen beschrieben.

Therapiemaßnahmen bei Intoxikation:

Bereits bei Verdacht auf eine substantielle Intoxikation mit biomo-lipon 600 mg (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 Laktatazidose 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, Hämo-perfusions- oder Filtrationstechniken in der forcierten Elimination von alpha-Liponsäure ist derzeit nicht gesichert.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Coenzym mitochondrialer Multienzymkomplexe; Antioxidans

ATC-Code: NO7 XB 01

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 interagierte alpha-Liponsäure mit diesen, bei durch Streptozotocin-induziertem Diabetes ausgelösten biochemischen Prozessen durch Verminderung der Bildung von Advanced Glycosylation End Products, Verbesserung des endoneuralen Blutflusses, Erhöhung des physiologischen Antioxidantienpiegels 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, 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 unterliegt einem hohen First-pass-Effekt in der Leber. Es bestehen erhebliche interindividuelle Schwankungen in der systemischen Verfügbarkeit von alpha-Liponsäure. Durch Oxidation der Seitenkette und Konjugation wird alpha-Liponsäure biotransformiert und überwiegend renal eliminiert.

Die Plasmahalbwertszeit von alpha-Liponsäure beträgt beim Menschen ca. 25 Minuten und die totale Plasma-Clearance 10-15 ml/min/kg. Am Ende einer 30minütigen Infusion von 600 mg finden sich Plasmaspiegel von ca. 20 µg/ml. 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.

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

## **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 Potential**

Untersuchungen zum mutagenen Potential ergaben keine Anhaltspunkte für Gen- oder Chromosomenmutationen. Hinweise auf ein tu-

morerzeugendes Potential von alpha-Liponsäure ließen sich aus einer Kanzerogenitätsstudie nach oraler Gabe an Ratten nicht ableiten. Eine Studie über einen tumor-promovierenden 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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstige Bestandteile**

Ethylendiamin  
Wasser für Injektionszwecke  
Stickstoff  
Argon

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Alpha-Liponsäure reagiert in vitro mit Metallionen-Komplexen (z. B. mit Cisplatin), alpha-Liponsäure geht mit Zuckermolekülen (z. B. Lävuloslösung) schwerlösliche Komplexverbindungen ein. biomo-lipon 600 mg ist inkompatibel mit Glukoselösung, Ringer-Lösung sowie mit Lösungen, von denen bekannt ist, dass sie mit SH-Gruppen bzw. Disulfid-Brücken reagieren.

Als Trägerlösung für eine Infusionsanwendung von biomo-lipon 600 mg ist ausschließlich physiologische Kochsalzlösung zu verwenden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt im unversehrten Behältnis 3 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 6 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern!

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

biomo-lipon 600 mg Infusionslösungskonzentrat  
Originalpackung mit 5 x 1 Ampulle (N1) zu 24 ml  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung,  
Bündelpackung mit 10 (2 x 5) x 1 Ampulle (N2) zu 24 ml  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung,  
Bündelpackung mit 20 (4 x 5) x 1 Ampulle (N3) zu 24 ml  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung,  
Unverkäufliches Muster mit 2 x 1 Ampulle zu 24 ml  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige  
Hinweisung zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

biomo pharma GmbH  
Josef-Dietzgen-Straße 3  
53773 Hennef  
Tel.: 02242/8740-0  
Fax.: 02242/8740-499  
E-Mail: biomo@biomopharma.de

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

47491.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER  
ZULASSUNG**

13.04.2000/ 11.02.2008

**10. STAND DER INFORMATION**

05/2011

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig