

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

espa-lipon 600 mg Direktinfusion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge:

Wirkstoff:

Thioctsäure, Ethan-1,2-diamin-Salz (1 : 1)

100 ml Infusionslösung enthält 754,0 mg Thioctsäure, Ethan-1,2-diamin-Salz (1 : 1) (entsprechend 600 mg Thioctsäure)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Misempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie

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

Bei stark ausgeprägten Misempfindungen einer diabetischen Polyneuropathie wird bei Erwachsenen die intravenöse Applikation in einer Dosierung von 100 ml Infusionslösung pro Tag (entsprechend 600 mg Thioctsäure/Tag) empfohlen.

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

Die intravenöse Gabe soll langsam erfolgen, indem der Inhalt über mindestens 30 Minuten als Kurzinfusion verabreicht wird. Die Infusion erfolgt direkt aus der Flasche unter Verwendung eines Standardinfusionsbesteckes und des beiliegenden Lichtschutz-Aufhängebeutels. Wegen der Lichtempfindlichkeit soll die Injektionsflasche erst kurz vor Anwendung der Faltschachtel entnommen werden. Es ist sicherzustellen, dass die Mindest-Infusionsdauer von 30 Minuten eingehalten wird.

Als weiterführende Therapie werden 300 mg bis 600 mg Thioctsäure in Darreichungsformen zur oralen Einnahme angewendet.

Grundlage der diabetischen Polyneuropathie-Therapie ist die optimale Diabetes-Einstellung.

4.3 Gegenanzeigen

espa-lipon 600 mg Direktinfusion ist absolut kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Thioctsäure oder einen der sonstigen Bestandteile.

Hinweis:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit der parenteralen Anwendung von espa-lipon 600 mg Direktinfusion wurden Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zu anaphylaktischen Schockreaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind daher entsprechend zu überwachen. Im Falle des Auftretens von Früh-symptomen (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 Behandlung mit espa-lipon 600 mg Direktinfusion.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin bzw. oralen Antidiabetika kann verstärkt werden. Daher ist insbesondere im Anfangsstadium der Thioctsäure-Therapie eine engmaschige Blutzuckerkontrolle angezeigt. In Einzelfällen kann es zur Vermeidung von Unterzuckerungserscheinungen 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 espa-lipon 600 mg Direktinfusion 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 Thioctsäure nur unter strikter Indikationsstellung durch den Arzt unterziehen, wengleich die reproduktions-toxikologischen 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 Thioctsäure in die Muttermilch ist nichts bekannt.

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

keine

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: > 1/10

Häufig: > 1/100, < 1/10

Gelegentlich: > 1/1000, < 1/100

Selten: > 1/10000, < 1/1000

Sehr selten: < 1/10000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Reaktionen am Applikationsort

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.

Störungen des Nervensystems

sehr selten: Veränderung bzw. Störung des Geschmacksempfindens

Sehr selten wurden nach intravenöser Gabe von Thioctsäure Krampfanfälle sowie Doppeltsehen beobachtet.

Blut und Blutgefäße

Sehr selten wurden nach intravenöser Gabe von Thioctsäure 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.

Einzelfälle von Hypoglykämie wurden infolge eines durch Thioctsäure induzierten Insulin-autoimmunsyndroms (hoch positiver Test auf Insulinautoantikörper) vorwiegend bei Patienten asiatischer Herkunft berichtet.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auftreten.

Nach akzidentieller oder suizidaler Einnahme oraler Dosen zwischen 10 und 40 g Thioctsäure 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. Desweiteren wurden Hypoglykämie, Schock, Rhabdomyolyse, Hämolyse, disseminierte intravasculäre Gerinnung (DIC), Knochenmarksuppression und Multiorganversagen als Folgen der Intoxikation mit hohen Dosen von Thioctsäure beschrieben.

Therapiemaßnahmen bei Intoxikation:

Bereits bei Verdacht auf eine substantielle Intoxikation mit espa-lipon 600 mg Direktinfusion (z.B. > 10 Einheiten 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 Thioctsäure ist derzeit nicht gesichert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Thioctsäure ist eine vitaminähnliche, aber endogen gebildete Substanz mit Koenzymfunktion bei der oxidativen Dekarboxylierung 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 sogenannten *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 interagiert Thioctsäure 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 Antioxidantienspiegels 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 Thioctsäure 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 Thioctsäure wurden in einer 1995 durchgeführten multizentrischen, plazebokontrollierten Studie günstige Wirkungen von Thioctsäure auf die untersuchten Symptome Brennen, Parästhesien, Taubheitsgefühl und Schmerzen gefunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Thioctsäure unterliegt einem hohen *first-pass*-Effekt in der Leber. Es bestehen erhebliche interindividuelle Schwankungen in der systemischen Verfügbarkeit von Thioctsäure. Durch Oxidation der Seitenkette und Konjugation wird Thioctsäure biotransformiert und überwiegend renal eliminiert.

Die Plasmahalbwertszeit von Thioctsäure 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.

Thioctsäure reagiert in vitro mit Metallionen-Komplexen (z.B. mit Cisplatin). Thioctsäure 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 tumorerzeugendes Potential von Thioctsäure ließen sich aus einer Kanzerogenitätsstudie nach oraler Gabe an Ratten nicht ableiten. Eine Studie über einen tumorpromovierenden Effekt von Thioctsäure im Zusammenhang mit dem Kanzerogen N-Nitrosodiethylamin (NDEA) verlief negativ.

c) Reproduktionstoxizität

Thioctsäure 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 Missbildungen erzeugenden Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstige Bestandteile**

Ethylendiamin, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff, Argon

Osmolarität: 289 mOsm/l
pH-Wert: 8,0–8,4

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Nach Anbruch sofort verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor Licht schützen und nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Injektionsflasche mit Gummistopfen und Kombikappe, Lichtschutz-Aufhängebeutel

OP 5 × 100ml [N1]

KP 10 × 100ml oder 2 × 5 × 100ml als Folienbündelpackung [N2]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

keine

7. INHABER DER ZULASSUNG

esparma GmbH
Seepark 7
39116 Magdeburg

Telefon: 0391-636098-70
Telefax: 0391-636098-78

8. ZULASSUNGSNUMMER

49979.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

19.11.2003

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin